



FACULTAD DE FARMACIA

Grado de Farmacia

EL EJE INTESTINO-PIEL Y LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PSORIASIS: ALTERACIONES Y POTENCIAL TRATAMIENTO PROBIÓTICO-NUTRICIONAL

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Autora:

Laura Sanjuán Cantos

Tutora:

Esther Caparrós Cayuela

Cotutor:

Enrique Ángel Gomis

Área de Inmunología

Departamento de Medicina Clínica

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Características epidemiológicas y patogenia de la psoriasis	5
1.2. Manifestaciones clínicas	6
1.3. Comorbilidades	8
1.4. Implicación del sistema inmune en la psoriasis.....	8
1.5. Influencia de la microbiota intestinal en la psoriasis: el eje intestino-piel 10	
1.6. Estrategias de tratamiento de la psoriasis.....	14
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
3.1 Diseño	16
3.2 Fuente de obtención de los datos	16
3.3 Tratamiento de la información.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
4.1 Composición alterada de la microbiota intestinal durante la psoriasis	18
4.2 Alteraciones de la microbiota intestinal psoriásica ante diferentes terapias	21
4.3 Influencia de la dieta en la predisposición de la piel a la inflamación..	26
4.4 Microbiota intestinal como diana para el tratamiento probiótico de la psoriasis.....	29
4.5 Resumen de los estudios revisados.....	32
5. LIMITACIONES	36
6. CONCLUSIONES	36
7. BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad multifactorial compleja con un fuerte componente autoinmune, caracterizada por la inflamación crónica de ciertas regiones de la piel resultantes en lesiones epidérmicas, rojizas y descamativas. Esta enfermedad presenta un amplio abanico de comorbilidades de carácter crónico como artritis, diabetes o enfermedad inflamatoria intestinal. Estudios recientes apuntan que el eje microbiota-piel podría desempeñar un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad, siendo el microbioma intestinal un tema crucial en la investigación. El microbioma intestinal desempeña funciones importantes como producir vitaminas, ácidos grasos de cadena corta o estimular al sistema inmunitario, cuyo desequilibrio puede dar lugar a disbiosis y, de esta forma, alterar la composición de la microbiota intestinal del enfermo.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de la psoriasis, atendiendo especialmente al impacto de la microbiota intestinal en su desarrollo y los posibles tratamientos que pueden mejorar este aspecto, incluyendo terapias novedosas y recomendaciones nutricionales/dietéticas

Como resultado se ha encontrado una amplia variedad de estudios en cuanto a la composición de la microbiota, coincidiendo todos los investigadores en que la microbiota de un paciente con psoriasis difiere de uno sano.

Tras el análisis de dichos estudios podemos concluir que tanto la composición de la microbiota como el posible tratamiento adyuvante con probióticos requieren una mayor investigación y estudio, teniendo en cuenta las limitaciones de los ensayos realizados hasta la fecha.

PALABRAS CLAVE: *psoriasis, diet, gastrointestinal microbiome, probiotics, immune system, microbiota.*

ABSTRACT

Psoriasis is a complex, multifactorial disease with a strong autoimmune component; characterised by chronic inflammation of certain regions of the skin resulting in red and scaly epidermal lesions. This disease presents a wide range of chronic comorbidities such as arthritis, diabetes or inflammatory bowel disease. Recent studies suggest that the microbiota-skin axis may play a role in the pathogenesis of the disease, with the gut microbiome playing a vital role on this research. The gut microbiome plays important roles such as producing vitamins, short-chain fatty acids or stimulating the immune system, the imbalance of which can lead to dysbiosis and, by this way, alter the composition of the patients' gut microbiota.

The main objective of this work is to carry out an updated literature review of psoriasis, paying particular attention to the impact of the gut microbiota on its development and the possible treatments that can improve this aspect, including novel therapies and nutritional/dietary recommendations.

As a result, a wide variety of studies have been found regarding the composition of the microbiota, although all researchers agree that the microbiota of a patient with psoriasis differs from that of a healthy patient.

After analysis of these studies, we can conclude that both the composition of the microbiota and the possible adjuvant treatment with probiotics need further investigation and study, taking into account the limitations of the trials conducted to date.

KEY WORDS: *psoriasis, diet, gastrointestinal microbiome, probiotics, immune system, microbiota.*

1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica común que presenta un alto grado de comorbilidad, disminuyendo sustancialmente la calidad de vida a quien la padece y suponiendo unos altos costes sociales con gran impacto ^{1,2}

1.1. Características epidemiológicas y patogenia de la psoriasis

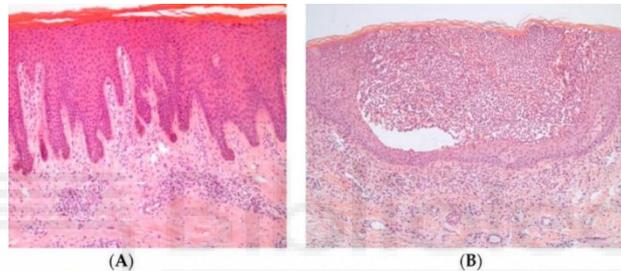
Esta enfermedad no es contagiosa, por lo que no se trasmite a otras personas. La prevalencia mundial es del 2% aproximadamente, pero varía según las regiones, mostrando una prevalencia menor en poblaciones asiáticas y algunas africanas, y ascendiendo hasta un 11% en poblaciones caucásicas escandinavas.³

La etiopatogenia de la psoriasis es multifactorial y desconocida. Actualmente se sabe que incluye una interacción compleja de factores genéticos, infecciosos, relativos al estilo de vida, la microbiota intestinal y otros que, actuando sobre individuos genéticamente predispuestos, producen una hiperproliferación de los queratinocitos. La forma en la que factores genéticos y ambientales interactúan para contribuir a los mecanismos moleculares de la enfermedad sigue siendo difícil de determinar; sin embargo, la vía inmunitaria se ha identificado como importante en la patogenia de esta, por lo que se considera a la psoriasis como una enfermedad inmunológica.⁴

La histología de la placa psoriásica muestra acantosis (hiperplasia epidérmica), que se superpone a infiltrados inflamatorios compuestos por células dendríticas, macrófagos, células T y neutrófilos. De forma adicional a dichos signos y como consecuencia del amplio abanico de subtipos clínicos de la patología, existen discrepancias características entre variantes. En el caso de la psoriasis vulgar se dan acantosis, paraqueratosis e infiltrados dérmicos; mientras que, en la pustulosa, estos se acompañan de infiltrados epidérmicos predominantemente neutrofilicos que provocan la formación de las pústulas. ³

1.2. Manifestaciones clínicas

El sello distintivo de la psoriasis es la inflamación sostenida que conduce a la proliferación descontrolada de queratinocitos y a la diferenciación disfuncional.³ Todo eso conlleva al engrosamiento de la epidermis, en concreto de la capa córnea, formada por láminas horizontales superpuestas con paraqueratosis irregular. En la capa espinosa de la epidermis se produce un engrosamiento considerable de la misma (acantosis) con crestas epidérmicas ensanchadas en su parte basal. A todo ello, se le suma un infiltrado celular linfocítico mixto, mayoritariamente compuesto por células CD4+ (y después CD8+ en lesiones involutivas), con neutrófilos que se desplazan hacia la epidermis en las regiones suprapapilares (Figura 1).^{3,5}



*Figura 1. Histología de la psoriasis vulgar (A) y pustulosa (B).*³

Las manifestaciones dermatológicas de la psoriasis son variadas. Generalmente, la psoriasis se presenta en su variante más común: la psoriasis vulgar o crónica en placas, afectando aproximadamente al 90% de los pacientes de dicha enfermedad.

Se trata de una afección cutánea que provoca enrojecimiento, escamas plateadas e irritación en la piel, con lesiones caracterizadas por ser pruriginosas, eritematosas, y bien delimitadas, pudiendo fusionarse y cubrir grandes áreas de la piel. Las ubicaciones más comunes en las que se presentan son tronco, superficies extensoras de las extremidades y cuero cabelludo (Figura 2).^{1,3}



*Figura 2: Psoriasis vulgar con placas descamativas en el tronco y superficies extensoras de las extremidades.*³

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, la psoriasis cuenta con un gran abanico de subtipos clínicos. Dentro de las distintas variantes conocidas de esta patología destacan:

- Psoriasis invertida: afecta a las ubicaciones intertriginosas y se caracteriza clínicamente por placas y parches eritematosos ligeramente erosivos. Sus lesiones típicas son brillantes y carentes de escamas debido a la fricción de las zonas en las que aparecen, siendo las más comunes axilas, área genital, interglútea y mamaria (Figura 3).³

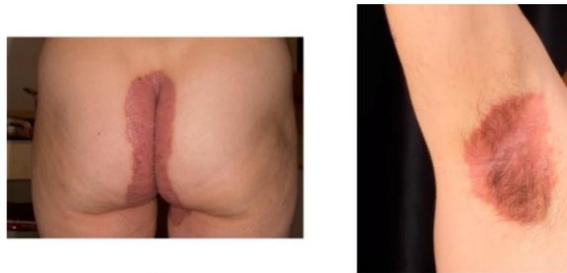


Figura 3: Psoriasis inversa que afecta a los pliegues de la piel (interglúteo, axila, inframamario y genital).³

- Psoriasis pustulosa: se caracteriza por múltiples pústulas estériles coalescentes cuya forma puede ser redonda, oval o triangular con base superior. Sus lesiones aparecen de forma común, aunque no exclusiva, en la superficie de manos y pies (Figura 4).³



