EKAIA (2026), artikulua prentsan/article in press.
https://doi.org/10.1387/ekaia.28362
Behin-behineko bertsioa (euskara-orrazketaren faltan).

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN: 0214-9001
e-ISSN: 2444-3255
© /EHU Press

Heste-azal ardatza: mikrobiotak hesteetako eta azaleko gaixotasunetan duen eragina

Gut-skin axis: the impact of microbiota on intestinal and skin disorders

Arrate Artetxe-Arbaizagoitia [1], Manoli Igartua [2, 3, 4], Rosa María Hernández [2, 3,4], Sara Hernando [2, 3, 4 *]

[1] Farmazia Fakultatea (UPV/EHU)
[2] NanoBioCel ikerketa taldea. Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU)
[3] Bioaraba Osasunaren ikerketa zentroa, Vitoria-Gasteiz
[4] CIBERBBN, Carlos III Osasun Institutua. Madril

LABURPENA: Hesteetako hanturazko gaiztoasunak (HHG), hala nola Crohn-en gaixotasunak eta ultzeradun kolitisak, digestio-traktuari ez ezik, hesteetatik kanpoko zeinuei ere eragiten diete; horien artean, larruazaleko alterazioak nabarmentzen dira. Lan honetan hesteetako osasunaren eta larruazalaren arteko harremana aztertzen da, bereziki mikrobiotak heste-azal ardatzaren erregulazioan duen zeregina eta bi organoen arteko komunikazio fisiopatologikoa kontuan hartuta. Hesteetako mikrobiotaren alterazioek, bereziki disbiosiak, hainbat gaixotasun dermatologikoren garapenean eta bilakaeran izan dezaketen eragina aztertzen da, besteak beste, psoriasian, dermatitis atopikoan eta aknean.Horrez gain, heste-azal ardatzaren funtzionamenduan parte hartzen duten mekanismo immunologiko, metaboliko eta neuroendokrino nagusiak deskribatzen dira.Halaber, mikrobiota osasuntsu bat osatzen duten mikroorganismo nagusien asaldurak zehazten dira, eta interakzio horretan hesteetako mikrobiotaren bidez azalari eragiten dioten hainbat faktore, hala nola dieta, prebiotikoak, probiotikoak eta zenbait farmakoren administrazioa. Inplikatutako komunikazio-mekanismo fisiopatologiko nagusiak heste-disbiosia, modulazio immunitarioa eta D bitaminaren eta metabolito ezberdinen seinaleztapena dira. Hauen bidez, heste-azal ardatzaren bi organoen komunikazioa azaltzen da, eta nola batean ematen diren alterazioak bestean islatzen diren. Bestalde, mikrobio-oreka berrezartzean oinarritutako estrategia terapeutiko berriak ere ikertzen dira, erradiazio ultramorea (UV), azalerako terapia gisa, eta probiotikoen erabilera potentziala nabarmenduz. Zenbait ikerketek eta aurretik aipatutako tratamendu-estrategiek agerian utzi dute heste-azal ardatzaren bi organo nagusien erlazio estua, eta larruazaleko zenbait patologietan sintomatologia hobetu daitekeela mikroorganismo-andui ezberdinen administrazioari esker. Hori dela eta, etorkizunean probiotikoen erabilera planteatu ahal izango da patologia hauen tratamendu gisa eta larruazaleko gaixotasunen tratamendu farmakologikoen laguntzaile bezala. Hala ere, horrek guztiak ikerketa eta azterketa gehiago eskatzen ditu, orain arte egindako entseguen mugak kontuan hartuta.

GAKO-HITZAK: hesteetako gaixotasun inflamatorioa, Crohn-en gaixotasuna, hesteetako mikrobiota, heste-azal ardatza, larruazalaren mikrobiota.

ABSTRACT:*Inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease and ulcerative colitis, affect not only the digestive tract, but also the external signs of the intestine, including skin alterations. This work examines the relationship between intestinal health and skin, focusing on the role of the microbiota in the gut-skin axis. Recent studies examine the impact*

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author**: Sara Hernando, Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU) Unibertsitate Ibilbidea, 7 (01006 Vitoria-Gasteiz). https://orcid.org/0000-0002-3652-0185, sara.hernando@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Artetxe-Arbaizagoitia, Arrate; Igartua, Manoli; Hernández, Rosa María; Hernando, Sara.(2026). << Heste-azal ardatza: mikrobiotak hesteetako eta azaleko gaixotasunetan duen eragina >>, Ekaia, 50, xx-xx. (https://doi.org/10.1387/ekaia.28362)

Jasoa: martxoak 5, 2026; Onartua: irailak 23, 2026

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2026 UPV/EHU

Obra *Creative Commons Atribución 4.0 Internacional*-en lizentziapean dago

of gut imbalance or dysbiosis on the emergence of dermatological diseases (psoriasis, atopic dermatitis and acne), highlighting immune, metabolic, and neuroendocrine mechanisms. It also determines the alterations of the major microorganisms that make up a healthy microbiota, and in this interaction various factors that affect the skin through intestinal microbiome, such as diet, prebiotics, probiotics and the administration of certain drugs. The main physio pathological communication mechanisms involved are intestinal dysbiosis, immune modulation and signalling of vitamin D and different metabolites. These explain the communication of the two organs of the axis, and how the alterations in one are reflected in the other. On the other hand, new therapeutic strategies based on restoring microbial balance are also being investigated, highlighting ultraviolet radiation (UV) as surface therapy and the potential use of probiotics. Several studies and the treatment strategies mentioned above have shown the close relationship between the two major organs of the intestinal crust and the improvement of symptomatology in certain skin pathologies through the administration of different strains of microorganisms. Therefore, the use of probiotics may be considered in the future as a treatment for these pathologies and as an assistant to pharmacological treatments for skin diseases. However, all this requires further research and analysis, taking into account the limitations of the assays carried out so far.

KEYWORDS*: inflammatory bowel disease, Crohn´s disease, gut microbiota, gut skin axis, skin microbiota.*

1. SARRERA

Hesteetako hanturazko gaiztoasunak (HHG) bi afekzio biltzen ditu nagusiki: Crohn-en gaixotasuna (CG) eta ultzeradun kolitisak (UK). Bi patologia hauek traktu gastrointestinalean hantura eragiten duten gaixotasun kronikoak dira eta antzeko sintomak dituzte, baina erasanari eta larritasunari dagokionez desberdinak dira. HHGaren etiologia zehatza oraindik guztiz ezagutzen ez den arren, faktore genetikoen, immunitate-sistemaren eta ingurumen-faktoreen arteko interakzio konplexu baten emaitza dela uste da. Testuinguru honetan, HHGa hesteetako mikrobioekiko erantzun immune ezohiko baten emaitza dela esan dezakegu, norbanakoaren suszeptibilitate genetikoak eragina izanik [1].

Bestalde, larruazala giza gorputzeko organorik handiena da eta hesi fisiko, kimiko eta immunologiko gisa jokatzen du kanpoko ingurunearen aurrean. Larruazaleko mikrobiotak bakterio, onddo eta birus ugari biltzen ditu eta funtsezko eginkizunak betetzen ditu larruazaleko homeostasia mantentzeko. Azken urteotan, ikerketa ugarik agerian utzi dute mikrobiota horrek duen garrantzia tokiko erantzun immunitarioaren erregulazioan eta hainbat gaixotasun dermatologikoren garapenean. Ohiko patologiak, hala nola dermatitis atopikoa, akne arrunta eta psoriasia, larruazaleko mikrobiotaren konposizio eta funtzioan gertatzen diren alterazioekin lotu dira, disbiosi gisa ezagutzen direnak, eta horiekin batera, hantura kronikoa eta larruazalaren hesi-funtzioaren narriadurarekin [2].

Gero eta ebidentzia gehiagok iradokitzen dute HHGak eta gaixotasun dermatologikoek antzeko mekanismo fisiopatologikoak partekatzen dituztela, bereziki disfuntzio immunitarioari eta mikrobiotaren alterazioari dagokienez. Izan ere, organo ezberdinei eragiten dieten arren, bi asaldura hauek erantzun immune irregularra erakusten dute, eta hantura kronikoa eragin dezakete. Gainera, hesteetako mikrobiotak berebiziko garrantzia du immunitate-sistemaren modulazioan, eta haren alterazioa, lehen esan dugun bezala, disbiosi gisa ezagutzen dena, HHGarekin nahiz azaleko gaixotasunekin erlazionatu da. Horren inguruan sortu den kontzeptu garrantzitsua heste-azal ardatza da, hau da, hesteetako egoerak eta azaleko osasunak elkarrekin komunikatzen dutela immunitate-sistemaren bitartez, eta horrek azaltzen du nola disbiosiak, hanturak edo bestelako aldaketek bi organo hauetan eragin dezaketen. Izan ere, hesteetako mikrobiotaren eta immunitate-sistemaren arteko interakzioa kaltetzen denean, ondorio negatiboak ikusten dira azalean, larruazaleko gaixotasunen agerpena erraztuz. Hesteetako mikrobiota larruazalaren osasunarekin lotzen duten mekanismo espezifikoak oraindik erabat ulertzen ez diren arren, funtsezkoa da lotura horretan sakontzea, gaixotasun dermikoen tratamenduan ikuspegi berriak garatu ahal izateko [3,4].

