

İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası

Immune System and Intestinal Microbiota

Şefik Şanal Alkan

Basel, Switzerland



Alkan Ş. İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası.
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):7-16

Özet

Çevremizdeki tüm kalıtsal nesnenin belirlenmesi demek olan metagenomik (çevresel tümkalıt) alanındaki yeni bulgular bizim dünya görüşümüzü değiştirmekle kalmadı. Artık kendi vücudumuzu minicanlılar da içeren karşık hücresele bilesimi olarak görüyoruz. Ayrıca, bağışıklık sistemimizi hem sağlıkta hem de hastalık durumlarındaki rolünü yeniden düşünmek zorundayız. Simdi iyice anladık ki, yaşamımız, vücudumuzun çeşitli bölgelerine konuşlanmış ve adına mikrobiyota denilen mikrop topluluklarıyla olan karşıklı işbirliğine, ortak yasama (simbiyoz) bağlı. Biz, konak (ev sahibi) olarak, doğumdan önce ve sonra vücudumuz katılan ortakçı minicanlıları tanır, onlara yerlerini gösterir, sınırlarını belirtiriz. Vücudumuzdaki bakteri, fungus ve diğer tek hücreli mikrobiyotanın içerdiği tüm genetik madde demek olan mikrobiom, bizim işlevlerimizi etkiler. Tüm hayvanlarda ve bitkilerde mikrobiomun içeriği ve işlevi çok önemli. Bu yüzden bir canlının kendi hücreleriyle birlikte taşıdığı mikrobiom, o çevre için benzersiz/biricik bir öge sayılır ki biz buna holobiont diyoruz. Holobiont (konak ve konakçıları), kendi içinde iletişimi ve herkese yarar sağlayan işbirliğini sürdürürebilmek için, miyomlarca yıllık birlikte evrilmenin şekillendirdiği /orya çıkardığı araçları kullanır. Normal koşullarda, mikrobiyota, hastalık yapıcı (patojen) minicanlıların vücuda yerleşmesini engeller. Ancak, her ilişkide olabileceği gibi, yanlışlıklar olabilir, isler ters gidebilir. Ya konağın bağışıklık sistemindeki bir aksaklık, ya da minicanlının, kalıtımındaki sık görülen değişiklikler, konak-konakçılar (ortakçılar) arasındaki devingen/haraketli dengeyi bozabilir. Boyle bir dengesizlik (dysbiosis) durumunda mikrobiyotadaki birçok minicanlı hastalık yapıcı etkide bulunabilir ki bunun sonucunda, yangısal (inflammatory) hastalıklar, aşırı şişmanlık, ya da seker hastalığı oryaya çıkabilir. Bir konağın bağırsak dışındaki mikrobiyotası da önemlidir ama biz bu kısa derlemede, göreceki öneminden ötürü, sağlıkta-hastalıkta, bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık dizgesi arasındaki ilişkiye odaklanacağız.

Anahtar Kelimeler: İmmün sistem, bağırsak mikrobiyotası, simbiyoz

Abstract

Recent developments in the field of metagenomics (study of the total DNA that can be extracted from an environment) have not only changed our understanding of entire living world but also our view on our body's cellular composition and the role of the immune system in health and disease. We now know that our life depend on mutualistic partnerships (symbiosis) with the microbial communities that colonize in our bodies (called microbiota- the collective microbial community inhabiting a specific environment). As a host, we learn to recognize, restrain our microbiota which we encounter before and after birth. Microbiome (which is the collective genomic content of a microbiota such as bacteria, fungi, and other single-celled microorganisms) influences our functions and behaviors. The composition and function of microbiomes are critical for animals and plants- thus, each considered as single ecological unit now called holobiont. The holobiont (the host and the microbiota) use tools shaped by millions of years of co-evolution to maintain a constant dialog and a mutualistic relationship. Under normal conditions, the commensal microbiota protects against colonization by pathogens. However, as with any relationship, things can go wrong. Small imbalances introduced by the host (the immune system), or ever mutating microbes can disturb the dynamic equilibrium between host and commensals. In such circumstances (called dysbiosis), microbiota can exert pathological effects that lead to inflammatory diseases, obesity, diabetes etc. Although anatomical sites of a host other than the gut are also colonized by unique microbiota, in this short review, I will focus on the interactions of gut microbiota and the host immune response in health and disease. 2020 ve sonrasında yönelik Malezya'da sağlık reformu yapılması ile ilgili baskılar artmaktadır.

Keywords: Immune system, intestinal microbiota, symbiosis

Geliş Tarihi / Received : 14.08.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 30.08.2017

*Corresponding Author:

Prof. Dr. Şefik Şanal ALKAN
Basel, Switzerland

E-mail: sefik.alkan@gmail.com

Giriş

Son birkaç yıldır, minicanlı bilimi (mikrobiyoloji) ve Bağışıklık bilimi (İmmünoloji) alanında kendimizi köklü bir düşünce değişikliği içinde bulunuyoruz. Bu yüzden minicanlılarla bizim ilişkilerimize ve bağışıklığın görevine ilişkin bilinenlere çok değişik bir açıdan bakamamız gerekiyor. Onun için yazıya bu değişikliği başlatan Amerikalı cesur, evrimci, devrimci bir bayan bilimciyle, Lynn Margulis'la (1938-2011) başlamak uygun olur.

Evrim deyince nasıl ki aklımıza Charles Darwin geliyorsa, minicanlılarla ortak yaşam (symbiosis) denince akla Lynn Margulis gelir. Evrim bilimci Ernst Mayr'in deyişiyle, çekirdekli hücrelerin evrimini anlamak, "belki de tarihteki en önemli ve en çarpıcı olaydır" ve bunu büyük ölçüde Dr. Margulis'e borçluyuz. Peki, Margulis'un fark ettiği şey neydi? O, içiçe ortakyaşam (endosymbiosis) kuramını ortaya atarak, minicanlıların, tüm canlılar alemi sanıldığından çok daha derinden etkilediğini, bir yaşamın-başka yaşama aşırı derecede bağlılığını (codependence) gösterdi.