Figura 4. Psoriasis pustulosa generalizada (C) y localizada (D).³

- Psoriasis eritrodérmica: afectación aguda en la que más del 90% de la superficie corporal total presenta un fenotipo eritematoso e inflamado. La eritrodermia puede desarrollarse en cualquier tipo de psoriasis y requiere tratamiento de emergencia (Figura 5).³



*Figura 5. Psoriasis eritrodérmica.*³

1.3. Comorbilidades

La psoriasis afecta generalmente a la piel, pero también puede afectar a articulaciones (artritis psoriásica) y ha sido asociada con una serie de enfermedades no dermatológicas, puesto que se ha demostrado que afecta a diferentes sistemas de órganos. En base a esto, la psoriasis se ha postulado como una patología sistémica, más que exclusivamente dermatológica. Entre las comorbilidades con mayor prevalencia destaca la citada artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn, el síndrome metabólico y sus componentes (diabetes/resistencia a la insulina, dislipemia, obesidad e hipertensión arterial, cáncer, enfermedades cardiovasculares y patologías psiquiátricas).^{3,6,7}

El impacto de la psoriasis en la salud psicológica y mental es actualmente una consideración importante debido a las implicaciones de la enfermedad en el bienestar social y el tratamiento. Los pacientes con psoriasis tienen una mayor prevalencia de depresión y ansiedad e ideación suicida. Curiosamente, el tratamiento de la psoriasis mejora los síntomas de ansiedad.³

1.4. Implicación del sistema inmune en la psoriasis

Las lesiones cutáneas aparecen como resultado de una interacción anómala entre el sistema inmune adaptativo (células T), el innato (células dendríticas, macrófagos y neutrófilos) y las células de la piel. Estas, a través de mecanismos de retroalimentación mantienen la inflamación sistémica, ya que altos niveles de citocinas (factor de necrosis tumoral Alpha [TNF- α], interferón Alpha [IFN- α], interleucina beta [IL-1 β] e IL-6) y células inmunitarias activadas circulan por el torrente sanguíneo en la enfermedad.⁸

mientras que IL-12 cuenta con un monómero p35. Diversas investigaciones han observado que durante la psoriasis se produce un aumento de la subunidad p40, y dado que la IL-12 impulsa el desarrollo de las Th1, mientras que la IL-23 está involucrada en el eje Th17, se atribuye dicho crecimiento a la IL-23.

Las principales citocinas implicadas en esta patología (IL-23, TNF- α e IL-17) se pueden dividir en citocinas reguladoras y efectoras en función de su modo de acción. IL-23 ejerce efectos reguladores sobre el mantenimiento de las células Th17, mientras que IL-17 y TNF- α median funciones efectoras de células inmunitarias innatas (TNF- α) adaptativas (TNF- α , IL-17).⁴

Macrófagos, linfocitos, queratinocitos y células endoteliales producen TNF- α , y este a su vez tiene actividad sobre distintos tipos celulares induciendo la liberación de mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión, de forma que amplifica la cascada inflamatoria psoriásica; es por eso por lo que fármacos dirigidos al bloqueo de esta citocina son efectivos en el tratamiento de la enfermedad.⁸

1.5. Influencia de la microbiota intestinal en la psoriasis: el eje intestino-piel

El microbioma humano es la colección de todos los microorganismos que viven en asociación con nuestro organismo. Se encuentran diferentes comunidades microbianas en distintos sitios anatómicos tales como fosas nasales, cavidad oral, piel, tracto gastrointestinal y tracto urogenital. Estas comunidades consisten en una gran variedad de microorganismos que incluyen eucariotas, arqueas, bacterias, virus y ácaros de la piel^{9, 10}. Generalmente no son dañinos y pueden resultar esenciales para mantener la salud. Diversos estudios han demostrado la sensibilidad del microbioma a influencias genéticas y ambientales como la etapa de la vida, la nutrición, el estilo de vida, el género, la medicación, etc.^{11,12}

La microbiota intestinal participa en numerosas funciones biológicas teniendo un papel central en el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo humano: ayuda a digerir alimentos y absorber nutrientes, produce vitaminas B y K y estimula al sistema inmunitario. Uno de los beneficios más importantes es la síntesis de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta como el butirato (cuyos efectos antioxidantes y antiinflamatorios lo convierten en un nutriente fundamental para

los enterocitos)^{11,12}, el propionato o el acetato, que nos proporcionan un 10% de la energía ya que ayudan a producir glucosa en el intestino de manera natural. Por otro lado, las bacterias que componen la microbiota fabrican más del 80% de los neurotransmisores del cerebro, como la serotonina y la dopamina, por lo que juegan un papel importante en el estado de ánimo.^{11,13}

El desequilibrio del microbioma, que puede ser causado por la toma de antibióticos, estrés, alimentación desequilibrada, gastroenteritis, etc; recibe el nombre de “disbiosis”. Esta alteración de la microbiota se asocia con numerosas enfermedades como diabetes, obesidad, hiperinsulinemia, autismo, cáncer de colon, alergias y enfermedades autoinmunes como esclerosis, diabetes tipo I, psoriasis, lupus, etc., siendo, la disbiosis o la permeabilidad intestinal un nexo común entre ellas.¹⁴

Gracias a la secuenciación de última generación de la subunidad pequeña de ARN ribosómico (ARNr 16s), se conoce que aproximadamente 500-1000 especies bacterianas habitan en el intestino. A pesar de la gran cantidad de taxones bacterianos distintos que coexisten, las especies que conforman la microbiota intestinal pertenecen a una pequeña cantidad de filos.⁹ En un adulto sano, Bacteroidetes y Firmicutes son los más abundantes, y en menor proporción tenemos el filo Actinobacteria y Proteobacteria.^{11,12} Existen evidencias de que dichas proporciones pueden verse modificadas en la progresión de la psoriasis, pudiendo contribuir la disbiosis a la etiopatogenia de la enfermedad.

El filo bacteriano Firmicutes se encarga de la fermentación de los hidratos de carbono e incluye entre otros géneros *Lactobacillus* (probióticos con efectos antiinflamatorios), *Enterococcus* y *Clostridium*. El filo Bacteroidetes incluye géneros como *Bacteroides* y *Prevotella*; *Bacteroides*, desempeña un papel inmunomodulador en el intestino a través de la producción de polisacárido A que activa las células T reguladoras. Por lo tanto, una disminución en este género puede resultar en una respuesta inmune alterada frente a la microbiota intestinal, agravando la disbiosis.¹⁵ Por otro lado, dentro del filo Actinobacteria se encuentra *Bifidobacterium*, un probiótico, y por último, el filo Proteobacteria del que forman parte *Helicobacter*, *Clostridium* y *Escherichia coli*, entre otras.^{11,13}

A lo largo de la vida, como ilustra la Figura 7, la composición de la microbiota va cambiando debido a los diversos factores mencionados anteriormente. Desde los bebés que presentan menor variedad de géneros, pasando por la pubertad en la que los principales cambios están impulsados por las hormonas; hasta llegar a la edad adulta en la que se alcanza cierta estabilidad, aumentando la riqueza y la complejidad microbiana. Sin embargo, las alteraciones en el microbioma adulto están más asociadas a la inflamación y la obesidad.⁹

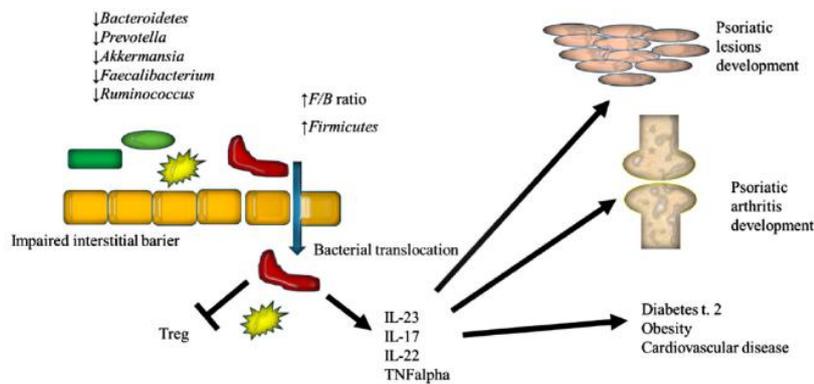
<i>In utero</i>	Neonatal period	Childhood (first 2–3 years)	Puberty	Adulthood	Old age
Sterility/hipotesis Bacteria in: -placentas -amniotic fluid -umbilical cord blood -meconium ↓ in utero colonization = Low diversity ↑proteobacteria	Vaginal delivery: ↑Lactobacillus ↑Prevotella C-section delivery: ↑Staphylococcus, ↑Corynebacterium ↑Propionibacterium Breast milk: ↑Lactobacillus ↑Bifidobacterium ↑Staphylococcus ↑Enterococcus Formula milk: Alteration of early colonizers?	Solid foods: ↓Bifidobacteria ↑Microbiome richness	Influences by sex hormones: -↑genes of development / growth - acquisition of antibiotic resistance genes	↑Microbiome richness ↑Microbiome stability ↑↑anaerobes Antibiotic resistance genes ↓ <div style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Lactobacillus, Ruminococcus. </div>	Changes in lifestyle: ↓Bacteroidetes ↑Firmicutes