Hau guztia kontuan hartuta, artikulu honen helburua bi gaixotasun hauen arteko erlazioa aztertzea da, hesteetako eta azaleko mikrobiotek beren fisiopatologian duten inplikazioan arreta berezia jarriz. Honen bidez, ikuspegi integratuago bat lortu nahi da, nahasmendu hauek hobeto ulertzen laguntzeko eta, aldi berean, hurbilketa terapeutiko eraginkorragoak eta pertsonalizatuagoak garatzeko oinarriak ezartzeko.

2.- HHGak ETA LARRUAZALEKO GAIXOTASUNAK: HESTE-AZAL ARDATZA

Aurretik esan bezala, HHGak, CG-en gaixotasuna eta UKn patologiak hartzen ditu barne. Crohn-en gaixotasunak digestio-traktuaren edozein zatiri eragiten dio, ahotik uzkira, eta hesteetako geruzak sakonago kaltetzen ditu, bereziki heste meharrean eta kolonean. Beherakoa eta sabeleko minaz gain, konplikazio larriak eragin ditzake, hala nola, fistulak eta nutrienteen malabsortzio-arazoak, bitamina eta mineralen urritasuna eraginez. Orokorrean, agerraldietan, kortikosteroideak erabiltzen dira tratamendu bezala. Halaber, Crohn-en gaixotasuna duten pazienteek arrisku handiagoa dute minbizia, osteoporosia, anemia, nutrizio-urritasunak, depresioa eta infekzioak izateko [1, 2]. UK-ak kolonean eta ondestean du eragina modu esplizituan, eta heste barneko geruzari eragiten dio bakarrik. Sintomak Crohn-en gaixotasunean ematen direnen antzekoak izan arren, ondesteko odoljarioa ohikoagoa da honetan. Gaixotasun inmunomediatu honetan, gorputzeko immunitate-sistemak kolonaren estaldurari erasotzen dio, hantura kronikoa eraginez. Beherako odoltsua sintomarik ohikoenetako bat da, eta aldizkakoa edo iraunkorra izan daiteke. Bestetik, sabeleko mina eta kolikoak normalean sabelaldearen behealdean agertzen dira eta beherakoa izatearekin lotuta daude. Urgentzia fekala eta tenesmoa ohikoak dira ondesteko hanturaren ondorioz. Hala ere, UK-ak bilakaera aldakorra du, eta arindu edo berragertu egin daiteke. Bi gaixotasun hauen arteko ezberdintasunak 1.taulan laburtuta daude [5,6].

1. **Taula:** CG eta UK-ren arteko ezberdintasunak (+ ikurren kopuruak ezaugarriaren maiztasuna adierazten du: +: maiz; ++: maizago; +++: oso maiz) [6].

Ezaugarriak	Crohn-en gaixotasuna (GC)	Ultzeradun kolitisa (UK)
Kokapena	Traktu gastrointestinaleko edozein eremu	Ondestean hasten diren lesio jarraituak. Orokorrean kolonean bakarrik.
Lodiera	Transmurala	Mukosa eta submukosa bakarrik
Kolonoskopiaren emaitzak	Ultzerak eta estenosia. Ez jarraituak.	Pseudopolipoak eta hantura gune jarraituak

Anemia	+	++
Sabelaldeko mina	++	+
Ondesteko odoljarioa	+	++
Kolon minbizi arriskua	++	++++

Bi gaixotasunek pertsona gazteei eragin diezaiekete, eta tratamenduak ez dira beti eraginkorrak hainbat faktoreren ondorioz, hala nola tratamenduarekiko erantzunaren aldakortasun indibiduala, farmakoekiko erresistentzia eta hesteetako mikrobiotaren maneiu desegokia. Horrek immunitate-sistemaren estimulazioa eta hesteetako kalte progresiboa eragiten du. Gainera, komorbilitateak, gaixotasunaren larritasunak, estresak edo dieta bezalako ingurumen-faktoreek eta tratamenduen albo-ondorioek ere eragina izan dezakete haien eraginkortasunean [7].

Larruazalari dagokionez, lehen aipatu bezala, gorputzeko organorik handiena da, eta kanpoalde osoa estaltzen du. Funtsezko babes-funtzio ugari betetzen ditu: fluidoak atxikitzen ditu gorputzaren deshidratazioa saihestuz, mikroorganismo kaltegarriak sartzea eragozten du infekzioen prebentzioa sustatuz, gorputz-tenperatura erregulatzen du, D bitaminaren sintesian laguntzen du eguzkitan jartzean, eta, azkenik, gorputza beroaren eta argiaren eragin kaltegarrien aurrean babesten du [8]. Hainbat dira giza azalean ager daitezkeen gaixotasunak, hala nola, aknea, psoriasia, errosazea, dermatitis atopikoa eta dermatitis seborretikoa. Gaixotasun hauen sintomatologia agerpen kliniko konplexu gisa deskribatzen da, nahasmendu motaren arabera aldatzen dena. Hala ere, sintoma arrunt hauek hartzen ditu barne: gorritasuna (eritema), puritoa (azkura), larruazaleko lesioak, mina edo ondoeza, lehortzea edo ezkatatzea, edema eta larruazalaren loditzea. Sintoma larriak izan ez arren, nabarmen eragiten diote pazienteen bizi-kalitateari, eta funtsezkoak dira gaixotasun hauen diagnostikorako eta haien jarraipena egiteko [9].

Bestalde, azaleko gaixotasunen fisiopatologiak immunitate-sistema, larruazaleko zelulen eta hanturazko bitartekarien arteko interakzioa barne hartzen du. Maila molekularrean, funtsezko zenbait prozesu deskribatzen dira [9]:

- Immunitate-sistemaren disfuntzioa: larruazaleko inflamazio kronikoa erantzun immunearen alterazio batek eragiten du. Honek zitokina proinflamatorioen ekoizpena eta sistema honen zelulen aktibazio desegokia dakar, hala nola T linfozitoena.

- Hantura bitartekariak: bitartekari hauen ekoizpena handitu egin da, zitokinak eta kimiozinak kasu, azalean zelula immunitarioak bildu eta aktibatzen baitituzte, hantura areagotuz. Prostaglandinek eta leukotrienoek funtsezko zeregina dute hantura prozesuan ere bai.

- Azal-hesiaren asaldurak: dermatitis atopikoa bezalako gaixotasunetan, larruazaleko hesiaren disfuntzioa faktore garrantzitsua da. Izan ere, larruazalak homeostasia mantentzeko gaitasuna galtzen du, eta, horren ondorioz, alergenoak eta patogenoak sar daitezke.

- Sortzetiko erantzun immunearen eta hartutako erantzuna immunearen deserregulazioa: zelula dendritikoek eta keratinozitoek (epidermiseko zelula nagusiek) funtsezko rola jokatzen dute sortzetiko immunitatearen eta immunitate adaptatiboaren arteko komunikazioan. Interakzio honen desoreka batek hantura kronikoa betikotzen laguntzen du.

Hurrengo atalean bi gaixotasun hauen arteko erlazioa aztertuko da, heste-azal ardatzean parte hartzen duten mekanismoak identifikatuz eta giza mikrobiotak ardatz honetan duen garrantzia deskribatuz.

3. GIZA MIKROBIOTA

Mikrobiota gorputzean bizi diren mikroorganismoen komunitateari egiten dio erreferentzia, bai barneko ehunetan bai azalekoetan. Ekosistema konplexu hau bilioika mikrobiok osatzen dute, bakterioak, onddoak, birusak eta beste mikroorganismo batzuk barne, eta horiek, komentsalak, sinbiotikoak edo patogeno oportunistak izan daitezke. Ingurunea, dieta eta bizimodua erabakigarriak dira mikrobiotaren osaeran eta funtzionamenduan [10]. Berriki egindako ikerketek agerian utzi dute mikrobiotak sekulako eragina duela osasunean eta gaixotasunetan. Bere osaera, kantitatea, aniztasuna eta bideragarritasuna dinamikoak dira, eta, ondorioz, denboran zehar aldatu egin daitezke. Izan ere, faktore horiek guztiak (elikadura, bizimodua, aldaketa hormonalak eta azpiko gaixotasunak) erabakigarriak dira gaixotasunen ezberdinen patogenesian eta garapenean, hala nola minbizian, nahasmendu metabolikoaetan, HHGen, gaixotasun kardiobaskularretan edota eskizofrenia bezalako nahasmendu mentaleetan [11]. Mikrobiotaren banaketari dagokionez, kanpo-ingurune ez esterilarekin kontaktuan dauden gorputzeko eremu guztietan aurki daiteke, hala nola hestean, ahoan, sudur-hobietan, baginan eta azaleko kanpo-geruzan. Eremu hauetako bakoitzak mikroorganismo konposizio espezifikoa du, bere ezaugarri fisiologikoen eta ingurune-baldintzen araberakoa. Hurrengo taulan (2. Taula) mikrobiotaren sailkapena aurkezten da, mikroorganismo mota, kokapena eta funtzio biologikoaren arabera [10].