Margulis, 1967 de "Mitoz yoluyla bölünen hücrelerin kökeni" (On the origin of mitosing cells) adlı makalesinde hücre içindeki mitokondri, kloroplast, temel gövdecikler (basal bodies) ve kamçı (flagella), kirpiksi tüyler (cilia) gibi önemli organcıkların, aslında bir zamanlar bağımsız minicanlılar olduklarını, evrim sırasında, bunların başka hücrelerle kaynaştığını, hücre içinde kalıp, ortak yaşamaya başladıklarını ve önemli görevler üstlendiklerine ilişkin delilleri iletirdi¹. Proteinlerimizin yapımını sağlayan tüm kalıtlar (genler), dışarıdan alınan ve bir daha dışarı çıkamayan ve girdikleri hücre ile bütünleşen minicanlılardan gelmektedir. Karmaşık hücreler bu şekilde oluşmuştur. Bu arada devrim yaratanlar arasında "Planet of the bacteria (1996) nin yazarı Stephen Jay Gould' u (1941 -2002) unutmayalım. "Biz mikropların dünyasında yaşıyoruz" ve "dünyayı mikroplar idare ediyor" diyen odur.²

Minicanlı bilimi (microbiology) başından beri çok heyecan veren ilginç alan olmuştur. Ancak, metagenomics ve mikrobiyotanın keşfinden sonra bu alanın önemi ve konuya ilişkin coşkumuz daha da arttı³.

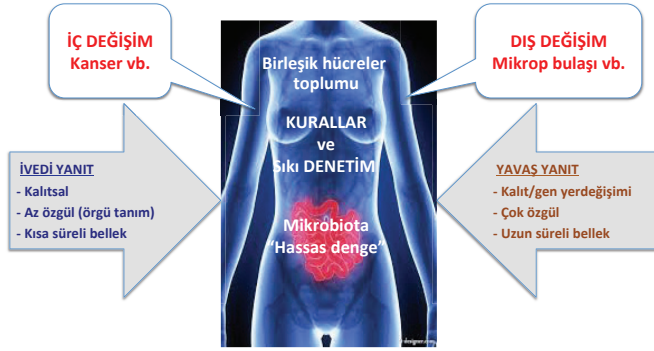
Eskiden çevremizdeki mikropların varlığını, sayısını, cinsini onları besiyerinde üreterek saptardık. Ama her minicanlı tüp içinde üre-

mez (Minicanlıların çoğunu hala üretemiyoruz). Bugün, herhangi bir ortamda ne kadar minicanlı varsa, tümünün kalıtsal nesnesini saptayacak (genomics) yöntemler geliştirildi ve bu sayede çok yeni buluşlar yapıldı (Bu çalışmalarda, 16SrRNA-nükleotid-dizini kullanılır)⁴ Böylece, çevremizde, vücudumuzun herhangi bir yerindeki mikrop adedi ve çeşidi hakkında çok yanlış bilgilere sahip olduğumuz meydana çıktı. Yeni (metagenomics) teknikler sayesinde, minicanlılar dünyasına bakış açımız hepten değişti. 2014 yılında vücudumuzun 10 trilyon kendi hücremiz ve 100 trilyon minicanlı hücremizden oluştuğunu hesaplanmıştır. Böylece, kendi hücrelerimizin 10 katı yabancı hücre taşıdığımız inancı, hem bilimsel makalelerde, hem genel basında yayıldı. Ancak, 2016 da yapılan dikkatli çalışmalar, kaba tahminlerden oluşan bu rakamları şöyle düzeltti: İnsanın kendi hücre adedi 10 değil 37 trilyon hesaplanıyor ve konak/konakçı (veya yerli/yabancı) oranı kabaca 1:3 olduğu belirtiliyor⁵. Ancak, vücudumuzda yabancı hücre sayısı yerlilere eşit olsa bile taşıdığımız toplam DNA'nın büyük çoğunun minicanlılara ait olduğu bilgisi kesindir.

Vücudun çeşitli bölgelerinde bulunan, o yöreye uyumuş, ortak yaşamaya alışmış bu yabancılar (minicanlılarla) aramızda hassas bir denge var. Normalde, biz onlara, onlar bize zarar vermeden, ortak bir yaşam sürdürmekteyiz ve birlikte evrilmekteyiz (Biri değişince, öbürü de bu değişikliğe uymak zorunda). Birlikte yaşadığımız bu canlılara ortak yaşar (symbiotic) diyoruz. Bağışaklarımızdaki 500-1000 çeşit, minicanlı yaşamaktadır. Bunların sayısı ya da cinsi değişince denge bozulabilmektedir. Örneğin, anne sütü ile beslenen çocukların barsak bakterileri bileşimi bellidir. Bu doğal bileşim, çocuğun, bağışıklık ve beyin gelişmesini bile etkileyebilir. Artık biliyoruz ki sağlığımız, hastalığımız, hatta tüm yaşamımız, minicanlılarla olan düzenli ilişkilere bağlıdır.

Sayıları ne olursa olsun, artık herhangi bir canlı vücuduna "bir hücreler topluluğu" gözüyle bakmak gerekiyor. Hem mikrop hem de vücut hücreleri, çevresel değişiklikleri algılar/sezer, bilgi alış-verişi yaparlar ve böylece birlikte çevreye uymaya çalışırlar. Böyle bir hücre topluluğunun varlığını sürdürülebilmesi için o vücuttaki tüm hücrelerin o toplumunun belirli kurallarına uyması ve bölgesel sınırlara saygılı olması gerekir. Bu karmaşık organizmanın bütünlüğünü kim sağlıyor? Değişiklikleri kim denetliyor? Sınırları kim denetliyor? Yeni görüşe göre bütün bu görevleri bağışıklık sistemimiz

üstlenmiş bulunuyor. Bu söylenenler görsel olarak Şekil 1'de ifade edilmiştir.