Figura 7: La microbiota intestinal durante la vida.⁹

Los científicos han documentado que los ratones con obesidad inducida por dieta muestran un aumento en la proporción de microbiota intestinal de miembros del filo Firmicutes y una disminución de *Bacteroides* en comparación con animales no obesos.^{9,16}

La sangre se considera comúnmente como un entorno estéril. Sin embargo, la disbiosis puede promover la traslocación de microorganismos al torrente sanguíneo en muchas ocasiones y, como consecuencia, bacterias latentes o que no se replican pueden estar presentes en la circulación sistémica. Periódicamente, las bacterias latentes (tanto Gram-positivas como Gram-negativas) pueden deshacerse de los componentes de su pared celular, entre los que se encuentran lipopolisacáridos (LPS) y ácido lipoteicoico (LTA). Ambos patrones moleculares asociados a patógeno (PAMPs) inducirán la producción de

citocinas y quimiocinas inflamatorias, activando los sistemas inmunitarios innato y adaptativo como se ha explicado anteriormente, pudiendo actuar como una fuerza impulsora de la inflamación sistemática crónica de los individuos psoriásicos¹⁵.(Figura 8)



*Figura 8: Impacto de la disbiosis intestinal en el desarrollo de lesiones psoriásicas, artritis psoriásica y comorbilidades de la psoriasis.*¹⁷

El eje microbiota-piel podría desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad de psoriasis, siendo el microbioma intestinal un tema candente en la investigación de la enfermedad psoriásica actualmente². Estudios recientes han demostrado que en esta enfermedad juega un papel crucial en el eje Th17, ya que influye en el desarrollo y la reactividad de las células inmunitarias¹⁸, pero el efecto de las alteraciones en la microbiota en dicha influencia sigue sin estar completamente caracterizada.

Interpretando toda esta información de forma conjunta, la psoriasis reafirma la importancia de su componente de enfermedad inmunológica, en la que la disbiosis (originada por antibióticos, estrés dieta, etc) destaca, entre otros factores como un desencadenante de respuesta inmune. En este contexto, el eje intestino-piel podría iniciar y/o retroalimentar positivamente el ciclo inflamatorio psoriásico a través de una cascada de eventos en la que las células Th17, el eje IL-17/L-23 y los infiltrados inflamatorios juegan un papel crucial.

1.6. Estrategias de tratamiento de la psoriasis

En estos últimos años se ha modificado la forma de manejar la psoriasis; esto se debe a la creciente importancia de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los constantes descubrimientos sobre la patogenia han permitido el desarrollo de nuevos fármacos contra dianas específicas.

Según el estado de gravedad, las comorbilidades y el acceso a atención médica, se utiliza un tratamiento u otro. La psoriasis leve se puede tratar con corticoides tópicos, análogos de vitamina D y fototerapia; mientras que la psoriasis de una gravedad mayor requiere tratamiento sistémico. Las principales dianas para el tratamiento de la enfermedad son TFN- α , IL-17 e IL-23. Los fármacos disponibles son antibióticos, anticuerpos monoclonales dirigidos a la inhibición del TNF- α , (adalimumab), IgG1k anti-interleucina (IL)-12/23 (ustekinumab) o contra IL-17, etc.³ Los antibióticos son generalmente utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel sistémicas y tópicas. Esto es debido al aprovechamiento de sus propiedades antisépticas, bacteriostáticas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Sin embargo, estos pueden alterar el microbioma, promoviendo el problema de resistencia a los mismos.⁹

Recientemente también se sugirió que el tratamiento de la psoriasis podría comenzar promoviendo una transición de la flora intestinal alterada hacia la normalidad, incluyendo en esta aproximación estrategias como la terapia con antibióticos adecuados.¹⁵ Adicionalmente, se ha visto que el uso de probióticos tiene un efecto positivo en la psoriasis.¹⁷ *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* son dos probióticos que, además de proporcionar beneficios para la fermentación, nos ayuda a impedir que otros patógenos colonicen el intestino¹¹. Tanto en un modelo murino de psoriasis inducida por imiquimod, como en humanos, se han visto efectos positivos con estos tratamientos.⁹

Los probióticos están definidos según la OMS como “microorganismos vivos que, cuando se administran en la cantidad adecuada, proporcionan beneficios para la salud del huésped”. Tras la ingestión, estos agentes, resistentes a la digestión del ácido gástrico y las sales biliares, colonizan y bloquean el epitelio y las superficies mucosas del intestino, evitando así la adherencia e invasión de patógenos. Al modular la composición de la comunidad microbiana, inducen

respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativa que se extienden más allá del intestino pudiendo afectar a la piel.⁹

Los probióticos podrían tener efectos inmunomoduladores dependientes de la dosis y la duración del tratamiento sobre la proliferación de células T y B, reduciendo su respuesta a los nitógenos de lectina y afectan a la regulación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.¹⁹ *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, son ejemplos de probióticos que podemos encontrar en alimentos fermentados, como el kéfir, el chucrut, el yogur, el queso curado, etc. Además, encontramos *Saccharomyces oulardii* (típico probiótico utilizado para tratar diarreas) y especies como *Escherichia coli* y el género *Bacillus*.¹¹

Por otro lado, los prebióticos son componentes no digeribles de los alimentos, por lo que llegan prácticamente intactos al intestino, que pueden ser utilizados como sustratos por la microbiota intestinal para producir energía metabolitos y micronutrientes pudiendo ser beneficiosos para el hospedador y/o estimular el crecimiento de determinadas especies de interés en la microbiota. Ayudan al crecimiento y desarrollo de los probióticos, ya que son los “alimentos” de estos. Comer alimentos prebióticos aumenta las bifidobacterias, los lactobacilos y otras bacterias, las cuales se alimentan de la capa mucosa del intestino y a la vez la crean, mejoran la absorción de vitaminas y minerales, y contribuyen a reducir la inflamación. Estos beneficios se generan por la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), precursores de componentes antiinflamatorios y beneficiosos para la microbiota intestinal que ayudarán a regular el estreñimiento, la diarrea, el peso y a controlar las enfermedades inflamatorias^{11,20} entre las que podría encontrarse la psoriasis.

Los prebióticos se encuentran fundamentalmente en alimentos de origen vegetal y en la leche materna. Podemos encontrarlos en alimentos como la alcachofa, la chicoria, la remolacha, la cebolla, la calabaza, la avena y otros.^{11,20}

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En base a la información recogida en la introducción de este documento, definimos la hipótesis que postula que la composición de la microbiota intestinal y la dieta tienen un alto impacto en el desarrollo de la psoriasis. En este contexto, las terapias dirigidas al control de la microbiota pueden ayudar a mejorar las manifestaciones clínicas derivadas por la enfermedad.

Este trabajo tiene como principal objetivo investigar la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad autoinmune de la psoriasis a través del análisis de artículos científicos obtenidos por búsqueda bibliográfica. Con dicha información, se pretende responder los siguientes puntos:

- Analizar las características de la microbiota intestinal y su relación con el sistema inmunitario durante el desarrollo de la psoriasis.
- Estudiar el efecto sobre la microbiota de las principales terapias empleadas para el tratamiento de la psoriasis,
- Evaluar el impacto del uso de probióticos e intervenciones dietético-nutricionales sobre la microbiota intestinal psoriásica.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los textos recuperados mediante revisión sistemática.

3.2 Fuente de obtención de los datos

Los datos finalmente obtenidos fueron recopilados, vía internet, mediante consulta directa de la literatura científica recuperada de las bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, SCOPUS y The Cochrane Library.

3.3 Tratamiento de la información

Para llevar a cabo la búsqueda, se utilizaron las palabras clave en inglés establecidos por el tesoro MeSH (Medical Subject Headings, National Library of Medicine), debido a que este es el idioma vehicular de la ciencia en el que se encuentran escritos la práctica totalidad de artículos de mayor relevancia. Se

elaboraron las siguientes ecuaciones de búsqueda utilizando el operador booleano “AND” para aumentar la especificidad de las mismas, forzando la aparición de los términos:

- ("Psoriasis"[Mesh]) AND ("Immune System"[Mesh])
- (("Psoriasis"[Mesh]) AND ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND ("Immune System"[Mesh]))
- (("Psoriasis"[Mesh]) AND ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh])) AND ("Microbiota"[Mesh])
- (("Psoriasis"[Mesh]) AND ("Probiotics"[Mesh])) AND ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh])
- (("Psoriasis"[Mesh]) AND ("Diet"[Mesh])) AND ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh])

Palabras clave: *psoriasis, diet, gastrointestinal microbiome, probiotics, immune system, microbiota.*

En lo referente al filtrado de los artículos obtenidos mediante las citadas ecuaciones de búsqueda, se incluyeron aquellos artículos desarrollados en la especie humana y ratón cuya fecha de publicación estuviese comprendida entre 2012 y 2022, con la finalidad de obtener información más actual y de mayor relevancia clínica. De forma paralela, fueron excluidos todos aquellos registros que no estuvieran escritos en español/inglés, que no trataran el tema de estudio o que estuvieran repetidos en distintas bases de datos.

Con las ecuaciones de búsqueda establecidas y aplicadas para cada una de las bases de datos mencionadas anteriormente, se recogieron un total de 455 artículos. Adicionalmente fue incluido en el conjunto total de artículos 1 registro procedente de fuentes adicionales por ser considerado de especial utilidad en este trabajo. Tras el cribado según los criterios de inclusión y exclusión previamente indicados, se seleccionaron 11 artículos.