2. Taula: Mikrobiotaren sailkapena [10].

Mikrobiotaren sailkapena		
Mikroorganismo mota	**Kokapena**	**Funtzio biologikoa**

- Bakterioak
- Arkaea
- Onddoak
- Protozooak
- Birusak
	- Kanpo-mikrobiota (larruazala)
	- Barne-mikrobiota
	  - Hestea
	  - Ahoa
	  - Sudurra
	  - Bagina
	  - Uretra
	  - Esnea
		- Mikrobiota onuragarria
		  - Kate laburreko gantz-azidoak (SFCA) (*short-chain fatty acids*) edo bitaminak ekoizten dituzten bakterio/ probiotikoak)
		- Patobiontea
		  - Minbizia edo sindrome metabolikoa eragiten duten bakterioak,

Mikroorganismoek jaiotzetik kolonizatzen dute giza hestea, erditze motak eta dietak eraginda. Hesteetako mikrobiotak oinarrizko funtzioak ditu, hala nola digestioa, patogenoen aurkako babesa eta immunitate-sistemaren erregulazioa. Gizabanakoa hazi ahala, hesteetako mikrobiota askotariko ekosistema batean garatzen da, ostalariaren immunitate-sistemarekin elkarlanean, patogenoen aurka babesteko eta hanturak saihesteko. Esan bezala, bai larruazaleko mikrobiotak, bai hesteetako mikrobiotak funtsezko zeregina dute tolerantzia immunitarioan eta gaixotasunen aurkako babesean. Hala ere, bi mikrobiota horien osaera eta aniztasuna desberdinak dira, ingurune mikrobiologiko eta fisikokimiko oso ezberdinetan garatzen baitira. Hesteetan mikroorganismoen kontzentrazioa bereziki handia da, eta bertan nagusiki Bacillota (Firmicutes) eta Bacteroidota (Bacteroidetes) filoetako bakterioak aurkitzen dira, besteak beste. Larruazalean, berriz, mikroorganismoen presentzia eta osaera azalaren ezaugarrien eta mikroingurunearen arabera aldatzen dira. Bi mikrobioten osaeraren eta funtzioaren arteko desorekek, edo disbiosiak, ostalariaren erantzun immunologikoan eta homeostasian eragin dezakete, eta hainbat gaixotasun infekzioso zein ez-infekziosoren garapenarekin erlazionatu dira. Kanpoko faktoreak manipulatzeak, hala nola, dieta, bizimodua eta probiotikoen erabilera, mikrobiota-populazioen arteko oreka berrezar dezake, gaixotasun horiek prebenitzeko edo tratatzeko [12–14].

3.1. Hesteetako mikrobiotaren bidez azalari eragiten dioten faktoreak

Zenbait ikerketek hesteetako mikrobiotaren dibertsitatea eta patogenotasuna larruazaleko asaldurekin erlazionatzen dela erakutsi dute, eta ondorioztatu dute nahasmendu horiek modu esanguratsuan alda daitezkeela eredu ezberdinen arabera. Alde batetik, dietak larruazalaren egoerari eragin diezaioke, bai positiboki, bai negatiboki, hesteetako mikrobiotaren alterazioaren bidez; horrek ondorioztatzen du larruazalaren eta hestearen artean erlazio argia dagoela, eta ondorioz, HHGaren eta azaleko gaixotasunen artean baita. Dietak ez ezik, gizakiek kontsumitzen dituzten produktu sintetiko

zein natural askok – adibidez, sendagaiek - hesteetako mikrobiotaren eta larruazalaren osasunaren arteko loturari buruzko ebidentzia zuzena eta zeharkakoa eskaintzen dute. Ildo horretan, antibiotikoek hesteetako mikrobiotaren konposizioan eta dibertsitatean eragiten dituzten aldaketak lotura horren adibiderik adierazgarrienetako bat dira; aitzitik, prebiotikoek eta probiotikoek hesteetako mikrobiota indartu eta orekatzen laguntzen dute. Prebiotikoak digeritu ezin daitezkeen karbohidrato gisa ezagutzen dira, hesteetako bakterio probiotikoen kolonizazioa sustatzen dutenak. Bestalde, probiotikoek hesteetan eta larruazalean eragiten dute, nutrizio-egoeraren eta baldintza medikoen arabera. Hesteetako mikrobiotaren orekan eragile giltzarriak dira. Jarraian, dietak, antibiotikoek, prebiotikoek, probiotikoek eta farmako biologiko berriek hesteetako mikrobiotaren eta larruazalaren osasunaren arteko erlazioan duten eragina aztertuko da [3].

3.1.1. *Dieta*

Zenbait ikerketek erakutsi dutenez, Trans gantz-azido industrial ugariko dieta (*Western*- dieta izenarekin ezagutzen dena) batek hesteetako bakterio kaltegarrien kantitatea handitu dezake (*Desulfovibrionaceae* eta *Proteobacteria*, adibidez) eta mikroorganismo onuragarriak gutxitu (*Bacteroidetes* eta *Lachnospiraceae*, adibidez). Alterazio horrek hesteetako hantura eragin dezake, azalean islatuz eta zaurien orbaintzea atzeratuz. Halaber, gantz eta alkohol asko duten dietek hantura eta estres oxidatiboa handitu egiten dute, heste-hesiaren funtzioa kaltetuz eta lipopolisakaridoen ekoizpena handituz, ondorioz, hantura sistemikoa areagotu egiten da [3].

Bestalde, azken urteetako ebidentzia zientifikoaren arabera, kolageno eta ilar-proteina ugariko dieta batek larruazalaren osasuna hobetzen du, orbaintzea sustatuz eta zahartzetik babestuz. Ilar-proteinek, bereziki, hesteetako kate laburreko gantz-azidoen SCFA-en (*short-chain fatty acids*, euskeraz kate laburreko gantz azidoak) maila handitzen dute, eta horrek hesteetako hesiaren osotasuna mantentzen laguntzen du. Zuntz dietetikoak ere berebiziko garrantzia du hesteen eta larruazalaren osasunean. Giza gorputzak zuntza digeritu ezin duen arren, mikrobiotak kolonean hartzitzen du zuntza, eta horrek bakterio onuragarriak haztea estimulatzen du, *Bifidobacteria* eta *Lactobacillus* kasu. Hartzidura horretan sortzen diren SCF-Ak funtsezkoak dira hesteetako hesia mantentzeko, hantura erregulatzeko eta immunitate-sistema indartzeko. Gainera, SCFA-ek eragin antiinflamatorioak izan ditzakete larruazalean, erantzun immunea modulazioaren bidez hantura-prozesuak murriztuz eta larruazaleko homeostasia mantentzea erraztuz [3,15].

3.1.2. *Antibiotikoak*

Antibiotikoek hesteetako mikrobiotaren konposizioa eta funtzioa modu esanguratsuan alda dezakete, zenbait bakterio-talde ezabatu edo inhibitzen baitituzte, eta horrek disbiosia eragin dezake, ondorioz larruazalean arazoak sortuz. Esaterako, zauriak tratatzeko bankomizina erabiltzeak bakterioen dibertsitatea murriztu eta orbaintzea atzeratu dezake, ehunen berritzearekin lotutako geneen adierazpenari eragiten baitio.Gainera, antibiotikoen erabilera luzatuak hesteetako mikrobiotaren oreka altera dezake eta antibiotikoekiko erresistentzia duten mikroorganismoen hautespena eta hedapena sustatu. Izan ere, antibiotikoek hestea kolonizatzen duten bakterio onuragarri edo komentsal ugari ezaba ditzakete, eta, ondorioz, hutsune ekologikoak sortu, mikroorganismo oportunisten kolonizazioa eta hazkundea erraztuz. Lebofloxazinoaren eta moxifloxazinoaren erabilera bezalako antibiotikoen tratamenduak hesteetako mikrobiotaren osaera alda dezake eta *Candida* espezie oportunisten gehiegizko hazkundea sustatu. Hesteetako disbiosi horrek ostalariaren erantzun immunologikoan eta metabolikoan eragin dezake, eta, zeharkako mekanismoen bidez, larruazalaren homeostasian ere eragin lezake. Hala ere, ez dago zertan suposatu *Candida* espezieak edo haien metabolitoak zuzenean hesteetatik larruazalera iristen direnik; beraz, mikrobiotaren alterazioaren eta larruazaleko efektuen arteko mekanismo zehatza oraindik argitu gabe dago [3,16,17].

3.1.3. *Prebiotikoak*

Prebiotikoak mikroorganismoek erabiltzen dituzten substratuak dira, ostalariari onurak ematen dizkiotenak, hesteetako mikrobiotaren konposizioa eta haren funtzioa hobetuz. Prebiotiko ohikoenetako batzuk fruktooligosakaridoak, galaktooligosakaridoak (GOS), inulina, polidextrosa, laktulosa, sorbitola eta xilitola dira. Esaterako, *Bifidobacterium* generoko bakterioek amaren esnean dauden GOS-ak hartzitzen dituzte, eta SCFA-k sortzen dituzte; horrek mesede egiten dio bularreko haurren hesteetako osasunari. Hesteetako onurez gain, prebiotikoek eragin positiboak dituzte larruazalaren osasunean. *Lactobacillus*-en estraktua lagungarria izan daiteke akne lesioak murrizteko, hantura gutxitzeko eta larruazalaren hesi-funtzioa hobetzeko. Halaber, GOS horiek larruazalaren zahartzearekin lotutako arazoak tratatzeko eraginkorrak direla frogatu da, hala nola, ur transepidermikoaren galera eta gorritasuna; baita dermatitis atopikoa eta ekzema tratatzeko ere. Prebiotikoetatik eratorritako beste konposatu bat, sodio butiratoa, azaleko gaixotasunak tratatzeko erabiltzen da, psoriasia kasu, prozesu zelular garrantzitsuak modulatzen baititu [3,18,19].