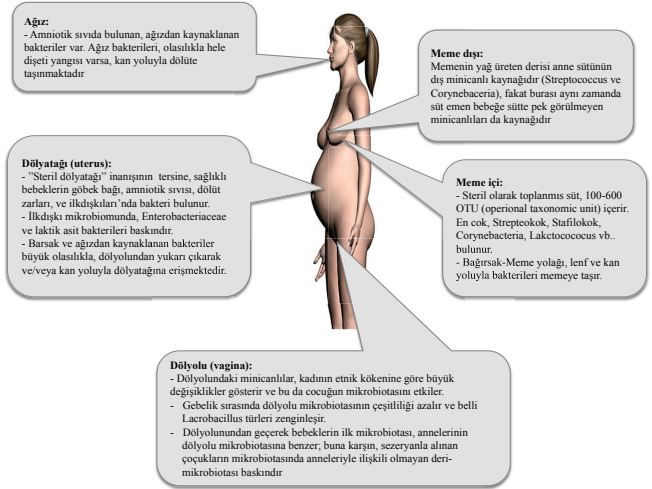
Şekil 1. İnsan vücudu bir 'yaşarkitle' (holobiont) ise öz hücreler ve ortakçı minicanlılarla ilişki nasıl yürüyecek. Ayrıca, dıştan gelen yabancıları kim dur diyecek? Bu da yetmez, kendi hücrelerimiz özlüğünü yitirip ırlarırsa, kanserleşirse ne olacak? Bağışıklık tüm bunların altından kalkabilir mi dersiniz? Basıma hazırlanan (Alkan ŞŞ, Bağışıklık Nedir) kitabından alınmıştır.

Farklı bireylerden oluşmuş her toplumda olabileceği gibi, trilyonluk bir hücresel toplulukta da (vücutumuz) kurallara uymayan, "bencil hücreler", haksız kazanç peşine düşüp, hırsızlığa başvurabilirler. Ayrıca, kimi hücreler kendi görevlerini bırakıp sadece yemek ve çoğalmak isteyebilirler (kanser hücreleri gibi). Bu tip davranışlar toplumun (vücutun) yapısını bozar. İşte bu noktada, bağışıklık sistemini, uyum içinde işleyen bütün bir sistemi hem içten, hem dıştan gelen ve yasalara/sınırlamalara uymayan, kural dinlemez hücrelere karşı düzeni koruyan bir sistem olarak düşünebiliriz. Eski "dost-düşman" anlayışından farklı olan bu görüş yaygınlık kazanmaya başlamıştır.⁶

Ortak yaşam /Uyum (symbiosis)

İncelenen bütün organizmalarda, ilk mini canlıların anneden geldiği gözlenmiştir⁷. İnsanda da çocuğa ilk mini canlı aktarımını anne yapar. Daha önce, metagenomik bilgilerin minicanlılar dünyasına bakış açısını derinden etkilediği/değiştirdiği belirtilmişti. İşte bunlardan biri; anne karnındaki sağlıklı çocuğun, içinde yüzdüğü amniyotik mayiden tutun, göbek bağına değin mikropsuz (steril) olmadıdır.

Annenen çocuğa minicanlı aktarımını Şekil 2. de gösterilmiştir.



Şekil 2. Anneden çocuğa minicanlı aktarımı. Anneden çocuğa geçen veya dışarıdan gelen minicanlıların cinsi şekilde özetlenmiştir. Ağzı boşluğu, döllyatağı (uterus), dölüt sıvısı (amniyotik sıvı), memeler, süt ve döllyolunda (vajina) bulunan minicanlıların listesi için kaynak [Funkhouser LJ, Bordenstein SR.] de bakınız. Şekil, aynı kaynaktan uyarlanmıştır.

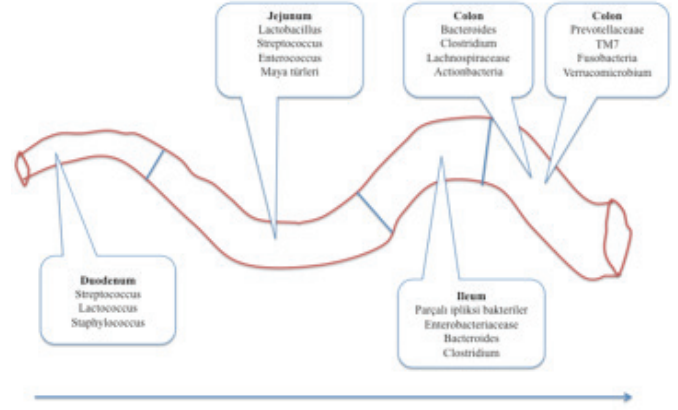
Bir örnek olarak, annenin döllyolu (vajina) incelenecek olursa burada 500 çeşit mini canlı barındığı görülür. Değişik ırlarda çocuğa geçen mini canlılar da değışiktir. Doğal yoldan doğan çocuklardaki microbiota annenin döllyolu mikrobiyotasına benzer. Sezaryenle doğarlarda ise microbiota annenin deri mikrobiyotasına benzer. Bu arada, süt yolundan, döllyolu veya döllyatağından dölüte gecen bu minicanlıların dokularda nasıl olup da saklandığı, üremediği gibi ilginç olgular ayrı bir araştırma konusudur.

Dirimbilimde (biology), anne karnındaki dölütün steril olması, önceden kabul görmüş, tartışılmaz bir varsayımdı. Yakın zamana kadar steril sandığımız birçok dokunun mini canlı taşıyor olması çok şaşırtıcı ve inanılması güç gelebilir. Fakat son buluşlar, dölütün, doğmadan önce bir mikrobioma sahip olduğu ve doğarken yüksek miktarda minicanlı olarak mikrobiyotasına eklediğini göstermektedir. Bütün bulgular, bizi, geleneksel görüşümüzde büyük bir değışiklik (paradigm shift) yapmaya zorlamaktadır. Mikrobiomun doğumdan önce oluşmaya başlaması, evrimindeki rolü ve insan sağlığında ve hastalığındaki uygulamalara değin yeni ufaklar açmaya başladı⁷