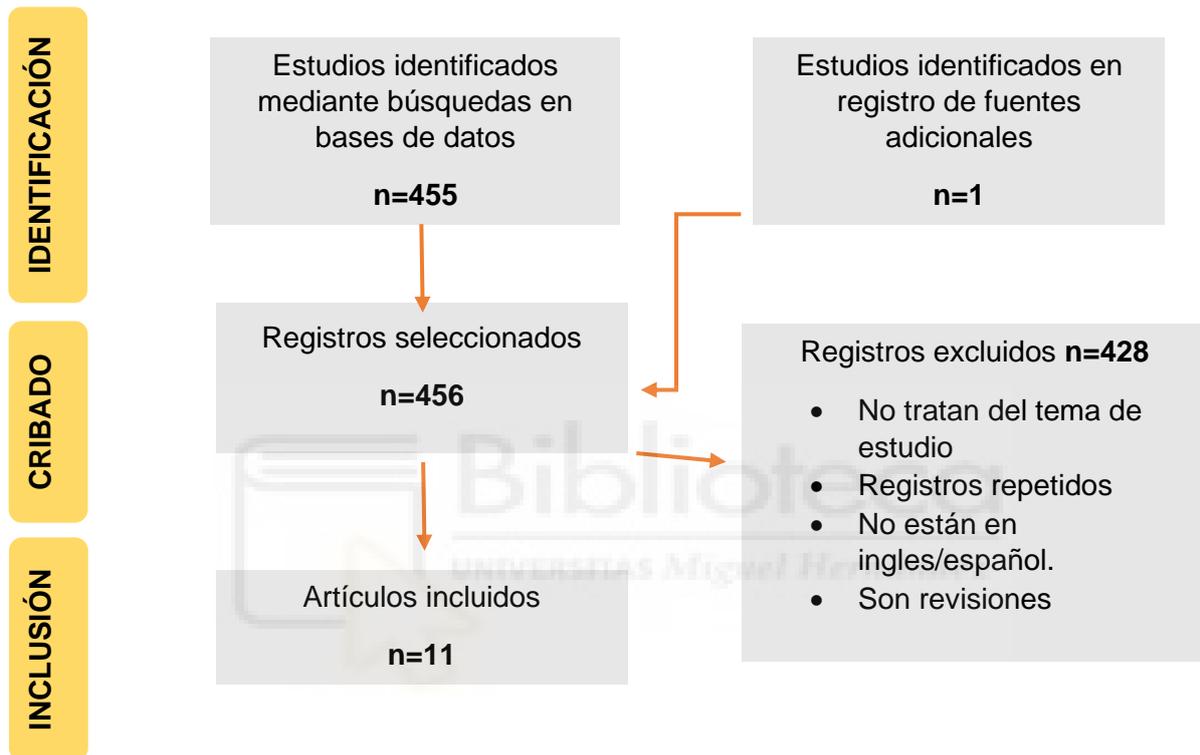


Figura 9: Flujograma de la estrategia de búsqueda y criterios de inclusión/exclusión.

Los que finalmente fueron incluidos fueron 3 estudios de casos y controles, un estudio observacional, 5 estudios de experimentación animal, un estudio de cohortes y un estudio observacional longitudinal.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Composición alterada de la microbiota intestinal durante la psoriasis

Con el fin de investigar más a fondo el eje intestino-piel, Sun C et al.²¹ llevaron a cabo un estudio epidemiológico. Posteriormente, analizaron la microbiota de 10 pacientes con psoriasis tratados con acitretina (retinoide oral) y ultravioleta B de banda estrecha; y de otros 10 pacientes con psoriasis no tratados.

Para este análisis, se realizó la recogida de muestras fecales, las cuales fueron procesadas para llevar a cabo la secuenciación de ARNr 16S. Tras el citado análisis, se observó un aumento de los filos Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria en ambos grupos de pacientes psoriásicos respecto a personas sanas. Utilizando el mismo método de análisis, Hidalgo-Cantabrana et al.²² incluyeron en su estudio de cohortes 19 pacientes con psoriasis y 20 individuos sanos, de los cuales recogieron en total 39 muestras fecales. Los investigadores observaron una diversidad intestinal menor en pacientes con psoriasis en cuanto al índice Chao (índice basado en la abundancia y representación de cada especie en todas las muestras). Los filos Actinobacteria y Firmicutes aumentaron significativamente en los pacientes enfermos; mientras que Bacteroidetes y Proteobacteria fueron disminuyeron. Analizaron el índice OTUs (unidades taxonómicas operativas) y estas fueron menores en las muestras fecales de los pacientes con psoriasis en comparación a los pacientes control. Además, detectaron diferencias significativas en las abundancias relativas las poblaciones de microorganismos identificadas en los pacientes con psoriasis, observándose una mayor proporción de *Bifidobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Lachnospiraceae* y *Erysipelotrichaceae*. Adicionalmente, los pacientes con psoriasis mostraron menores proporciones de *Bacteroidaceae*, *Barnesiellaceae*, *Prevotellaceae*, *Tannerellaceae*, *Burkholderiaceae*, *Rikenellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Veillonellaceae*, *Marinifilaceae*, *Victivallaceae* y *Pasteurellaceae*.

Yegorov et al²³. llevaron a cabo un estudio de casos y controles en el que estudiaron un total de 40 individuos de los cuales 20 tenían psoriasis palmoplantar, en placas o guttata. Encontraron un aumento en las abundancias relativas de Firmicutes intestinales, incluido el aumento de *Faecalibacterium* y la disminución de *Oscillibacter* y *Roseburia*, respecto a los controles. Sin embargo, no se observó asociación entre la diversidad microbiana o las proporciones de Firmicutes con la gravedad de la enfermedad.

Los estudios citados en el presente apartado coinciden en la utilización de la técnica de secuenciación de ARN del gen 16S de muestras fecales como método analítico. La comparación de los resultados presentados en dichos trabajos de

investigación muestra, de forma coincidente entre todos ellos, un aumento en la abundancia relativa del filo Firmicutes en pacientes psoriásicos; sin embargo, Sun C et al.²¹ e Hidalgo-Cantabrana et al.²² difieren en la dirección del cambio de las proporciones de Bacteroidetes. En el caso de Sun C et al.²¹, encontraron la abundancia relativa de dicho filo aumentada, mientras que Hidalgo-Cantabrana et al.²² registraron una disminución de este. En el caso de Yegorov et al.²³, los resultados no son extrapolables de forma directa a la población general. Esto es debido a que llevaron a cabo su estudio con muestras procedentes de pacientes de una población de Kazajistán. Pese a que se ha visto que las firmas del microbioma intestinal asociadas a la psoriasis son generalizables a poblaciones humanas que residen en todas partes del mundo, existe evidencia de qué diferencias en factores étnicos y ambientales pueden influir fuertemente en la composición del microbioma, llegando a alterar dichas firmas y modificando ciertos resultados.

De manera similar, mediante un estudio de casos y controles, Tan L et al.²⁴ reclutaron 14 pacientes psoriásicos y 14 controles sanos de los cuales analizaron muestras fecales con la secuenciación de la región V4 del gen 16S ARNr. Para el estudio del microbioma tuvieron en cuenta la clasificación OTU (unidades taxonómicas operativas). A nivel de filo encontraron que la abundancia relativa de Verrumicrobia y Mollicutes se redujo en el grupo psoriásico con respecto a los pacientes control. Por otro lado, la abundancia relativa de *Bacteroides* y *Enterococcaceae* aumentó en la psoriasis. A nivel de género, *Akkermansia* era menos abundante, mientras que *Enterococcus* y *Bacteroides* se incrementaron. De acuerdo con esto, la abundancia de *Akkermansia muciniphila* se redujo, mientras que la de *Clostridium citroniae* era mucho mayor en el grupo psoriásico en comparación con los controles sanos a nivel de especie.

En lo referente a los resultados relativos a la caracterización de los niveles de citocinas; a fecha de la redacción de este documento, pocos estudios han evaluado directamente los cambios inmunológicos que ocurren en el intestino de pacientes con psoriasis. Sun C et al.²¹ llevaron a cabo una validación de su estudio en ratones, en la cual analizaron el efecto de un trasplante de microbiota fecal (TFM) en personas con psoriasis (grupo P), controles sanos (grupo N) y

controles “blanco” (No trasplantados con microbiota fecal; tratados con una solución de PBS; grupo C) en ratones psoriasiformes inducidos por aplicación tópica de imiquimod (IMQ). El fármaco se administró tópicamente en la espalda de los animales, para posteriormente medir los cambios en la expresión de IL-17A en tejido gastrointestinal. Tras dicho trasplante, en los grupos N y C se observó una disminución de la expresión de IL-17A; mientras que el grupo P mostró un aumento de su expresión post TFM que evolucionó en una reducción tardía de IL-17A, con la recuperación de la dermatitis psoriasiforme en dichas etapas avanzadas. Por su parte, Yegorov et al²³, observaron que el grupo con psoriasis mostró concentraciones más elevadas de IL-1 α (citoquina fundamental para la regulación de la inflamación) que los controles, y estos niveles permanecieron elevados hasta 3 meses después del primer muestreo. En la psoriasis, la IL-1 α impulsa la formación de grupos dérmicos de células T y células presentadoras de antígeno, participando en el desarrollo de respuestas Th17 dérmicas. En base a esto, es posible que niveles elevados de IL-1 α intestinal en personas con psoriasis puedan contribuir a aumentar la inflamación a través del eje intestino-piel.