3.1.4. *Probiotikoak*

Probiotikoak mikroorganismo biziak dira, osasunerako onuragarriak direnak, hala nola hesteetako infekzioak prebenitzeko eta erantzun antiinflamatorioak sustatzeko. Genero arruntenak *Bacillus,*

Bifidobacterium, Lactobacillus, Saccharomyces, Streptococcus eta *Escherichia coli* dira. Hesteen osasunean dituzten ondorio ezagunagoez gain, probiotikoek osasun onurak eragiten dituzte larruazalean ere. Adibidez, *Lactobacillus paracasei* hartzeak larruazaleko hesi-funtzioa hobetzen du eta larruazalaren sentikortasuna murrizten du. Bestalde, *E. coli*-ren *Nissle* 1917 anduiak azalaren osasuna hobetzen du akne arrunta duten pazienteetan, eta doxiziklina eta probiotikoen konbinazioa erabilgarria izan da errosazea tratatzeko. Beste ikerketa baten arabera, *Lactobacillus sakei WIKIM30* probiotikoaren administrazioak, jaiotze osteko aldian dermatitis atopikoa garatzeko aukera murrizten du. Era berean, probiotiko honek aldaketa onuragarriak eragiten ditu hesteetako mikrobiotan eta larruazaleko lesioen hobekuntza sustatzen du [3,20].

3.1.5. *Farmako biologiko berriak*

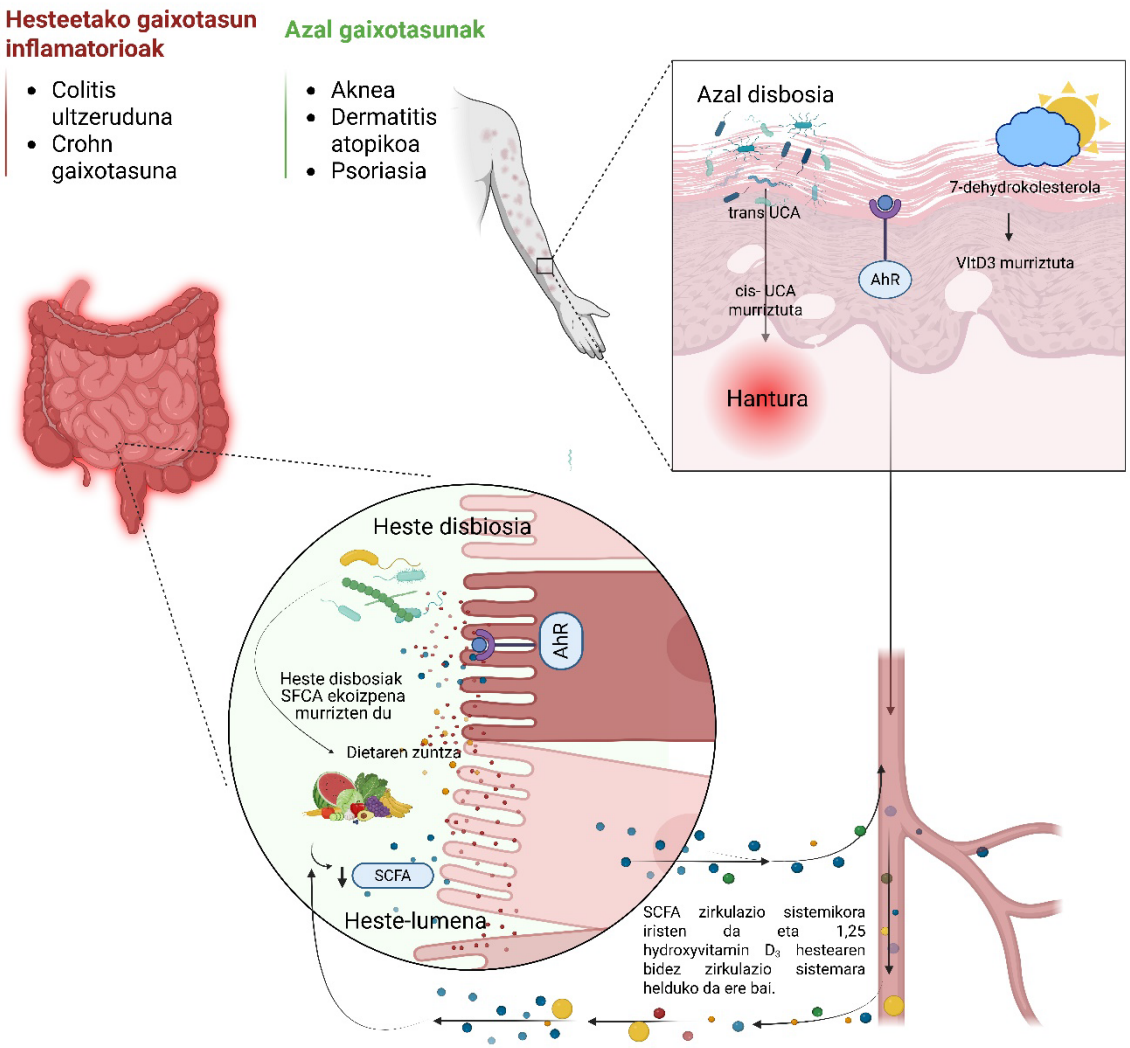
Produktu biologiko berriak hainbat gaitz dermatologiko eta immunologiko tratatzeko erabiltzen diren organismo biologikoetatik eratorritako farmakoak dira. Komerzializatutako farmako biologiko berriek, anti TNF-α direnak hain zuzen ere (adalimumab, infliximab eta etanercept, esaterako) eragin zuzenak dituzte azalean eta traktu gastrointestinalean. Farmako hauek hesteetako mikrobiota alda dezakete, gorputzeko beste atal batzuetatik hesteetara mikrobioen translokazioak zein bakterio hazkuntza lokalak eraginda. Ikerketa emaitzen arabera, psoriasia tratatzeko erabiltzen diren etanercept eta infliximab produktu biologikoen kasuan, hesteetako zenbait bakterio-espezieren konposizioa aldatzen dutela ikusi da (*Clostridium citroniae, Collinsella aerofaciens, Prevotella copri* eta abar.) [3,21].

Hesteetako mikrobiota osasuntsuaren mantentzeak funtsezko eginkizuna du ostalariaren osasunean; aldiz, disbiosiak hesteetako hesiaren alterazioa eta erantzun immunearen desoreka eragin ditzake, larruazalaren homeostasian eraginez.

3.2. Komunikazio-mekanismoak

Ardatz honen komunikazioa hesteetatik larruazalerantz nahiz larruazaletik hesteetarantz eman daiteke. Hesteetako mikrobiotak berebiziko garrantzia du zenbait funtzio metaboliko eta immunologikotan, larruazalaren osasunari eragiten diotenak, baina, aurretik aipatu bezala, dietak ere eragin nabarmena du mikrobiotaren konposizioan eta funtzioan. Dieta orekatu bat, elikagai integraletan eta funtsezko nutrienteetan aberatsa dena, hesteetako mikrobiotaren konposizioa faboratzeaz gain, azalaren osasuna mantentzeko, azalaren zahartzea moteltzeko eta orbaintzea hobetzeko funtsezkoa da [12].

Hainbat dira HHGak eta azaleko gaixotasunak partekatzen dituzten mekanismo fisiopatologikoak (1. irudia). Alde batetik, heste-disbiosiak murriztu egiten du SCFA-en ekoizpena, konposatu horiek funtsezkoak dira bai hesteetako homeostasia mantentzeko, bai larruazalaren osotasun funtzionala bermatzeko. 1. irudian ikus daitekeen moduan, alterazio mikrobiano horren ondorioz, AhRaren (*Aryl hydrocarbon Receptor*, hidrokarburo arilikoen hartzailea, -inmunitatea kontrolatzeko garrantzitsua den hartzailea-) ligando gutxiago sortzen dira ere, besteak beste indoletik eratorritakoak, zeinak ezinbestekoak baitara larruazaleko hantura eta estres oxidatiboa kontrolatzeko. Desoreka horiek guztiek, azaleko gaixotasunak agertzea edo okerragotzea eragin dezakete, hala nola, psoriasia, aknea, dermatitis atopikoa eta bitiligoa. Bestalde, azal-disbiosiari dagokionez, neguan latitude altuko eskualdeetan, eguzki argiaren faltaren ondorioz D bitaminaren maila gutxitu egiten da, UVB (erradiazio ultramorea) erradiazioa gutxitzearekin lotuta. D bitaminaren urritasuna hesteetako epitelio-hesian ematen diren alterazioekin eralazionatu da, eta, bereziki nabarmena da HHGak dituzten pazienteetan: izan ere, ohikoagoa da Crohn-en gaixotasuna dutenengan. Gainera, UVB erradizioaren faltak azido trans-urokanikoa (UCA) bere cis formara bihurtzea eragozten du, azken hori immunomodulazio-prozesuekin eta larruazaleko hantura kronikoaren erregulazioarekin lotu izan da [12,22].