İnsan vücudunun kendi hücreleri ve taşıdığı minicanlılara daha yakından bir göz atılırsa şu görülecektir: Kendi hücrelerinin toplamı yaklaşık 10 trilyondur ve taşıdığı gen miktarı 23,000'dir. Halbuki, bağırsaklarımız da taşıdığımız 1000'den fazla çeşit mini canlı (mikrobiyota) adedi 20-30 trilyonu bulur (toplam vücut kütesinin yüzde 1-2'si). Bu mini canlıların taşıdığı gen miktarı 3,3 milyon civarındadır⁸. Demek ki vücudumuz kendi hücrelerinin en az 3 katı mini canlı (virom hariç), kendi genlerinin 100 katı mini canlı geni taşımaktadır. Böylece, kimilerinin insan vücuduna neden bir gözülle baktığını anlamış oluyoruz. Bir başka bakış açısından, vücudumuzdaki mini canlıların insan genomunu 100 kat genomla tamamladığı söylenebilir ama burada esas önemli olan, homo-sapiens genlerine oranla, microbiota genlerinin çok daha esnek/oynak olması ve içeriğinin yaş, diyet vb etmenlere göre değişebilmesidir⁹⁻¹⁰.

Vücudumuzun çeşitli yerlerine konuşlanmış mini canlı topluluklarının bizi nasıl etkiledikleri konusuna ise hem çeşitlilik hem de miktar yönünden en önde geldiği için barsak mikrobiyotası konuşarak başlamak uygun olacaktır. Memeli bağırsağı, sayıları milyarlara varan mini canlı topluluklarıyla doludur ve bu mini canlılar, konağın bağırsıklık dizgesiyle milyonlarca yıl içinde, birlikte evrilmiştir. Bu mini canlılar, konağın sağlığı için önemli olan birçok işlevler görür ama konak yine de ortak yaşamın kurallarının bozulmaması için bu mini canlıları çok dikkatli izler ve sıkı bir denetim altında tutar. Kararlı bir dengeyi tutabilmek için dizge, çok çeşitli mini canlı kitlesine hoşgörülü davranır, ama belirli yerlerden dışarı çıkmasını engeller ve aynı zamanda, saldırganlaşanlara yanıtız kalmaz, onların yayılmalarını önler. Mikrobiyota, bağırsaktaki bağışksal yanıtının gelişmesi için gereklidir, buna karşılık, bağışksal yanıtı da mikrobiyotanın yapısını ve içeriğini denetler. Bu karmaşık ilişkinin doğasına, sağlık ve hastalık açısından anlamlandırabilmek için daha yakından bakılmalıdır.

Bağırsağın çeşitli kesimlerinde konuşlanmış mini canlıların çeşitleri Şekil 3'de gösterilmiştir¹¹. Barsak borusu boyunca, mikrobiyotanın miktarı ve çeşidi değişiklik gösterir. Her barsak bölgesinde çoğunluğu teşkil eden mikrobiyotanın dalı, ailesi ve cinsi şekilde gösterilmiştir. Memeli bağırsağında başlıca 9 bakteri soyu bulunur. Archaeal ve ökaryotik minicanlılar daha az görülür.



Şekil 3. Bağırsağın çeşitli kesimlerinde konuşlanmış minicanlı çeşitleri. Memeli bağırsağında bulunan 9 temel bakteri soyu sıralanmıştır (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria, Fusobacteria, Spirochaetes ve TM7). Burada büyük çoğunluğu teşkil eden bakteri aileleri Bacteroidetes veya Firmicutes soyuna aittir. Archaeal and eukaryotic minicanlılar bağırsakta daha az bulunur. Resim, Kaynak¹¹ den esinlenilerek çizilmiştir.

Bağırsaktaki değişik anatomik bölgeler, minicanlı içeriği açısından büyük değişiklik gösterirler [12]. Mini canlıların büyük çoğunluğu barsak boşluğundadır ama örneğin kimi mikrop türleri, ya epitel yüzeyine yapışık üremeye alışmışlardır ya da bağırsağa ilişkin lenfoid dokulara yerleşmişlerdir. Bu değişik yerleşim örüntüsü (pattern), memeli bağırsıklık dizgesiyle eşsiz bir ilişki kurulmasını sağlar ve bağırsak bağışksal dizgesini dengede tutar. Eğer, bu ortaklıkların yerleşim yerleri değişirse, ortaya çeşitli, süregelen bulaşıcı hastalıklar (infectious), yangısal (iltihaplı) ve metabolik hastalıklar çıkabilir. Bu bakımdan, barsak boşluğundaki, epitele ilişkin ve lenfoid dokuda konuşlanmış mini canlıların yerlerinin değişmemesi sağlığımız için gereklidir¹². Barsak mikrobiyotasının yalnız bağırsak bağışksallığını etkilediği sanılmamalıdır. Aşağıda ayrıntılarına göreceğimiz gibi, bağırsak mini canlıları tüm vücut bağışksal dizgesi üzerinde büyük etkiye sahiptir.

Mikrobiyotanın Tüm Vücuda Etkisi:

Konak-konakçı etkileşimde, bütün dikkatler anlaşılır nedenle, ilk ve yaygın karşılaşma yüzeyi olan mukoza(içeri) üzerine çekilmiştir. Ancak, mikrobiyota metabolizmayı ve doku gelişmesini ve tüm savunma dizgelerini de etkiler. Elimizde mikrobiyotanın tüm bağışksal

lık dizgesini etkilediğine ilişkin bulgular vardır¹³. Örneğin, barsak mikrobiyotası, birçok immunojene ve bakteriyel antijene verilen bağışıklık yanıtı etkilemektedir. Mikroptan arınmış (germ-free) farelerin ikincil bağışıklık organlarında çok az hücre bulunur ve çok az B hücreleri farklılaşması vardır. Bağışıklık yanıtı Th2 ağırlıklıdır. Bu farelere normal microbiota verildiğinde, ikincil lenfoid organların yapısı düzeldiği gibi, T ve B hücre dağarcıkları (repertoire) genişler. Ayrıca, mikrobiyotanın kan yapımını tetikleyerek, doğal bağışıklığı etkilediği söylenmektedir¹⁴. Microbiotanın bağışıklık dizgesini nasıl etkilediğini öğrenmenin çeşitli otoimmün hastalıkların patofizyolojini anlamada yararlı olacağı umulmaktadır.