4.2 Alteraciones de la microbiota intestinal psoriásica ante diferentes terapias

El tratamiento con algunos antibióticos orales provoca cambios profundos en lo que respecta a la microbiota intestinal. Stehlikova Z et al.²⁵ analizaron el efecto de ciertos antibióticos en la composición de muestras fecales procedentes de ratones con psoriasis experimental inducida por IMQ (IISI), administrado de forma tópica durante 21 días. Para ello, utilizaron como método analítico la secuenciación de la región V3 y V4 del gen 16S de ARNr y la PCR cuantitativa a tiempo real. Estudiaron los antibióticos: metronidazol (MET), vancomicina (VAN), y un mix (MIX) entre otros. Tras la realización del experimento y el análisis de las muestras resultantes, los ratones tratados con VAN y MIX mostraron una reducción significativa en la riqueza microbiana del intestino, y de una forma similar ocurrió con MET. La administración de MIX redujo la diversidad microbiana y el nicho vacante fue ocupado por Firmicutes, especialmente *Lactobacillus*; a pesar de que Clostridiales, Bacillales y *Coriobacteriaceae*

disminuyeron. El tratamiento con MET, aumentó significativamente la presencia de *Parabacteroides distasonis* y de los géneros *Bifidobacterium* y *Enterococcus*. Adicionalmente, los investigadores observaron que la inflamación de la piel inducida por IMQ (IISI) por sí sola no cambió significativamente la abundancia de *Akkermansia muciniphila* en los ratones, sin embargo, al administrar el tratamiento con VAN o MIX a dichos animales con IISI, se produjo la erradicación de *A. muciniphila*,²⁵ bacteria que produce propionato y acetato, dos ácidos grasos que proporcionan energía.¹¹

Estos resultados sugieren que MET podría tener un efecto inmunomodulador en la enfermedad inflamatoria de la piel más allá de su efecto antiparasitario. No obstante, tras evaluar los cambios de la gravedad de la enfermedad postratamiento, la administración de MET oral no tuvo ningún efecto, lo que sugiere que la acción antiinflamatoria de MET depende de la microbiota.

En investigaciones recientes llevadas a cabo en pacientes humanos, Tan L et al.²⁴ han encontrado una reducción de *A. muciniphila* en el intestino de pacientes con psoriasis. En base a esta información Stehlikova Z et al.²⁵ decidieron analizar los cambios de su abundancia tras IISI en ratones. Sin embargo, a diferencia de los estudios en humanos, en el modelo animal no se encontraron cambios significativos, lo que sugiere diferencias en las alteraciones del microbioma entre el modelo de psoriasis en ratones y la enfermedad en humanos.

Otro estudio realizado en modelo murino fue el de Zákostelská Z et al.¹⁸, en el que analizaron la relación entre la microbiota, las células T y la formación de lesiones psoriásicas. A diferencia de la aproximación considerada por Stehlikova Z et al.²⁵ (en la que se administraron distintos antibióticos a animales de experimentación con IISI previamente inducida por IMQ), en el diseño experimental de Zákostelská Z et al.¹⁸, los animales fueron tratados con una mezcla de antibióticos (ATB) de amplio espectro durante las 2 semanas previas a la inducción de la inflamación de la piel por IMQ administrado de forma tópica; continuando el tratamiento hasta el final del estudio. Finalmente, se llevó a cabo un análisis de la composición de la microbiota intestinal a través de muestras fecales de los animales que formaban parte de tres grupos: tratados con ATB de amplio espectro, convencionales (CV) y los que habían sido criados en

condiciones especiales estando libres de gérmenes (GF). Los resultados mostraron que tras el tratamiento con ATB de amplio espectro, se produjo un aumento sustancial en la proporción del filo Firmicutes como consecuencia del aumento del orden Lactobacillales. Por otro lado, los filos Clostridiales y Erysipelotrichiales se redujeron al igual que *Coriobacteriaceae* y *Campylobacterales*.

Interpretando los estudios de forma conjunta, tanto Stehlikova Z et al²⁵ como Zákostelská Z et al.¹⁸ obtuvieron resultados similares al tratar los ratones psoriásicos con distintos antibióticos, debido a que en ambos casos se observó un aumento del filo Firmicutes; coincidiendo ambos grupos de investigadores que esto es debido a una elevación significativa en la abundancia de Lactobacillales. De la misma forma, ocurre con la disminución en las proporciones de Clostridiales.

Adicionalmente, Zákostelská Z et al¹⁸ descubrieron que IISi indujo cambios inflamatorios similares en todos los ratones, incluidos el edema, eritema, descamación y cambios histológicos en todos los grupos tratados; pero el grado de estos cambios fue significativamente menor en los grupos tratados con ATB en comparación con sus grupos control. Se sabe que la microbiota tiene un mayor impacto en el desarrollo de las células T, por lo que se estudió cómo influye la composición de la microbiota en la abundancia relativa de células T y Th17 tanto local como sistémicamente. Los resultados en este experimento fueron que en los ratones con microbiota reducida o ausente tenían abundancias relativas significativamente más bajas de células T, aunque este efecto fue menos pronunciado en los ratones tratados con ATB en comparación con los GF.

El efecto inmunomodulador de los lactobacilos intestinales puede estar mediado por su capacidad para suprimir el eje IL-23/Th17, que está íntimamente relacionado con la patogenia de la psoriasis. El aumento de estos *Lactobacillus* antiinflamatorios puede empujar este delicado equilibrio a volver hacia un fenotipo antiinflamatorio.

Por otro lado, otros estudios han analizado el efecto en la enfermedad de otros tratamientos tales como como los retinoides orales. En este contexto, Sun C et

al.²¹ (mencionados anteriormente) también analizaron el grupo tratado con acitretina y ultravioleta B de banda estrecha, en comparación al grupo de pacientes psoriásico sin tratar. En el grupo tratado, se observó una disminución de *Actinomyces*, *Prevotellaceae*, *Coprococcus* y *Blautia*. El género *Blautia* está relacionado con propiedades antiinflamatorias en trasplantes alogénicos de sangre/médula, cáncer y cirrosis; mientras que *Coprococcus* y la familia *Ruminococcaceae* tienen una influencia beneficiosa en la función de la barrera intestinal mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Asimismo, se ha demostrado que *Coprococcus* tiene una fuerte relación con indicadores anormales de la psoriasis relacionados con la inflamación. Teniendo esto en cuenta, una disminución de este género podría relacionarse con efectos perjudiciales y alteraciones en el equilibrio de la microbiota.

El filo Proteobacteria es rico en patógenos intestinales y se ha demostrado que varios de sus integrantes causan inflamación intestinal. En el estudio de Yeh N et al.²⁶ la alteración en la abundancia relativa de Firmicutes redujo la producción de AGCC, que se sabe que aumentan las células T reguladoras que respaldan la tolerancia inmunológica en la mucosa intestinal. Esto lleva a un estado proinflamatorio en el intestino y, en consecuencia, a una pérdida de integridad de la barrera.

En este mismo trabajo, Yeh N et al.²⁶ investigaron el efecto de la utilización de los fármacos inmunoterápicos secukinumab (inhibidor de la interleucina IL-17) y ustekinumab (inhibidor de IL-12/23) en la dinámica del microbioma tras los tratamientos. Para ello, llevaron a cabo un estudio observacional longitudinal en el que recogieron muestras fecales de 12 pacientes sanos y 34 pacientes con psoriasis con tratamiento de secukinumab o ustekinumab. Mediante la técnica de secuenciación 16S de ARNr, observaron que, en líneas generales, ustekinumab no produjo cambios en el microbioma intestinal mientras que secukinumab sí provocó cambios más profundos en el microbioma, incluidos un aumento en la abundancia relativa de Proteobacteria y una disminución de Bacteroidetes y Firmicutes. En cuanto a alteraciones a nivel de género, los pacientes tratados con secukinumab mostraron un aumento de *Citrobacter* y una disminución de *Aeromonas*, *Bacteroides*, y *Ruminococcus*. En lo que refiere a

familias, se observó un aumento de la familia *Enterobacteriaceae* y el orden *Pseudomonadaceae* y una disminución de *Aeromonadaceae* y de los órdenes *Aeromonas* y *Lactobacillales*.

La inmunoterapia y los tratamientos inmunosupresores, como por ejemplo, dosis altas de tacrolimus (fármaco inmunosupresor utilizado para después de un trasplante alogénico) y corticosteroides, podría alterar la composición y los taxones de la microbiota intestinal, dando como resultado la alteración en el metabolismo intestinal y una desregulación de la respuesta inmunitaria.²⁶

En lo que respecta al tratamiento con anticuerpos monoclonales, Zhao L et al.²⁷ estudiaron la administración de Adalimumab (ADA) en un total de 26 pacientes (13 con psoriasis y 13 pacientes control) durante 3 meses con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de ADA, identificar la composición microbiana de los pacientes con psoriasis y explorar el efecto de este anticuerpo monoclonal sobre las bacterias intestinales. Para ello, recogieron muestras fecales y llevaron a cabo la secuenciación de la región V4 del gen 16S de ARNr. Tras la evaluación de la diversidad Alpha mediante parámetros como el índice de Chao (índice basado en la abundancia y representación de cada especie en todas las muestras), pacientes con psoriasis antes del tratamiento (BT) y pacientes control (N) mostraron una diferencia significativa en este parámetro; pero entre los pacientes antes y después del tratamiento no se obtuvieron diferencias significativas.