1. irudia: HHGak eta azaleko gaixotasunen arteko loturak. Latitude altuetako eremuetan, eguzki-argiaren esposizio txikiagoak, batez ere neguan, UVB erradiazioarekiko esposizioa murrizten du eta, ondorioz, D bitaminaren serum-mailak jaitsi egiten dira. Jaitsiera horrek hesteetako traktuan aldaketak eragin ditzake, besteak beste, epitelioaren lotura estuen proteinen murrizketa. HHG dituzten paziente askok D bitaminaren gutxiegitasuna edo gabezia dute, eta egoera hori ohikoagoa da CG duten pazienteetan UK dutenetan baino. UVB erradiazioarekiko esposizio txikiagoak trans-urokaniko azidoa (UCA) cis-UCA bihurtzea ere murrizten du, eta azken hori larruazaleko hantura kronikoarekin erlazionatu da. HHG duten pazienteetan, hesteetako mikrobiotaren disbiosiak kate laburreko gantz-azidoen (SCFA) mailak murriztea eragiten du; metabolito bakteriano horiek funtsezkoak dira hesteetako zein larruazaleko osasunerako. Psoriasia, aknea eta dermatitis atopikoa bezalako larruazaleko gaixotasunak askotan AhRaren adierazpen edo aktibazio murriztuarekin lotzen dira. AhRaren hainbat ligandok, indolaren deribatuak barne, larruazalaren osasunean eragin dezakete, hantura eta estres oxidatiboa modulatuz. HHG duten pazienteek AhRaren ligando endogenoen ekoizpen txikiagoa erakusten dute gorotzetan, ziurrenik

hesteetako mikrobiotaren disbiosiaren ondorioz; horrek mukosaren sendatze urria eragin dezake. (Moldatuta [12]. Irudi hau Biorender-ekin sortu da).

Aurretik aipatu bezala, bai dietak bai hesteetako mikrobiotak funtsezko zeregina dute larruazalaren osasunean, baina larruazalak hestean duen eragina gutxiago ikertu da. Argi dago hainbat ingurumen faktoreek, hala nola poluzioak, tabakismoak, klima-baldintzek eta eguzki-esposizioak, zuzeneko eragina dutela azalean, eta estimulu hauekiko larruazaleko erreakzio horiek hesteari ere eragiten diotela. Horrek D bitamina eta triptofanoa bezalako metabolitoen garrantzia azpimarratzen du, bi sistemen arteko komunikazioa errazten baitute. Era berean, erradiazio ultramoreak edo UV erradiazioak ez du azala bakarrik aldatzen, hesteen osasunean ere eragiten du.

Ondoren deskribatzen diren hiru mekanismoek azalaren eta hestearen arteko komunikazio-bide nagusiak azaltzen dituzte: (i) D bitaminaren seinaleztapena, (ii) triptofanoaren metabolitoen bidezko bide metabolikoak eta hidrokarburo arilikoen hartzailearen (AhR) aktibazioa, eta (iii) zitokinen bidezko erregulazio immunologikoa [12]:

3.2.1. *D bitaminaren seinaleztapena*

D bitamina bitamina lipodisolbagarri bat da, dietaren bidez eskuratzen dena eta, aldi berean eguzki-erradiazioaren eraginpean larruazalean sintetizatzen dena. Bere sintesia UVB erradiazioak estimulatzen du, eta ondorio sistemiko garrantzitsuak ditu, bai larruazalean bai hestean. Zehazki, D bitaminak hesteetako mikrobiotaren konposizioa eta jarduera funtzionala modulatzeko gaitasuna du. Eguzki-esposizioaren ondorioz hesteetako mikrobiotaren osaera alda daitekeela frogatu da, oro har, prozesu hori D bitaminaren errezeptorearen (VDR, *Vitamin D Receptor*) aktibazioaren bitartez ematen delarik. Izan ere, D bitaminak peptido antimikrobiarren ekoizpena erregulatzen du larruazalean eta hesteetan, mikrobiotaren homeostasia mantentzen du eta patogenoen aurka babesten du gorputza. Bereziki, azalean sintetizatutako D bitaminak VDR hartzailea aktibatzen du hestean eta horrek Paneth zelulek defensinak sortzea estimulatzen du, mikrobiota erregulatzeko funtsezkoak direnak. VDRa zelula immuneetan ere adierazten da eta hantura modulatzen du, T zelula erregulatzaileak garatzen lagunduz eta antigorputzen ekoizpena erregulatuz. Hau funtsezkoa da HHGa bezalako gaixotasunetan, D bitaminaren urritasunak larritasuna adierazten baitu [12,23].

Gainera, D bitaminak heste-hesia indartzen du, hesteetako zeluletako funtsezko proteinen adierazpena handitzen baitu, eta hori mikrobiotaren hartzidura produktuek ere modulatzen dute, hala nola butiratoak. Beraz, D bitaminak paper garrantzitsua du hesteetako mikrobiotaren erregulazioan, eta

horrek ondorioak izan litzake gaixotasun inflamatorioetan. Izan ere, D bitaminaren urritasuna gaixotasun inflamatorioen intzidentziaren areagotzearekin lotzen da, bereziki eguzki esposizio txikia duten eskualdeetan. HHGa duten pazienteetan, askotan, hesteetako hantura islatzen duten azaleko agerpenak izaten dituzte, hala nola, fisurak, eritema nodotsua eta psoriasia. Ikusi da HHGa eta psoriasia duten gaixoek D bitamina maila baxuagoak dituztela, eta D bitamina gehigarriak hartzen dituztenek hobekuntza kliniko nabarmena erakusten dutela. Hortaz, ondorioztatu da D bitaminak funtsezko zeregina betetzen duela immunitatearen erregulazioan, larruazalaren eta hestearen osasunean [12,24].

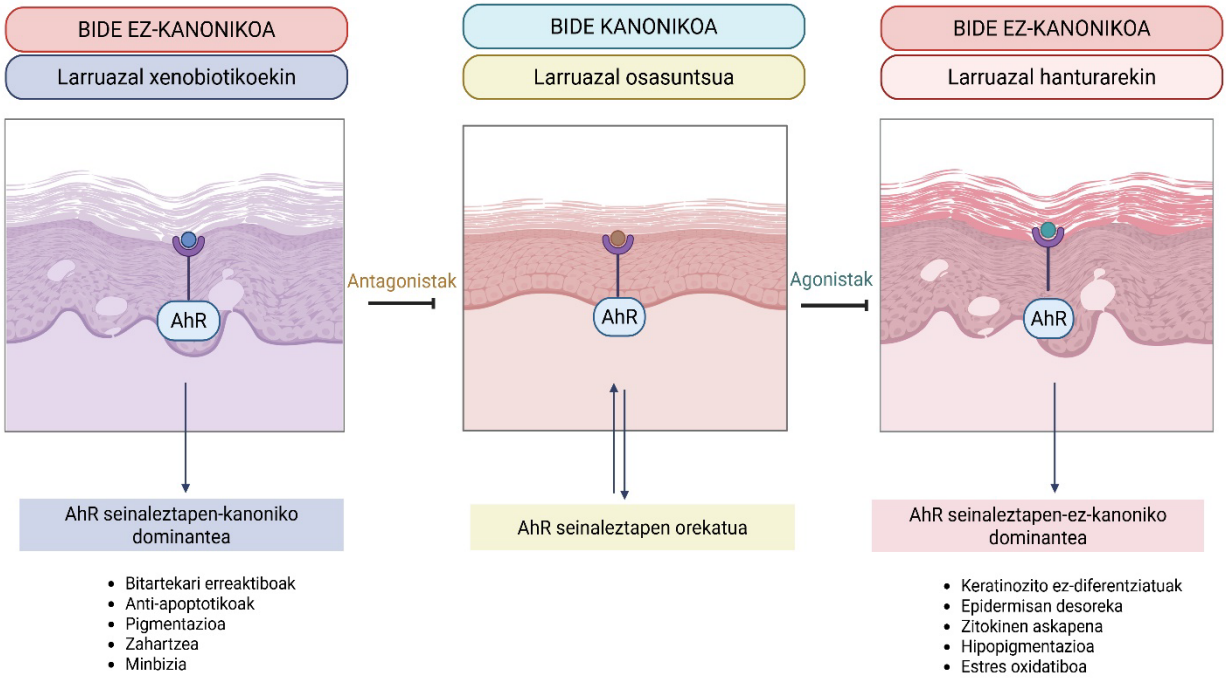
3.2.2. *Triptofanoaren metabolitoak eta hidrokarburo arilikoen hartzailearen (AhR-ren) seinaleztapena*

Triptofanoa funtsezko aminoazidoa da, eta, serotonina eta melatonina bezalako neurotransmisoreen aitzindari izateaz gain, beste metabolito bioaktibo batzuen sorreran ere parte hartzen du. Besteak beste, UVB erradiazioaren eraginpean dagoenean, 6-formilindolo[3,2-b]karbazola (FICZ) izeneko molekula sortzen da. Molekula horrek AhR hartzailea aktibatzen du, hesteetako immunitatean parte hartzen duten zenbait gene erregulatzen dituena, hala nola, IL-22 zitokina, hestearen erantzun inmunitarioan funtsezkoa dena, hesi-funtzioa indartuz, ehunen erreparazioa sustatzen duelako.