Vücudumuz birçok dokusal mini-çevreler bulunur ve bunların her birinin kendine özgü, ince ayarlı, "bağışıklık gözetim" (immunosurveillance) sistemi vardır. Barsak mikrobiyotası dışında kalan bu bölgelerde yaşayan microbiotanın, yerel savunmaya etkisi daha yeni yeni araştırılmaktadır⁹. Bağışığa yerleşik yoğun microbiota, barsak epitel engelini güçlendirdiği gibi, besinlerin alınmasına da yardım eder. İnce bağırsaktaki bol besin kaynağından hem konak hem de konakçılar yararlanır.

Barsak mikrobiyotası hastalık yapıcı (pathogen) artırıcı (pathobiont) veya önleyici (symbiont) bakteriler tarafından denetlenir¹⁵. İnce bağırsakta en çok Proteobacteria (Enterobacteria), Lactobacillales and Erysipelotrichales (Turicibacter) ler bulunur. Kalın barsak bunun aksine, besleyici maddelerce fakir olduğu için yukarıdaki bakteriler azdır. Bunların yerini Bacteroidetes and Clostridia ki konağın sindiremediği lifleri enerji kaynağı olarak kullanan bakteriler almıştır¹⁵.

Treg (Düzenleyici T) hücreleri ve barsaktaki denge:

Bağırsaklar, bir bakıma bağışıklık dizgesi için en büyük sorundur. Çünkü bağışıklık bir yandan istilacı minicanlılara etkin bir şekilde karşı koymalı, bir yandan da çok büyük miktar ve çeşitlilikteki yerleşik ortakçılara karşı hoş görülü davranmalıdır. Bir dengenin kurulmasında, Foxp3+ T-düzenleyici (T regulatory, kısaca Treg) hücreleri vazgeçilemeyecek bir rol oynarlar¹⁶. Aynı zamanda, Treg hücre farklılaşması ve işlevleri, barsak mikrobiyotası tarafından düzenlenebilir.

Barsak boşluğundaki tTreg hücrelerinin çoğalmasında kısa zincirli yağ asitleri (short chain fatty acids, SCFA) aracılığıyla sağlar. Yerel epitel hücrelerinin salgıladığı, TGF-1 pTreg'leri üretir ve bu ikisi birlikte, Clostridia turunun uyardığı T hücre yanıtını kısıtlar¹⁶. Son zamanların önemli bulgularından biri de IL-33'un barsak Treg çoğalmasında sağladığının bulunmasıdır¹⁷. IL-33'nin, IL-23'nin aksine hareket etmesi, yangısal bağırsak hastalığı (IBD, inflammatory bowel disease) patolojisini anlamak açısından önemli bir bulgudur.

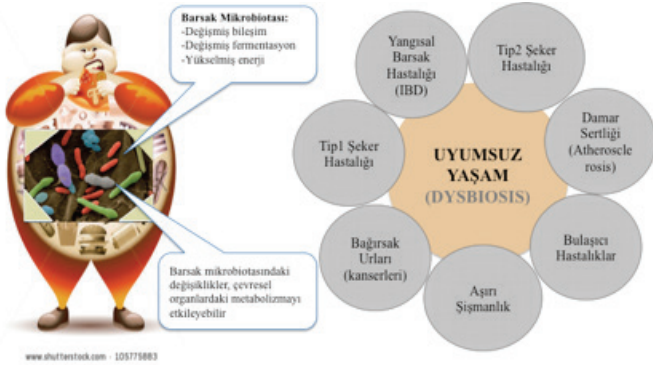
Barsak epitel hücrelerinde Toll-benzeri algaçların (Toll Like receptor-TLR) düzenleyici rolü:

Eskiden bağırsak epitel hücreleri bağırsak içindekileri içeri girmesini engelleyen bir duvar gibi düşünülürdü. Şimdi, bunların hemen bütün TLR ve NLR ları taşıdığı gösterildi. TLR-microbiota ile etkileşimin etkileri şu şekilde özetlenebilir: Epitelin kendi işlevini yapabilmesi, engel (bariyer) işlevini sürdürebilmesi ve patojenlere karşı direnç sağlayabilmesi. Ayrıca, barsak epiteli çeşitli etmenler salgılayarak barsak mikrobiyotasının aşırı tepki göstermesini önler¹⁸.

Bağırsaktaki ortakçı bakteriler, alınan besinin sindirilmesinde, emilmesinde anahtar rol oynarlar; özellikle besinlerin özünün ortaya çıkmasında ve başka yan-ürünlerin oluşumundan sorumlu oldukları için memelilerin sağlıklı kalmaları için büyük önem taşırlar. Barsak mikrobiyotasının ürünü olan besin maddeleri ve yan ürünler, bağışıklık dizgesinin oluşması, dengesi ve işlevi için gerekli sayılmıştır¹⁹.

Uyumsuzluk (Dysbiosis)

İnsan bağırsağına minicanlılarla, şişmanlık, kalp-damar hastalıkları ve tip 2 şeker hastalığı arasındaki ilişki, gittikçe daha belirginleşiyor. Fakat minicanlı topluluklarının değişkenliği ve karmaşık işlevselliği yüzünden, bu hastalıklarla neden-sonuç ilişkisini anlamak kolay değildir. Son zamanlarda, insan ve farelerde microbiotanın konak metabolizmasına nasıl etkilediğini, besinden gelen enerjinin artışı, besin ve konak kaynaklı maddelerin metabolik yolları nasıl etkinliğini anlamaya başladık²⁰.



Şekil 4. Konak metabolizması-barsak mikrobiyotası ilişkileri ve mikrobiyotadaki bozuklukların bazı süregen hastalıklarla ilişkilendirilmesi. Uyumsuzluğun kaynağında Paneth hücrelerinin işlevsel bozukluğu yatıyor olabilir. Kaynak [19,21] den uyarlanmıştır.