Sin embargo, los resultados sí mostraron cambios en la abundancia relativa a nivel de género. Los pacientes con psoriasis antes del tratamiento (BT) y después del tratamiento (AT) exhibieron un aumento de *Prevotella* y *Lachnospira* y cantidades notablemente disminuidas de *Bacteroides* y *Clostridium*, en comparación con el grupo N. Mientras que entre los grupos BT y AT no se obtuvieron diferencias significativas.

Para encontrar las bacterias potencialmente asociadas con las características clínicas en pacientes con psoriasis antes del tratamiento, Zhao L et al.²⁷ realizaron un análisis de correlación de los diferentes géneros utilizando parámetros como el índice de gravedad (PASI) y la evaluación global del médico (PGA). PASI y PGA mostraron una correlación negativa con *Parabacteroides* y

Phascola faesium; por lo que valores elevados de PASI y PAG (enfermedad grave) se asocian, potencialmente, con valores bajos de dichos géneros.

Comparando conjuntamente los resultados anteriormente citados en lo que respecta a la utilización de inmunoterapia y tratamientos cuya diana principal es el sistema inmune; se observa que con diferentes fármacos se obtienen distintos resultados, lo que indica, con la información actual, que los efectos causados son dependientes del fármaco en concreto. Esto pone de manifiesto la necesidad de una mayor investigación en este campo.

4.3 Influencia de la dieta en la predisposición de la piel a la inflamación

Los componentes de la dieta pueden hacer que la piel sea más susceptible a la inflamación psoriásica. La ingesta de prebióticos contribuye a la mejora del estado general de la microbiota, favoreciendo la colonización de poblaciones beneficiosas entre las que se encuentran las bifidobacterias, los lactobacilos, entre otras. La presencia de estas bacterias resulta en la producción de metabolitos antiinflamatorios (entre los que destacan los AGCC) y otros componentes beneficiosos para la microbiota que ayudan a regular el estreñimiento, la diarrea, el peso, la insulina y a controlar las enfermedades inflamatorias.^{11,13,20,28}

El principal objetivo de una correcta alimentación debería ser ayudar a mejorar la diversidad de bacterias en la microbiota intestinal e incrementar la cantidades de ácidos grasos de cadena corta que se producen por fermentación bacteriana.¹¹ En el estudio de Shi Z et al.²⁹, utilizando un modelo murino de mini círculos (MC) de ADN de IL-23, estudiaron el efecto de la dieta occidental (WD) con el objetivo de probar la hipótesis de que la disbiosis intestinal está implicada en la inflamación de la piel y articulaciones. En su estudio, utilizaron una dieta estándar para roedores de experimentación basada en pellets (Chow Diet, CD) como control. Según su diseño experimental, inyectaron IL-23 ADN MC para inducir la sobreexpresión sistémica de IL-23; y ADN control GFP MC a las 6 semanas de haber empezado a ingerir la dieta seleccionada de cada grupo. Existiendo por tanto cuatro grupos: CD +IL-23 ADN MC, CD + GFP ADN MC, WD + GFP ADN MC y WD + GFP ADN MC.

La hipótesis de Shi Z et al.²⁹ se fundamenta en que una dieta occidental es rica en grasas, azúcares o hidratos de carbono simples y baja en fibra; mientras que una dieta mediterránea es rica en fibra procedente de legumbres, verduras, frutas y cereales de grano entero junto con un consumo moderado de carnes blancas y pescados, y bajo de carnes rojas. Según esto, el cambio a una dieta occidental se ha visto que contribuye a un incremento de enfermedades crónicas como la diabetes, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, alergias o enfermedades autoinmunes entre otras¹¹ pudiendo tener un efecto también en la psoriasis.

Tras las fases de experimentación y análisis de los resultados, encontraron que la ingesta a corto plazo de WD predispone a los ratones a la inflamación de la piel mediada por IL-23. Los ratones alimentados con dieta control (CD-pellets/piensos para los roedores) inyectados con IL-23 ADN MC desarrollaron la inflamación psoriásica, pero por lo general su salud era buena. Por el contrario, los alimentados con WD desarrollaron síntomas intestinales severos, incluyendo heces sueltas y diarrea, incluso la mayoría de ellos no sobrevivieron; por lo que se redujeron las dosis de IL-23 a la mitad.

Los queratinocitos de ratones alimentados con WD e inyectados con IL-23 ADN MC mostraron una tinción nuclear más fuerte del transductor de señal fosforilado y activador de la transcripción 3 (STAT3), un factor de transcripción involucrado en la diferenciación celular e inflamación mediada por Th17. También hubo un mayor número de neutrófilos en ratones alimentados con WD y la administración de IL-23 ADN MC dio como resultado una mayor expresión de citocinas relacionadas con la psoriasis, principalmente IL-17A e IL-17 γ .

El análisis de la diversidad Alpha a partir de la unidad de medida OTU (unidades taxonómicas operativas) mostró que los ratones alimentados con WD tenían una diversidad menor que los ratones alimentados con CD y que la sobreexpresión de IL-23 condujo a una pérdida de diversidad microbiana sólo en los alimentados con WD. Los filos más abundantes fueron Firmicutes y Bacteroidetes en los cuatro grupos; en los ratones WD + GFP ADN MC, la dieta condujo a un aumento de cuatro veces en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, el cual se ha asociado con la obesidad y el consumo de WD. Además, WD aumentó la abundancia de

varios miembros de las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, incluyendo *Blautia*, *Lachnos*, *Clostridium* y *Roseburia*. Por el contrario, Bacteroidetes disminuyeron en los ratones alimentados con WD en relación con los ratones CD y los efectos de la sobreexpresión de IL-23 fueron marcadamente más pronunciados.

Los ratones CD + IL-23 ADN MC tenían una mayor abundancia de Bacteroidetes, *Escherichia shigella* y *Eubacterium* asociado al agotamiento de *Akkermansia* y *Bifidobacterium*. Los ratones WD + IL-23 ADN MC mostraron mayores niveles de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Shigella* y *Akkermansia*. Este aumento se asoció con la disminución de algunos Firmicutes (*Blautia*, *Roseburia*, *Ruminoclostridium*, etc).

Curiosamente, algunos cambios inducidos por la sobreexpresión de IL-23 mostraron un patrón opuesto. Las poblaciones de *Akkermansia* y *Bifidobacterium* estaban marcadamente disminuidas en CD +IL-23 ADN MC comparado con CD + GFP ADN MC, mientras que se mostraron enriquecidas en WD + IL-23 ADN MC comparado con el grupo WD + GFP ADN MC. En comparación con CD + IL-23 ADN MC, el grupo WD +IL-23 ADN MC tenía enriquecido la abundancia de Lactobacillales, Proteobacteria y *Akkermansia*, sin embargo, *Lachnospiraceae*, Bacteroidetes y Actinobacteria estaban disminuidos.

Estos resultados sugieren que la sobreexpresión mediada por IL-23 ADN MC induce cambios en la microbiota dependiendo de la composición inicial de la misma, la cual se encuentra determinada por la dieta.

Mientras que la dieta occidental es rica en sal, azúcares o hidratos de carbono simples y baja en fibra; la dieta mediterránea es rica en fibra (legumbres, frutos secos, verduras, frutas y cereales de grano entero), pescado y baja en carnes rojas. Se ha visto que la dieta mediterránea se asocia a un aumento de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Prevotella*; junto con una disminución de Firmicutes. Por otro lado, la dieta occidental varía las abundancias relativas a la inversa: disminuyen *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Prevotella*; y aumenta Firmicutes. Estas alteraciones se reflejan en el perfil de AGCC: la dieta mediterránea supone un aumento de butirato, acetato y propionato; mientras que la dieta occidental los disminuye.^{11,13,28}

Adicionalmente, con el objetivo de investigar si la disbiosis intestinal es un mecanismo potencial por el que la WD predispone a los ratones a la inflamación mediada por la IL-23, Shi Z et al.²⁹ trataron ratones WD con ATB de amplio espectro 6 semanas antes de la inducción del tratamiento con los IL-23 MC ADN hasta el final del estudio y mostraron una reducción del eritema y la descamación.²⁹

4.4 Microbiota intestinal como diana para el tratamiento probiótico de la psoriasis

Tras establecer como objetivo comparar los efectos de mejora de diferentes cepas probióticas sobre las características patológicas de la psoriasis y los efectos supresores y moduladores sobre las diferentes citocinas, Lu W et al.³⁰ administraron por vía oral diferentes cepas de probióticos que podían o no disminuir los niveles de IL-17 a ratones con psoriasis inducida por IMQ vía tópica (IISI), comparándolos con un grupo control sano y otro psoriásico con aplicación de metotrexato (MTX), siendo este fármaco un tratamiento reconocido para la psoriasis.

En cuanto a las características patológicas a nivel dorsal, *Bifidobacteria adolescentis* CCFM667, *B. breve* CCFM1078, *Lactobacillus paracasei* CCFM1074 y *Limosilactobacillus reuteri* CCFM1132 mejoraron de forma efectiva el eritema, la descamación y el engrosamiento, al igual que MTX.