AhR hartzailea hainbat ehunetan aurkitu daiteke, bereziki epitelio-hesietan zein immunitate-sistemako zeluletan, eta hura aktibatzeak ondorio esanguratsuak ditu larruazalean zein hestean. Patologia dermatologikoetan, psoriasian kasu, AhR aktibatzeak hantura murriztu eta larruazaleko hesi-funtzioa hobetu dezakeela frogatu da; bitiligoan, berriz, birpigmentazioa bultzatzen laguntzen du, fototerapia bidezko tratamenduetan adibidez. 2. irudian erakusten denez, larruazal osasuntsuan AhR errezeptorearen seinaleztapena bide kanonikoaren eta ez-kanonikoaren artean orekatuta dago. Alabaina, egoera patologikoetan oreka hori asaldatu egiten da: xenobiotikoen eraginpean seinaleztapen kanoniko dominantea gailentzen da (bitartekari erreaktiboak, eragin anti-apoptotikoak, pigmentazio-alterazioak, zahartzea eta minbizia eraginez); hantura-egoeretan, ostera, seinaleztapen ez-kanoniko dominantea nagusitzen da (keratinozito ez-diferentziatuak, epidermiseko desoreka, zitokinen askapena, hipopigmentazioa eta estres oxidatiboa bultzatuz). Desoreka seinaleztatzaile hauek AhRaren agonistekin zein antagonistekin modulatu eta zuzendu daitezke, ikuspegi terapeutiko gisa [12,25].

Bestalde, HHGan edo heste narritakorraren sindromean, adibidez, triptofanoaren metabolismoan alterazio bat antzematen da, aminoazido hau metabolizatzen duten bakterioak galtzen baitira. Horrek eragin

negatiboa du AhR-ren aktibazioan, hesteetako hantura eta kolitisa bezalako gaixotasunekiko sentikortasuna handituz [12].



2**. irudia**: AhR-ren seinaleztapena azal osasuntsuan eta hantura kronikodun azalean. (Moldatuta [12]. Irudi hau Biorender-ekin sortu zen).

3.2.3. *Zitokinen erregulazioa*

Zitokinen eragina psoriasian ikertu da batez ere. Nahiz eta gaixotasun gehiagotan antzekoa gertatu, aztertutako ikerketak psoriasian jartzen dute arreta. Gaixotasun honek ez dio azalari bakarrik eragiten, komorbilitate metaboliko eta immunologikoarekin lotzen da ere bai. Psoriasia zuten hainbat pazienteetan egindako ikerketa batean (heste-disbiosiaren eta zitokinen erregulazioaren disfuntzioaren arteko erlazioari buruzkoa) hesteetako immunitate-sistemak, mikrobiotak eraginda, zenbait gaixotasun autoimmuneren patogenesian eragina izan zezakeela ondorioztatu zen, psoriasia barne [26].

Ikerketa honetan, psoriasia zuten 30 pazienteren eta 30 boluntario osasuntsuren lagin fekalak aztertu ziren, hesteetako mikrobiotaren konposizioa karakterizatzeko. Horretarako, 16S erribosoma-ARNaren (16S rRNA) sekuentziazioa erabili zen, mikrobiotaren osaera eta aniztasuna ebaluatzeko ohiko teknika molekularra. Emaitzek bi taldeen arteko mikrobiotaren desberdintasun esanguratsuak azaleratu zituzten. Zehazki, psoriasia zuten pazienteetan hesteetako mikrobio-dibertsitatearen murrizpen handia ikusi zen, eta *Faecalibacterium* eta *Megamonas* generoko bakterio ugaritasun handia zegoela, hantura profil espezifiko batekin korrelazioan jarri zirenak [26]. Bestalde, maila molekularrean,

psoriasia zuten pazienteek zitokinen erregulazioan alterazioak aurkeztu zituzten. Bereziki, zitokina proinflamatorioen igoera bat nabarmendu zen, hala nola IL-2, funtsezko zeregina duena T zelulen aktibazioan eta hantura kronikoan. Psoriasian, IL-2 interleukinen ekoizpen irregularra, neurri batean, hesteetako mikrobiota alteratuak eragin lezake [26].

Laburbilduz, ikerketa honetako aurkikuntzek heste-disbiosiaren eta psoriasiaren arteko noranzko biko erlazioa ondorioztatzen dute: alde batetik, disbiosiak larruazalaren hantura sustatzen duten bide immunologikoen aktibazioa eragin lezake, eta bestetik, psoriasiarekin lotutako hantura kronikoak are gehiago alda lezake hesteko mikrobiotaren konposizioa. Honek nabarmentzen du heste-azal ardatza faktore garrantzitsua dela psoriasiaren fisiopatologiari dagokionez. Hortaz, ondoriozta daiteke, hesteetako disbiosiak berebiziko garrantzia duela psoriasiaren erantzun immunearen modulazioan, eta hesteetako mikrobiota osasungarri baten leheneratzea etorkizun handiko estrategia terapeutikoa izan daitekeela, baita ere HHGari dagokionez. Hala ere, hesteetako mikrobiota zitokinen erregulazioarekin lotzen duten mekanismoek oraindik ikerketa gehiago behar dituzte erabat ulertu ahal izateko.

3.3. Tratamendu-estrategiak

Gaur egun, hainbat estrategia terapeutiko berritzaile ari dira ikertzen patologia horien tratamendurako. Azaleko gaixotasunen tratamenduari dagokionez, bi estrategia nagusi aipatu ditzakegu, HHG-ekin estuki lotzen direnak: UV-erradiazio bidezko bidezko fototerapia, batez ere psoriasia eta beste hanturazko dermatosi batzuetan, eta probiotikoen bidezko hesteetako mikrobiotaren modulazioa, heste-azal ardatzaren bidez larruazalaren homeostasian eragin dezakeena.

Alde batetik, UV erradiazioa azalerako terapia gisa sakonki ikertzen ari da. UV bidezko tratamenduen eraginkortasuna eta ondorio biologikoak erabilitako uhin-luzeraren (UVA, UVB edo banda estuko UVB, besteak beste) eta administratutako dosiaren araberakoak dira, zeinek zelulen erantzun molekular eta immunologiko espezifikoak eragiten baitituzte. Esate baterako, uhin-luzera luzeagoa duen UVA argiak, dermisean sakonago sartzen denez, baskulatura arterialaren basodilatazioa eragin dezake eta presio arteriala murriztu; UVB erradiazioak, berriz, batez ere larruazalaren gainazaleko geruzetan xurgatzen denez, zuzeneko eragina du DNAn. Hala ere, dosi kontrolatuetan, UV erradiazioak onura terapeutikoak izan ditzake hainbat gaixotasunetan. Lupus eritematoso sistemikoan, esaterako, UVA erradiazioak B eta T zelulen jarduera immunitarioa eta zitokina proinflamatorioen ekoizpena murriztu ditzake. Psoriasiaren kasuan, berriz, banda estuko UVB bidezko tratamendu kontrolatuek eta psoralenoarekin konbinatutako terapiek sintomak hobetu ditzakete, nahiz eta UV erradiazioarekiko gehiegizko esposizioak azaleko kalteak eragin ditzakeen. Dermatitis atopikoari

dagokionez, UVB erradiazioarekiko esposizioak filagrina-mailak handitu ditzake, azaleko hesiaren funtsezko proteina baita. Beraz, UV erradiazioaren erabilera terapeutikoak esposizioaren uhin-luzera eta dosia zorrotz kontrolatzea eskatzen du [12,27].