Şişmanlıkta, barsak mikrobiyotasının bileşimi ve metabolik yeteneğindeki değişiklikler, şişmanlığı (obesity) artırır ve çevresel organlardaki metabolizmayı etkiler; Örneğin, beyinde doyumluluk hissinin denetimi, bağırsaktan, PYY ve GLP-1 gibi hormonların salınımı ve son olarak yağ dokusu, karaciğer ve kaslarda metabolizması ve birikmesi gibi. Minicanlı molekülleri ayrıca, barsak geçirgenliğini artırıp, yaygın yangıya ve insülin direncine yol açar. Kalıtsal olarak tasarlanmış (genetically engineered) ve minicanlıları denetimli (gnotobiotic) farelerin kullanılması, barsak mikrobiyotasının konak metabolizmasını nasıl etkilediğini aydınlatılabilir. Ayrıca, geleneksel minicanlı bilimi, aminoasit/nükleotid dizinleme (sequencing) ve hayvan deneyleri gibi alanlardan elde edilen bulguların birleştirilmesinin, bu konuyu aydınlatacağı umulmaktadır²².

Barsak mikrobiyotası barsak-dışı otoimmün hastalıkları etkiler:

Dilimli ipliksi bakterilerin (segmented filamentous) bağırsağa yerleşmesi, bağırsakta Th17 hücre gelişmesini sağlar. Bunlar, çevreye ve merkezi sinir sistemine geçip, z antijenlere karşı gelişmiş, T hücrelerini çoğaltıp yangıya neden olabilirler. Bunun aksine, yararlı ortakçı bakteriler, merkezi sinir sitemindeki yangıyı, Treg hücrelerini tetikleyerek önleyebilirler. Th17 hücreleri, B hücrelerini uyarıp arterite neden olabilirler. Bu arada mikrobiyotanın oluşturduğu oTL-1b, Th17'lerin artrit yapmasına yardımcı olur. Bu yüzden, IL1-

b'yi engelleyen etmenler eklem yangısına iyi gelir. Mikrobiyotadaki dengesi (fare modelinde Firmicutes/Bacteroidetes oranı) Tip 1 şeker hastalığına duyarlılığı tayin eder²³.

Son olarak, erişkinde değil de yeni doğanda, mikrobiyota verilmesi, bağırsakta iNKT (invariant natural killer T) hücre gelişmesini azaltır, bunun sonucu da akciğerlerde alerjik yangı gelişmesinin engellenmesidir. Ayrıca, minicanlıların bazı maddeleri, B hücrelerinde MYD88 yolağını uyararak, IgE yapımını engeller. Bu da daha az bazofil ve daha az soluk yolu yangısı demektir²³

Bağırsağın epitel hücrelerinin yüzeyine yerleşen minicanlı topluluklarının "çeşitliliği", konağın kararlı bir dengeyi tutturması ve normal fizyolojisi için büyük önem taşır. Mikrobiyotadaki bu çeşitlilik, istenmedik bir şekilde değişirse ki buna biz uygunsuzluk (dysbiosis) diyebiliriz, konak çeşitli süregen hastalıklara daha duyarlı hale gelir²¹.

Konak metabolizması-barsak mikrobiyota ilişkileri ve bağırsaktaki mikrobiyotanın bozulmasıyla ilişkilendirilebilen bazı süregen hastalıklar Şekil 3'de gösterilmiştir. Bunların altında yatan asıl mekanizma bilinmemekle beraber, olasılıklar şöyle sıralanabilir:

- Bu uyumsuzluk, hastalığa neden olmayabilir.
- Uyumsuzluk, patolojik bir durumdan kaynaklanıyor olabilir, mikrobiyota, sadece hastalığın şiddetini ve süresini etkiliyor olabilir.
- Uyumsuzluk patolojinin birincil nedeni olabilir.

Memeli bağırsaklarındaki Paneth denilen epitel hücreleri, birçok antimikrobiyal maddeler salarak, mikrobiyotanın bileşimi etkiler²⁴. Son zamanlarda Paneth hücrelerini işlevini bozan, çevresel ve kalıtsal etmenler bulunmuştur. Böyle durumlarda antimikrobiyal peptit salınımında aksaklık olduğu için, uyumsuzluk ortaya çıkar. Dolayısıyla Paneth hücre bozukluğu, uyumsuzluğun nedenleri arasında sayılabilir denilmektedir²⁴.

Başka bir çalışmada ise, epitel hücrelerindeki IL-22 reseptörü, konak-mikrobiyota ortaklığını kullanarak, Enterococcus faecalis gibi fırsatçı patojenlere karşı konağın korunabileceğini gösterilmiştir²⁵.

Mikrobiyotadan yararlanmak

Bütün bu anlatılanların bize ne yararı var? Mikrobiyota bilgisinin bize kanser, enfeksiyon hastalıkları, aşırı şişmanlık, şeker, bulaşıcı hastalıklar, sinir sistemin hastalıkları ve bazı otoimmün hastalıkların sağaltımında ise yarayacağı umudunu veren bilgileri daha önce özetlenmişti (KAYNAKLAR aşağıda sıralı).²⁶⁻³¹ Araştırmacılar, en elverişli kanser tedavisi için, bozulmamış mikrobiyotanın var olması gerektiğini savunmaktadırlar. Mikrobiyotanın kanserli kişiye ve kanser dokusuna nasıl etki ettiğine ilişkin yeni bulgular yeni bir derlemede özetlenmiştir³².

Gittikçe artan bulgular, barsak mikrobiyotasının, merkezi sinir sistemiyle iletişim halinde olduğunu göstermektedir. Mikrobiyota, olasılıkla sinirler, hormonlar ve bağışıklık dizgesi aracılığıyla, beynin işlevlerini ve davranışı etkilemektedir. Elde edilen bilgiler, barsak mikrobiyotasının, kaygı/endişeyi (anxiety), ruh halini (mood), bilişi (cognition) ve ağrıyı etkilediğini göstermektedir³³. Barsaktaki mikrobiyota, belirli sinirsel yolları etkinleştirebilir ve merkezi sinir dizgesini etkileyebilir. Bu yüzden, süregelen yeni çalışmalar, kaygı ve çökkünlük gibi bazı akıl hastalıklarının sağaltımında mikrobiyota bilgisinin yararlı olabileceği göstermektedir³⁴.