Los probióticos podrían afectar a la diferenciación de los linfocitos T a través de sus metabolitos, lo que afecta a la cantidad de células Th17 en el huésped, y por lo tanto a los niveles de IL-17. Dado que la psoriasis es una enfermedad inmunomediada de la piel y es el eje IL-23/IL-17 el que participa en su progresión, se determinaron los niveles de IL-23, IL-22 e IL-17 en las lesiones cutáneas de ratones. La aplicación continua de IMQ resultó en mayores niveles de IL-23, IL-22 e IL-17, mientras que MTX suprimió dicha tendencia. Los resultados de ELISAs mostraron que en los grupos probióticos, *B. breve* CCFM1078, *B. adolescentis* CCFM667, *L. paracasei* CCFM1074 y *L. reuteri* CCFM1132 disminuyeron los niveles de citocinas inflamatorias incluidas IL-23, IL-17 e IL-22, al igual que mejoraron las características patológicas similares a la psoriasis

incluidas puntuaciones PASI de lesiones cutáneas, el grosor de la oreja y el peso del bazo; mientras que, *B. animalis* CCFM1148, *L. paracasei* CCFM1147 y *L. reuteri* CCFNM1040 no lo hicieron.

Los probióticos ejercieron diferentes efectos en el metabolismo de los AGCC (ácidos grasos de cadena corta). Los principales productos de la fermentación microbiana son el butirato, el propionato y el acetato. Al realizar la secuenciación 16S del ARNr se encontró que los niveles de propionato en los animales tratados con *B. adolescentis* CCFM667 y *L. paracasei* CCFM1074 aumentaron; mientras que *B. breve* CCFM1078, *L. paracasei* CCFM1074 y *L. reuteri* CCFM1132 aumentaron los niveles de acetato. En general, las cepas que mejoraron efectivamente la psoriasis aumentaron los niveles de acetato o propionato; lo que sugiere una correlación negativa entre los niveles de citocinas inflamatorias del eje IL-23/IL-17 y los niveles de acetato y propionato.

Tras el análisis de la diversidad Alpha, considerando especies y abundancia, el índice Shannon mostró, en comparación al grupo control, que tras IISl disminuyó significativamente la diversidad microbiana. Bacteroidetes y Firmicutes tuvieron la mayor abundancia, y la proporción de Firmicutes, Bacteroidetes (F/B) en los grupos control e IMQ no fue significativamente diferente; mientras que MTX y *L. paracasei* CCFM1074 aliviaron las características patológicas similares a la psoriasis, aumentó la relación F/B. A excepción de *B. breve* CCFM1078, las cepas de probióticos efectivas redujeron la abundancia de la familia *Rikenellaceae*, que se correlacionó de forma negativa con los niveles de propionato y de forma positiva con las características clínicas de la psoriasis.

Para determinar la eficacia y la seguridad de una mezcla de probióticos en la reducción de la gravedad de la enfermedad de la psoriasis, Navarro-López V et al.³¹ estudiaron a 90 adultos con psoriasis en placas. Estos recibieron tratamiento con el corticoide tópico betametasona en combinación con calcipotriol; además, el grupo probiótico tomó una cápsula de gelatina diaria que contenía una mezcla de tres cepas probióticas: *Bifidobacterium longum* CECT 7347, *B. lactis* CECT 8145 y *Lactobacillus rhamnosus* CECT. Evaluaron la puntuación PASI y el índice PGA en el momento de inclusión de los pacientes al estudio cuando aún no habían tomado ningún probiótico y al final habiéndolos

tomado diariamente durante el periodo de tiempo establecido, junto con los niveles de diversos marcadores inflamatorios (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 e IL-23). Al inicio no hubo diferencias notables, pero al final, 30 de 45 (66,7%) pacientes en el grupo probiótico y 18 de 43 (42,9%) en el grupo placebo mostraban una reducción del PASI hasta de un 75%. La proporción de pacientes PASI<6 fue mayor en el grupo probiótico, alcanzando el 91% mientras que en el control esta proporción fue del 77%.

Tras el análisis de la microbiota a través de una secuenciación del gen 16S de ARNr, detectaron una desaparición total de los géneros *Micromonospora* y *Rhodococcus* y un aumento en *Collinsella* y *Lactobacillus* en el grupo probiótico comparando los puntos de tiempo inicial y final. *Rhodococcus* es una bacteria relacionada con la septicemia y la producción de biopelículas, y los géneros *Collinsella* y *Lactobacillus* están relacionados con una mejor salud intestinal.

Durante el seguimiento posterior hubo 9 recaídas de 45 pacientes (20%) incluidos en el grupo de probióticos y 18 recaídas de 43 pacientes (41,9%), 9 asignados al grupo placebo.



4.5 Resumen de los estudios revisados

En la tabla adjunta se muestran los estudios de experimentación animal incluidos:

Estudio y año	Población	Objetivo	Muestra y método análisis	Resultados	
Shi Z et al. 2021	Ratones alimentados con WD y CD.	Evaluar el efecto de la dieta occidental (WD) en las enfermedades de la piel y las articulaciones.	Muestra fecal. Modelo basado en mini círculos (MC) de ADN de IL-23 y Secuenciación 16S ARNr	WD:	↑ Neutrófilos, citoquinas (IL-17A, IL-1γ) ↑ Relación Firmicutes/Bacteroidetes
				WD-MC IL-23 ADN:	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillales</i> , <i>E. shigella</i> , <i>Akkermansia</i> ↓ Firmicutes
				CD-MC IL-23 ADN:	↑ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> y <i>Eubacterium</i> ↓ <i>Akkermansia</i>
				ATB:	↓ Eritema y descamación
Sun C et al. 2021	Ratones psoriásicos sin tratar (n=10) Ratones psoriásicos tratados con acitretina (n=10)	Estudiar la composición y cambios en la expresión de IL-17 tras un trasplante fecal.	Muestra fecal Secuenciación 16S ARNr	Ambos grupos:	↑ Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria
				Grupo tratado:	↓ <i>Actinomyces</i> , <i>Prevotellaceae</i> y <i>Coprococcus</i>
				Ratones:	↓ IL-17A en grupo N y C y ↑ IL-17A en grupo P

Figura 10A: Tabla resumen de los estudios realizados en animales de experimentación y resultados obtenidos. Dieta occidental (WD), dieta Chow (CD), mini círculos (MC), interleucina (IL), antibióticos (ATB), grupo sano (N), grupo control (C), grupo psoriásico (grupo P).

Estudios de experimentación animal incluidos (continuación):

Estudio y año	Población	Objetivo	Muestra y método análisis	Resultados	
Stehlikova Z et al. 2019	Ratones con psoriasis inducida por IMQ	Evaluar alteraciones en la microbiota tras el tratamiento antibiótico	Muestra fecal Secuenciación V3-V4 16S ARNr	Ratones	↓Riqueza en tratamiento MIX, VAN y MET. ↓↓ <i>A. muciniphila</i>
				MIX	↑Firmicutes y ↓Bacteroidetes, Bacillales y Clostridiales
				MET	↓ <i>Ruminococcaceae</i> y Clostridiales
Zákostelská Z et al. 2016	Ratones psoriasiformes (IMQ) con tratamiento de ATB	Estudiar el vínculo de las células T y la microbiota tras la administración de ATB	Muestra fecal Secuenciación de la región V3-V4 del gen 16S de ARNr	Tras tratamiento con ATB: ↑Lactobacillales, Firmicutes ↓Clostridiales, Erysipelotrichiales ↓ <i>Coriobacteriaceae</i> y Campylobacterales	
Lu W et al. 2021	Ratones psoriasiformes (IMQ)	Conocer los efectos de cepas probióticas en las características clínicas de la psoriasis	Muestra fecal Secuenciación del gen 16S de ARNr	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> CCFM667, <i>B. breve</i> CCFM1078, <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> CCFM1074 y <i>Limosilactobacillus reuteri</i> CCFM1132 resultaron ser efectivos en la mejora de la psoriasis.	

Figura 10B: Continuación de tabla resumen de los estudios realizados en animales de experimentación y resultados obtenidos. Imiquimod (IMQ), antibióticos (ATB), ácido ribonucleico ribosomal (ARNr), combinación de antibióticos (MIX), vancomicina (VAN) y metronidazol (MET).

A continuación, se encuentran los estudios de casos y controles:

Estudio y año	Población	Objetivo	Muestra y método análisis	Resultados
Yegorov S et al. 2020	Pacientes ambulatorios con psoriasis en placa, guttata y palmoplantar (n=20) Individuos control sanos (n=20)	Evaluar cambios en los niveles de citoquinas y caracterizar la diversidad microbiana	Muestra fecal ELISA multiplex Secuenciación 16S ARNr	PSO: ↑ <i>Faecalibacterium</i> y <i>Ruminococcaceae</i> ↓ <i>Oscillibacter</i> , <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Roseburia</i> ↑ IL-1γ intestinal
Tan L et al. 2018	Paciente con psoriasis vulgar (n=14) Controles sanos (n=14)	Estudiar la relación entre el intestino y la psoriasis	Muestra fecal Secuenciación V4 16S ARNr	PSO: ↓ <i>Verrumicrobia</i> , <i>Mollicutes</i> ↓ <i>Akkermansia</i> ↑ <i>Enterococcaceae</i> y <i>Clostridiales</i>
Zhao L et al. 2022	Pacientes psoriásicos (n=13) Individuos control sanos (n=13)	Evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab (ADA) Identificar la composición microbiana fecal	Muestra fecal (n=39) Secuenciación V4 16S ARNr	PSO BT y AT: ↑ <i>Prevotella</i> y <i>Lachnospira</i> ↓ <i>Bacteroides</i> y <i>Clostridium</i> Composición entre grupos BT y AT sin cambios