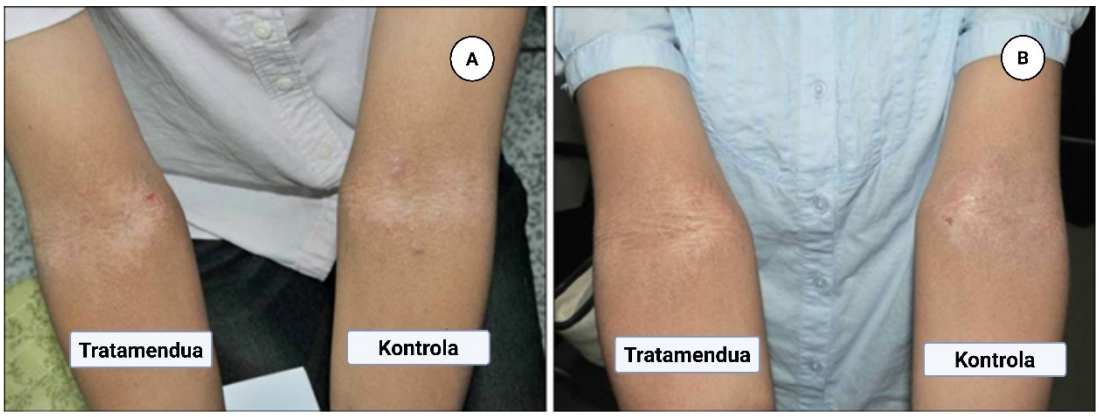
UV erradiazioak azalean D bitaminaren sintesiaren bidez eragina izateaz gain, hesteetako eta azaleko mikrobiota ere modula dezake, osasunarentzat onuragarria izan daitekeena. Ikerketa berriek azaltzen dutenez, UVB fototerapia azaleko nahasmenduetarako tratamendu gisa erabiltzeaz gain, terapia honek D bitaminaren erregulaziotik haratago eragin positiboak ditu, SCFA, behazun-azidoak eta TMAO (*Trimetilamina-N-oxido*) bezalako metabolitoak ukituz, hesteetako gaixotasunetan funtsezkoak direnak. Hala ere, oraindik ikerkuntza gehiago behar dira UVB erradiazioak mikrobiotan nola eragin dezakeen ulertzeko [12].

Bestalde, probiotikoek, ahozkoek zein topikoek, etorkizun handiko estrategia terapeutiko gisa identifikatu dira hainbat gaixotasun dermiko tratatzek. Horien bidez azalaren oreka mikrobianoa leheneratu, azaleko hesia hobetu eta hantura murrizteko aukera dago, mekanismo horiek guztiek azalaren osasunean eragin kliniko esanguratsua izan dezaketelarik. Ikerketa hauek etapa goiztiarretan egon arren, probiotikoak aukera terapeutiko osagarri eta eraginkorra izan daitezke dermatitis atopikoa, psoriasia eta dermatitis seborreikoa bezalako patologiak tratatzeko [28].

Dermatitis atopikoan, mikroorganismo nagusienetako bat *Staphylococcus aureus* da, hantura eta azaleko lesioak eragiten dituena. Ahotik hartutako probiotikoek, *Streptococcus thermophilus* izenekoak, adibidez, eragin terapeutikoak erakutsi dituzte sintomen larritasuna murriztuz eta azaleko hesia lehengoratuz. Hainbat ikerketek agerian utzi dute *Lactobacillus* duten prestakin topiko emolienteek lagundu egiten dutela *S. aureus*-en kolonizazioa larruazalean ezabatzen, eta, aldi berean, epidermisaren hidratazioa eta hesi-funtzioa hobetzen (3. irudia). Efektu horiek, sintomak arintzeaz gain, paziente hauetan ohikoak diren bigarren mailako infekzioak prebenitzen laguntzen dute [28,29].

Bestetik, psoriasia, tradizionalki, emoliente topikoekin eta farmako immunosupresoreekin tratatzen da, baina gaixotasun honen maneiuan probiotikoen erabilera ikertzen hasi dira. Psoriasiaren tratamenduan erabiltzen diren probiotiko topikoei buruzko ikerketa oraindik mugatua den arren, zenbait ikerketek adierazi dute ahotik hartzen diren probiotikoek eragin onuragarriak izan ditzaketela gaixotasunaren sintoma klinikoetan, hesteetako eta azaleko mikrobiotan eragiten baitute [28]. Azaleko patologien artean ikertu den beste bat dermatitis seborreikoa da, gaitz inflamatorio arrunta, buru-larruazalari eragiten diona eta zahia, azkura eta gorritasuna sortzen dituena. *Malassezia* bezalako legamien gehiegizko hazkundearekin lotuta dago, baita azaleko mikrobioen dibertsitatearen

murriztearekin ere. Zenbait ikerketek iradoki dutenez, probiotikoak erabiltzea baliagarria izan daiteke legamia horien hazkundea kontrolatzeko eta azalaren oreka mikrobianoa leheneratzeko. Ikerkuntza hauetan, *Staphylococcus filamentosus*-en aplikazio topikoak murrizketa nabarmena erakutsi zuen buru-larruazalaren hanturan, gorritzean eta ezkatatzean.. Gainera, *L. paracasei*-rekin egindako ahozko gehigarriak ere eraginkorrak izan ziren sintomak murrizteko [28,31,32].



3. irudia: Lactobacillus duten emolienteen eragina dermatitis atopikoa duten pazienteetan. (A) Tratamenduarekin hasi baino lehen (B) 4 asteko tratamenduaren ondoren. (Moldatuta [30]).

Aurretik azaldutakoaren arabera, argi dago heste-azal ardatza probiotikoen bidez erregulatu daitekeela mekanismo ezberdinak erabiliz. Jarraian mekanismo potentzial nagusienak azalduko dira, besteak beste: estres oxidatiboaren murrizketa, erantzun inflamatorioaren modulazioa eta immunitate-sistemaren homeostasia berreskuratzea.

Alde batetik, estres oxidatiboaren mailaren gutxitzea larruazalaren zahartze-prozesuekin erlazionatzen da. Bereziki, larruazalaren fotozahartzeak lotura estua du oxigeno libreko erradikalek (ROS: *Reactive Oxygen Species*) eragindako kaltearekin; erradikal horiek MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) eta NF-κB (*Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) seinale-bideak aktibatzen dituzte, kolagenoaren ekoizpena eta MMP (matrix metalloproteinase) proteinen mailak murrizten dituzte eta, ondorioz, larruazalaren zahartzea sustatzen dute. Orain zenbait urte argitaratutako ikerketa baten arabera, *Lactobacillus* eta *Bifidobacterium* bezalako probiotikoek arindu egin dezakete kalte hori. Zehazki, baieztatu zuten mikroorganismo horiek jarduera antioxidatzailea bultzatzen dutela, ROSen mailak murrituz, azalaren hidratazioa hobetuz, MMPen sintesia inhibituz eta UV izpiek eragindako lesiotik babestuz. Honela, probiotiko horien erabilpenak azala babes dezakeela

UVBk eragindako fotozahartzearen aurrean, batez ere zelulaz kanpoko matrizearen degradazioa eta hantura ezabatzean. Horrek planteatzen du haren erabilera klinikoa, izpi ultramorearekin lotutako larruazaleko kalteak sortzea prebenitzeko [33].

Bestetik**,** erantzun inflamatorioaren modulazioa edo inhibizioa beste mekanismo potentzial garrantzitsua da heste-azal ardatzaren funtzionamendu egokia eta homeostasia mantentzeko. Larruazalaren hantura areagotuak hesi-funtzioan eragina du, ur transepidermikoaren galera (TEWL: *Transepidermal Water Loss*), epidermisaren iragazkortasuna areagotzea, eta fotozahartzearen mekanismoak bizkortzea eraginez. Ikerketa batean, UV izpien eraginpean zeuden saguetan *Bifidobacterium breve* B-3 bidezko osagarriek IL-1β-ren mailak murriztu zituzten, TEWL, larrauazalaren lehortasuna eta epidermisaren loditzea modu esanguratsuan inhibituz. Halaber, *Lactobacillus acidophilus* laginek ere UVek eragindako hantura ezabatu zuten, MAPK seinale-bidea blokeatzean. Antzeko moduan, ahotik emandako *Lactobacillus reuteri*-k hanturaren aurkako efektuak erakutsi zituen, UVek eragindako IL-6 eta IL-8 zitokina proinflamatoriak gutxituz. Gainera, *Staphylococcus epidermidis*-ek sortutako butiratoak SCFA hartzaileen bidez UVek eragindako hantura gutxitu zuela ere ikusi zen [28].

Azkenik, azaleko gaixotasun inflamatorioen kudeaketan, ssitema-immunearen homeostasia mantentzea funtsezko mekanismo bat da. Zenbait probiotikok, hala nola *L. paracasei* eta *Lactobacillus johnsonii*, erantzun immunea modulatu dezakete, larruazala infekzioetatik babestuz eta inflamazio-prozesuen oreka sistemikoa eta lokalak mantentzen lagunduz. *L. johnsonii*-k UV izpiek eragindako Langerhans zelulen galera ezabatzen du eta immunitate funtzioa leheneratzen laguntzen du. Probiotikoek ere T zelula zitotoxikoen erasoa gutxitzen dute larruazalean, T zelula erregulatzaileak aktibatzen dituzte eta zelula dendritikoen funtzioa errazten dute. Ikerketa kliniko ezberdinek azaldu dutenez, *L. johnsonii* eta karotenoideak hartzeak larruazaleko lesioak murrizten laguntzen du. Gainera, *Bifidobacterium longum* eta galaktooligosakaridoen gehigarriek larruazala fotozahartzetik babesten dute, efektu antiinflamatorioak eta antioxidatzaileak eskainiz, eta SFCA eta azetatoen mailak erregulatzen dituzte, larruazalaren osasuna hobetuz [28].