Son 10 yıldır elde edilen bulgular, mikrobiyotanın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri üzerinde duruyor ve barsak mikrobiom-beyin-barsak eksenini çift yönlü bir iletişim sistemi olduğunu gösteriyor³⁵⁻³⁶. Minicanlısız veya antibiyotik verilmiş fareler üzerinde yapılan çalışmalar, barsak mikrobiyotasının ruh hali, endişe, bilişim (idrak), acı duymayı etkilediğini gösteriyor. Hatta, yeme ve uyku adetlerimizden tutun otizm, ve şizofreniye varan hastalıklarda bile mikrobiyotanın rolü olduğu savunuluyor. İnsan Multiple Skleroz (MS) hastalarının da barsak bakterilerinde değişiklik görülüyor. Ama, bunun hastalığın nedeni mi yoksa, sonucumu olduğu henüz netlike kazanmamıştır. MS veya felç modellerinde görülen çelişkili sonuçlar için şimdilik şu söylenebilir; barsaktaki mikrobiyotası ile bir denge var, bu hassas denge MS'lilerde bozuluyor. Bu alan henüz çok yeni, ileride, MS tedavisi için belirli barsak mikrobiyotası kullanılabilir. Bu gerçekleşirse, hastalar günümüzde kullanılan bağışıklık baskılayıcı ilaçların yan etkisinden kurtulacak demektir.

Aslında barsak mikrobiyotasına "sanal bir içsalgı organı" (virtual

endocrine organ) gözüyle de bakılabilir. Bunun nedeni ise mikrobiyotanın, birçok maddeyi sentezleyebilmesi ve bunların kana geçip uzaktaki birçok organı etkilemesidir. Örneğin, karbonhidratları metabolizmasında kısa-zincirli yağ asitleri (butirat ve propionat gibi) yaparlar ki bunlar da sindirimi etkinleştirir; denetler³⁴. İnülin aracılığıyla glukagon-benzeri peptide-1, peptit -YY, ghrelin ve leptini etkiler. Plazmadaki, triptofan düzenini değiştirebilir. Triptofan, serotoninin öncül molekülü olduğuna göre, barsak ve merkezi sinir sisteminin ortak sinirsel ileteçleri (neurotransmitter) olarak görev yapabilir. Kısaca, mikrobiyota hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenini denetleyebilir. Son olarak, çökkünlükte ve süregelen gerilim durumlarında deney hayvan modellerinin barsak mikrobiyotasının bileşiminde değişiklikler görülmüştür³⁷. İrritabl(sinirli) barsak sendromunda(irritable bowel syndrome, IBS) görülen, sürekli çökkünlük ve endişe göz önüne alınırsa, ileride "melankolik mikroplardan" ve psikobiotik temelle dayalı tedavilerden söz edilebilir.

Mikrobiyotanın, konağın bağışıklık dizgesinin uyarılması, eğitimi ve işlevlerinin önemi daha önce vurgulanmıştı. Buna karşı bağışıklık dizgesinin de, mikrobiyotanın zengin çeşitliliği ve sürekli değişkenliğiyle uyumlu ilişkiyi sürdürmek üzere evrildiğini ve şekillendiğini de biliyoruz. Her şey yolunda giderken, bağışıklık dizgesi-mikrobiyota ortaklığı, zararsız antijenlere karşı hoşgörü gösterirken, olası patojenlere karşı konağı korur. Fakat fazla antibiyotik kullanılması, özellikle erken yaşlardaki antibiyotik kullanımı³⁸, diyetteki değişiklikler, nematod gibi eski ortakçılardan yok edilmesi gibi değişiklikler, yeni bir mikrobiyota seçimine yol açmış, bu "çağdaş" mikrobiyota, kurulu dengeyi koruyacak çeşitlilik ve dirençten yoksun kalmış olabilir¹⁰. Mikrobiyotadaki bu değişiklik, gelişmiş ülkelerde görülen bazı yangısal ve otoimmün hastalıklardaki çok çarpıcı artışının nedenlerinden bir olabilir.

Mikrobiyota ve Özkarşıtı (Otoimmün) hastalıklar

Özkarşıtı (Otoimmün) bir hastalığa genetik olarak yatkın olmanın ötesinde, barsak mikrobiyotası, hastalığın başlamasını ve ağır geçmesini etkileyebilir. Hastalık artıran (pathobionts) ve hastalık önleyen (synbionts) minicanlılar hangileridir ve bunları hangi etmenler etkilemektedir? Aralarında, lupusun da bulunduğu birçok otoimmün hastalıkta, kalori kısıtlamasının yararlı etkilerini açıklamak için, yeni bir varsayım ortaya atılmıştır³⁹. Buna göre, diyet,

barsakta bulunan mikrobiyota ile ilişkili “virom” olabilir. Bu arada sunu belirtmeliyiz: Vücudumuzda yaşayan bakteri toplulukları hakkında epey bilgimiz var ama aynı şeyi virüs florası (virobiota) için söyleyemeyiz. Ayrıca, çok yeni bir konu olan mantarlardan (mycobiota) burada hiç söz edilememiştir³⁹. Kısacası, artirit, MS, tip 1 şeker hastalığı ve lupus gibi deney hayvanı modellerinde, belirli mikrobiom, mikrobiyotanın ve diyetle ilgili bazı metabolitlerin etkisi araştırılmaktadır^{39,40}.