Figura 11: Tabla resumen de estudios realizados en humanos, con casos y controles. Adalimumab (ADA), interleucina (IL), Ácido ribonucleico ribosomal (ARNr), antes del tratamiento (BT), después del tratamiento (AT), psoriasis (PSO)

Otros estudios:

Estudio y año	Tipo de estudio	Población	Objetivo	Muestra y método de análisis	Resultados
Yeh N et al. 2019	Observacional longitudinal	Pacientes con psoriásicos con inmunoterapia (n=34) Individuos sanos (n=34)	Respuesta de la microbiota a la terapia al tratamiento con secukinumab y ustekinumab	Muestra fecal (n=114) Secuenciación 16S ARNr	Secukinumab: ↑Proteobacteria, <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> ↓Bacteroidetes, Firmicutes, <i>Aeromonas</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Aeromonadaceae</i> , <i>Lactobacillales</i>
Navarro-López V et al. 2019	Ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado	Pacientes con psoriasis en placas (n=90)	Determinar la eficacia y seguridad de una mezcla de probióticos	Muestra fecal Secuenciación 16S ARNr	↓75% PASI en grupo probióticos ↓ <i>Micromonospora</i> y <i>Rhodococcus</i> ↑ <i>Collinsella</i> y <i>Lactobacillus</i>
Hidalgo-Cantabrana C et al. 2019	Cohortes	Pacientes psoriásicos (n=19) Individuos sanos (n=20)	Evaluar diferencias en la microbiota intestinal	Muestra fecal (n=39) Secuenciación 16S ARNr	PSO: ↑Actinobacteria, Firmicutes ↓Bacteroidetes y Proteobacteria

Figura 12: Tabla resumen de otros tipos de estudios. Ácido ribonucleico ribosomal (ARNr), índice de severidad del área de psoriasis (PASI), psoriasis (PSO).

5. LIMITACIONES

Al realizar la búsqueda, un número muy pequeño de estudios han respondido a los requisitos de esta, lo que ha limitado el tamaño de evidencia encontrada. Esto se debe en gran parte a que se trata de un tema que recientemente ha despertado gran interés en la comunidad investigadora, lo que reduce la cantidad de trabajos publicados con anterioridad.

Además, en la mayoría de los estudios se encontraron limitaciones técnicas y logísticas, siendo la más determinante el reducido tamaño muestral con el que las investigaciones se habían realizado, comprometiendo este aspecto la fiabilidad de los resultados obtenidos. Así mismo, la práctica totalidad de los análisis se ha llevado a cabo con muestras fecales. Este es un aspecto a tener en cuenta, ya que los analitos solubles se midieron en el sobrenadante de las heces, una muestra muy heterogénea y potencialmente no representativa de la microbiota intestinal completa.²³ Por otro lado, puesto que la microbiota se ve influenciada por la dieta y factores como la etnia, los estudios realizados en una población concreta y no representativa de un conjunto lo suficientemente amplio (de carácter nacional o continental, por ejemplo), convertirían los resultados en no extrapolables a la población general de forma directa y fiable, pudiendo deberse las diferencias observadas a otros factores.

6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos tras la realización de la revisión bibliográfica anteriormente descrita en este trabajo indican que:

- Teniendo en cuenta las limitaciones citadas en el apartado anterior y según la mayoría de estudios revisados, la abundancia relativa del filo Firmicutes aumenta en la microbiota intestinal de personas con psoriasis respecto a pacientes sanos.
- La administración de antibióticos en pacientes humanos y murinos provoca cambios en la abundancia relativa de poblaciones bacterianas asociadas a la psoriasis, variando estas dependiendo del tratamiento específico. No obstante, el efecto de estas alteraciones no ha mostrado una disminución en la gravedad de la enfermedad.

- Los tratamientos inmunoterápicos de uso común producen disbiosis. Actualmente se requiere de mayor investigación para caracterizar el perfil microbiológico de pacientes sometidos a estos tratamientos, y su asociación con personas sanas/enfermas.
- En un modelo murino de psoriasis que reproduce la alteración del eje IL-23/IL-17 la afectación de dicho eje se ve influenciada por la composición inicial del microbioma intestinal, el cual depende a su vez de la dieta.
- La manipulación de la microbiota intestinal podría ser un tratamiento complementario para la psoriasis. El tratamiento probiótico se presenta como una estrategia terapéutica potencialmente beneficiosa actuando a través del eje intestino-piel. Sin embargo, los resultados actuales requieren de mayor investigación para identificar de forma categórica los probióticos más efectivos.

Teniendo en cuenta el carácter innovador de esta revisión, estos resultados estimulan la realización de otros trabajos de investigación experimentales diseñados específicamente para validar las potenciales asociaciones establecidas en este proyecto, así como para evaluar la relación y efecto de los eventos descritos en este trabajo en el curso de la enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis: Mechanisms of Disease. Massachusetts; 2009 Jul.
2. Zhang X, Shi L, Sun T, Guo K, Geng S. Dysbiosis of gut microbiota and its correlation with dysregulation of cytokines in psoriasis patients. *BMC Microbiology*. 2021 Dec 1;21(1).
3. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
4. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. Vol. 31, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1616–26.

5. Du-Thanh A, Jullien D, Girard C. Psoriasis. EMC - Dermatología [Internet]. 2013 Dec;47(4):1–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1761289613659646>
6. Ely PH. Is psoriasis a bowel disease? Successful treatment with bile acids and bioflavonoids suggests it is. *Clinics in Dermatology*. 2018 May 1;36(3):376–89.
7. Komine M. Recent advances in psoriasis research; The clue to mysterious relation to gut microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Apr 1;21(7).
8. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
9. Balato A, Cacciapuoti S, di Caprio R, Marasca C, Masarà A, Raimondo A, et al. Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases. Vol. 67, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Birkhauser Verlag AG; 2019.
10. Shinno-Hashimoto H, Hashimoto Y, Wei Y, Chang L, Fujita Y, Ishima T, et al. Abnormal composition of microbiota in the gut and skin of imiquimod-treated mice. *Scientific Reports*. 2021 Dec 1;11(1).
11. Blanca García-Orea. Dime qué comes y te diré qué bacterias tienes: El intestino, nuestro segundo cerebro . *Grijalbo ilustrados*. Vol. *Vivir mejor*. 2020. 23–53 p.
12. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. Vol. 9, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
13. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, et al. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
14. Lynch S v., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 15;375(24):2369–79.

15. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019 Feb 4;9.
16. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. Vol. 449, *Nature*. Nature Publishing Group; 2007. p. 804–10.
17. Olejniczak-Staruch I, Ciężyńska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Apr 2;22(8).
18. Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I, et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLOS ONE*. 2016 Jul 19;11(7):e0159539.
19. Jethwa H, Abraham S. The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis. Vol. 56, *Rheumatology (United Kingdom)*. Oxford University Press; 2017. p. 1452–60.
20. Gimeno Creus E. Alimentos prebióticos y probióticos. *Rev Offarm* . 2004;90–8.
21. Sun C, Chen L, Yang H, Sun H, Xie Z, Zhao B, et al. Involvement of Gut Microbiota in the Development of Psoriasis Vulgaris. *Frontiers in Nutrition*. 2021 Nov 22;8.
22. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, Requena-López S, Queiro-Silva R, Margolles A, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2019 Dec 1;181(6):1287–95.
23. Yegorov S, Babenko D, Kozhakhmetov S, Akhmaltdinova L, Kadyrova I, Nurgozhina A, et al. Psoriasis Is Associated With Elevated Gut IL-1 α and Intestinal Microbiome Alterations. *Frontiers in Immunology*. 2020 Oct 1;11.
24. Tan LR, Zhao S, Zhu W, Wu L, Li J, Shen MX, et al. The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis. *Experimental Dermatology*. 2018 Feb 1;27(2):144–9.

25. Stehlikova Z, Kostovcikova K, Kverka M, Rossmann P, Dvorak J, Novosadova I, et al. Crucial role of microbiota in experimental psoriasis revealed by a gnotobiotic mouse model. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10(FEB).
26. Yeh NL, Hsu CY, Tsai TF, Chiu HY. Gut Microbiome in Psoriasis is Perturbed Differently During Secukinumab and Ustekinumab Therapy and Associated with Response to Treatment. *Clinical Drug Investigation*. 2019 Dec 1;39(12):1195–203.
27. Zhao L, Zhang X, Zhu L, Geng S, Guo K. Effectiveness and safety of Adalimumab in psoriasis and its influence on gut microbiome. *Microbial Pathogenesis*. 2022 Jan 1;162.
28. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–63.
29. Shi Z, Wu X, Santos Rocha C, Rolston M, Garcia-Melchor E, Huynh M, et al. Short-Term Western Diet Intake Promotes IL-23–Mediated Skin and Joint Inflammation Accompanied by Changes to the Gut Microbiota in Mice. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021 Jul 1;141(7):1780–91.
30. Lu W, Deng Y, Fang Z, Zhai Q, Cui S, Zhao J, et al. Potential role of probiotics in ameliorating psoriasis by modulating gut microbiota in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *Nutrients*. 2021 Jun 1;13(6).
31. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscà A, Ruzafa-Costas B, Núñez-Delegido E, Carrión-Gutiérrez MA, et al. Efficacy and safety of oral administration of a mixture of probiotic strains in patients with psoriasis: A randomized controlled clinical trial. *Acta Dermato-Venereologica*. 2019 Nov 1;99(12):1078–84.