4. ONDORIOAK

Artikulu honetan aipatu den bezala, HHGak, digestio-traktuan duen eragin lokalaz haratago, inpaktu sistemikoa ere izan dezake, eta larruazala da organo kaltetuenetako bat. Hestearen eta azalaren artean lotura estua dago, heste-azal ardatz gisa ezagutzen denaren bidez, eta mikrobiotak funtsezko zeregina du bertan, beste faktore guztien gainetik. Honela, ikerketa ugarik erakutsi dute probiotikoek,

prebiotikoek eta dietak heste-azal ardatza modulatzeko gaitasuna dutela, hainbat mekanismoren bidez. Bestalde, ikerketa berriagoek D bitaminaren eragina egiaztatu dute, baita VDR eta AhR errezeptoreen aktibazioak mikrobiotaren erregulazioan laguntzen duela ere, hantura modulatuz eta azaleko gaixotasunak arinduz. Azkenik, heste-azal ardatzaren oreka hori berreskuratzeko estrategia terapeutiko ezberdinak aztertu diren arren, gaur egungo emaitzek ikerketa handiagoa eskatzen dute tratamendu eraginkorrenak identifikatzeko eta profesional sanitarioek terapia eguneratuagoak eta kalitatezkoak eskaini ahal izateko.

ESKER ONAK

Artikulu hau UPV/EHUk eta Eusko Jaurlaritzako finantzatuta dute, sistemako ikerketa-taldeak IT2024-26.

5. BIBLIOGRAFIA

[1] SAEID SEYEDIAN, S., NOKHOSTIN, F., DARGAHI MALAMIR, M. 2019. <<A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease>>. *Journal of Medicine and Life*, **12**, 113–122.

[2] SINHA, S., LIN, G., FERENCZI, K. 2021. <<The skin microbiome and the gut-skin axis>>. *Clinics in Dermatology*, **39**, 829–839.

[3] MAHMUD, M. R., AKTER, S., TAMANNA, S. K., MAZUMDER, L., ESTI, I. Z., BANERJEE, S., AKTER, S., HASAN, M. R., ACHARJEE, M., HOSSAIN, M. S., PIRTTILÄ, A. M. 2022. <<Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases.>>. *Gut Microbes*, **14**, 2096995.

[4] DRA. OLALLA OTERO. Microbiota de la piel: la dermobiota. 2026ko otsailaren 14an eskuratua hemen https://draolallaotero.es/microbiota-de-la-piel-la-dermobiota/

[5] SAEID SEYEDIAN, S., NOKHOSTIN, F., DARGAHI MALAMIR, M. 2019. <<A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease>>. *Journal of Medicine and Life*. **12**, 113–122.

[6] SEGAL, J. P., LEBLANC, J.-F., HART, A. L. 2021. <<Ulcerative colitis: an update>>. *Clinical Medicine*, **21**, 135–139.

[7] ZHANG, Y.-Z., LI, Y.-Y. 2014. <<Inflammatory bowel disease: pathogenesis.>>. *World journal of gastroenterology*, **20**, 91–9.

[8] MEDLINEPLUS. Afecciones de la piel. 2026ko otsailaren 14an eskuratua hemen https://medlineplus.gov/spanish/skinconditions.html

[9] SHIRLEY, S. N., WATSON, A. E., YUSUF, N. 2024. <<Pathogenesis of Inflammation in Skin Disease: From Molecular Mechanisms to Pathology>>. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, 10152.

[10] EL-SAYED, A., ALEYA, L., KAMEL, M. 2021. <<Microbiota's role in health and diseases>>. *Environmental Science and Pollution Research*, **28**, 36967–36983.

[11] OGUNRINOLA, G. A., OYEWALE, J. O., OSHAMIKA, O. O., OLASEHINDE, G. I. 2020. <<The Human Microbiome and Its Impacts on Health.>>. *International journal of microbiology* ,2020, **8045646**.

[12] JIMENEZ-SANCHEZ, M., CELIBERTO, L. S., YANG, H., SHAM, H. P., VALLANCE, B. A. 2025. <<The gut-skin axis: a bi-directional, microbiota-driven relationship with therapeutic potential>>. *Gut Microbes*, **17,** (1):2473524

[13] ŠULER BAGLAMA, Š., TRČKO, K. 2022. <<Skin and gut microbiota dysbiosis in autoimmune and inflammatory skin diseases.>>. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, **31**, 105–109.

[14] MOHAJERI, M. H., BRUMMER, R. J. M., RASTALL, R. A., WEERSMA, R. K., HARMSEN, H. J. M., FAAS, M., EGGERSDORFER, M. 2018. <<The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications>>. *European Journal of Nutrition*, **57**, 1–14.

[15] EGAWA, G., HONDA, T., KABASHIMA, K. 2017. <<SCFAs Control Skin Immune Responses via Increasing Tregs>>. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 800–801.

[16] PURCHIARONI, F., TORTORA, A., GABRIELLI, M., BERTUCCI, F., GIGANTE, G., IANIRO, G., OJETTI, V., SCARPELLINI, E., GASBARRINI, A. 2013. <<The role of intestinal microbiota and the immune system.>>. *European review for medical and pharmacological sciences*, **17**, 323–33.

[17] RAMIREZ, J., GUARNER, F., BUSTOS FERNANDEZ, L., MARUY, A., SDEPANIAN, V. L., COHEN, H. 2020. <<Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota>>. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, fcimb.2020.572912.

[18] AZAD, MD. A. K., SARKER, M., LI, T., YIN, J. 2018. <<Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview>>. *BioMed Research International*, **9478630**, 8 pages.

[19] WANG, S., XIAO, Y., TIAN, F., ZHAO, J., ZHANG, H., ZHAI, Q., CHEN, W. 2020. <<Rational use of prebiotics for gut microbiota alterations: Specific bacterial phylotypes and related mechanisms>>. *Journal of Functional Foods*, **66**, 103838.

[20] AL-GHAZZEWI, F. H., TESTER, R. F. 2014. <<Impact of prebiotics and probiotics on skin health>>. *Beneficial Microbes*, **5**, 99–107.

[21] SEHGAL, V. N., PANDHI, D., KHURANA, A. 2014. <<Biologics in Dermatology: An Integrated Review>>. *Indian Journal of Dermatology*, **59**, 425–441.

[22] DE PESSEMIER, B., GRINE, L., DEBAERE, M., MAES, A., PAETZOLD, B., CALLEWAERT, C. 2021. <<Gut–Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions>>. *Microorganisms*, **9**, 353.

[23] WATERHOUSE, M., HOPE, B., KRAUSE, L., MORRISON, M., PROTANI, M. M., ZAKRZEWSKI, M., NEALE, R. E. 2019. <<Vitamin D and the gut microbiome: a systematic review of in vivo studies>>. *European Journal of Nutrition*, **58**, 2895–2910.

[24] WILCHOWSKI, S. M., LAREAU, T. 2022. <<Psoriasis: Are Your Patients D-pleted? A Brief Literature Review on Vitamin D Deficiency and Its Role in Psoriasis.>>. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, **15**, S30–S33.

[25] HAARMANN-STEMMANN, T., ESSER, C., KRUTMANN, J. 2015. <<The Janus-Faced Role of Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling in the Skin: Consequences for Prevention and Treatment of Skin Disorders>>. *Journal of Investigative Dermatology*, **135**, 2572–2576.

[26] ZHANG, X., SHI, L., SUN, T., GUO, K., GENG, S. 2021. <<Dysbiosis of gut microbiota and its correlation with dysregulation of cytokines in psoriasis patients>>. *BMC Microbiology* ,21, 78.

[27] MCGRATH, H. 2017. <<Ultraviolet-A1 irradiation therapy for systemic lupus erythematosus>>. *Lupus*, **26**, 1239–1251.

[28] GAO, T., WANG, X., LI, Y., REN, F. 2023. <<The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut-Skin Axis: A Review.>>. *Nutrients*, **15**, (14), 3123.

[29] AMBROŻEJ, D., KUNKIEL, K., DUMYCZ, K., FELESZKO, W. 2021. <<The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis—A systematic review>>. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **9**, 570-575.e2.

[30] PARK, S. B., IM, M., LEE, Y., LEE, J. H., LIM, J., PARK, Y.-H., SEO, Y. J. 2014. <<Effect of Emollients Containing Vegetable-Derived *Lactobacillus* in the Treatment of Atopic Dermatitis Symptoms: Split-Body Clinical Trial>>. *Annals of Dermatology*, **26**, 150.

[31] REYGAGNE, P., BASTIEN, P., COUAVOUX, M. P., PHILIPPE, D., RENOUF, M., CASTIEL-HIGOUNENC, I., GUENICHE, A. 2017. <<The positive benefit of Lactobacillus paracasei NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff>>. *Beneficial Microbes*, **8**, 671–680.

[32] GUENICHE, A., HENNINO, A., GOUJON, C., DAHEL, K., BASTIEN, P., MARTIN, R., JOURDAIN, R., BRETON, L. 2006. <<Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by Vitreoscilla filiformis bacterial extract.>>. *European journal of dermatology: EJD*, **16**, 380–4.

[33] IM, A., LEE, B., KANG, D., CHAE, S. 2019. <<Protective effects of tyndallized Lactobacillus acidophilus IDCC 3302 against UVB-induced photodamage to epidermal keratinocytes cells>>. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 2499-2506