Mikrobiyota ve Tip1 Şeker Hastalığı:

Minicanlıların ve hormonların, (çoğu dişilerde görülen) birçok otoimmün hastalıklar üzerindeki etkisi bilinmektedir. Tip 1 şeker hastalığı fare modelinde, hayatın erken döneminde minicanlı ile karşılaşmanın cinsiyet hormon düzeylerini ve hastalığın gelişimini etkilediği gösterilmiştir⁴¹. Ortakçı bakterilerin barsağa yerleşmesiyle, serum testosteron düzeyinin yükseldiği, bunun erkek fareleri tip 1 şeker hastalığından koruduğu gözlenmiştir. Erişkin erkek fareden alınan dışkı, dişi fare yavrularına aktarıncı, dişilerin barsak mikrobiyotası değişmiş, testosteron düzeyi yükselmiş, metabolizmaları değişmiş, pankreastaki B-hücre yangısı azalmış ve fareler tip 1 şeker hastalığından korunmuştur. Yani cinsiyet, minicanlıları, onlar da otoimmün hastalık gelişimini etkileyebilmektedir. Tip 1 Şeker hastalığında mikrobiyota değişiminin hastalıktan önce oluştuğuna inanılıyor ve çoklu bilimdalında (multidisciplinary) yapılan çalışmalarda yeni hastalık belirteçlerinin ve tedavi seçeneklerinin bulunacağı ümit edilmektedir⁴². Son zamanlarda Çin’de yapılan bir çalışmada tip 2 şeker hastalığında da mikrobiyotada değişiklikler gözlenmiştir⁴³.

Mikrobiyota ve Romatoid artirit (RA):

Sinoviyumda bakteriye ait DNA’nın bulunması ve RA’li kişilerin dışkılarındaki mikrobiyotadaki normal kişilerden farklı olması, barsak mikrobiyotasının önemine işaret etmektedir. Yaygın/geniş kalıtsal ilişki (Genom wide association) çalışmaları, insanda belirli HLA sınıf II genlerini taşımanın RA’ya yakalanma riskini artırdığını veya azalttığını göstermiştir. İnsanda çalışılması güç olduğundan, bu yakınlık ve direnç genlerini taşıyan kollejen ile uyarılan arterit modeli geliştirmiştir. Birçok yönden insandaki RA’ye benzeyen bu tip gen/kalıt aktarılmış (transgenik) farelerdeki çalışmalar, arterite duyarlılık riskinin barsaktaki uyumsuzlukla ilgili olabileceğini göstermiştir⁴⁴.

Bu bulgular, gelecekte RA tedavisi için barsak mikrobiyotasını ayarlayacak yöntemlerin geliştirilebileceği umudunu vermektedir.

Bazı sorular

Omurgalılar, minicanlılarla birlikte evrildiler, bu yüzden minicanlılar onlar için hem sağlıkta hem hastalıkta önemli yere sahiptir. Derimiz ve barsağımızda, kendimizinkinin 3 katından fazla, 500-1000 çeşit ortakçı bakteri bulunur ve buna bir o kadar da pek bilmediğimiz viromu eklemek gerekir. Son 40 yıldır, bulgular ortakçı mikrobiyotanın konağın bağışıklık dizgesiyle sürekli temasda olduğunu göstermiş ve en son çalışmalar aralarındaki karşılıklı bağımlılık ve kararlı dengenin sürdürülmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Barsak mikrobiyotası, lenfoid organların gelişmesini, olgunlaşmasını doğrudan etkilemekte ve doğal ve kazanılmış bağışıklık hücrelerinin farklılaşması ve işlevlerini etkilemektedir⁴⁵. Son 10 yıldır, araştırmaların daha çok mukoza-bağışıklık-arayüzeyi üzerine odaklandığı görmekteyiz. Gerçi, barsak mikrobiyotası üzerinde de ağırlıklı olarak duruluyor ve bunun kalıtımla ilişkili olduğunu bile yeni öğrendik⁴⁶. Vücudun; ağız, akciğerler, derinin çeşitli yerleri, penis, vajina gibi değişik organlarda bulunan kendine özgü mikrobiyota barındırdığını biliyoruz ancak hala sürecin başlangıç aşamasında olduğunu belirtilmektedir. İleride, konak bağışıklığının mikrobiyota tarafından nasıl şekillendirildiğine daha iyi ışık tutabilirsek, bağışıklığın aracılık ettiği hastalıklı (patolojik) durumları daha iyi anlayabilir ve daha etkin tedaviler ve aşılar tasarlayabiliriz.

Son öz olarak, özetlemeye çalıştığımız mikrobiyota ve onun sağlık ve hastalıklar üzerine etkisi ve bir tedavi yöntemi olarak kullanılması konusunda biraz dikkatli davranmak yararlı olur. Zira sağlık bilimleri tarihinde birçok yeni buluş, çok büyük heyecan yaratmış, ümitler doğurmuş, ama gelişme çok yavaş olmuş, faydası da çok güdük kalmıştır. Biz burada, mikrobiom biliminin bulgularından kuşku duymuyoruz; ancak yanıltıcı bilgiler, aşırı ticari kaygılı reklam kaynakları ve yanlış uygulamalara da dikkat edilmelidir. Birçok şeyi de bilmiyoruz: Örneğin, mikrobiyota-hastalık ilişkisinde sadece bir “bağıntı” mı (correlation) yoksa neden-sonuç ilişkisi mi var? Ayrıca, bütün mikrobiyota çalışmaları 16SrRNA (nükleotid) dizini üzerindedir ve bu güvenilir fakat oldukça kaba bir karşılaştırmadır. Nükleotid dizininin ötesinde, işlevsel farklara da bakmak gerekir. Bazı fare deneylerinin insan için anlamı nedir bilmiyoruz⁴⁷⁻⁴⁸ Öte

yandan, birçok bilinmez varken, yapılmaya başlanan dışkı aktarım tedavisinin nerelere varacağını da beklememiz gerekecektir^{49,50}

Kaynaklar

- Margulis L. Symbiotic theory of the origin of eukaryotic organelles; criteria for proof. *Symp Soc Exp Biol.* 1975;(29):21-38.
- Carroll SB, Stephen Jay Gould (1941-2002): a wonderful life. *Dev Cell.* 2002 Jul;3(1):21
- Blaser M, Bork P, Fraser C, Knight R and Wang J. The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nature Reviews Microbiology* 2013;11:213-17
- Steven RG, Pop M, Robert, DeBoy T et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*, 2006;312:1355-59
- Alkan, ŞŞ, Bağışıklık Nedir? (2018 de yayınlanacak)
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell.* 2016 164(3):337-40.
- Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol.* 2013;11:e1001631
- Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:872716
- Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol.* 2013;14:646-53
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity. *Cell.* 2014;157:121-41).
- Brown EM, Sadarangani M and Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology* 2013;14: 660-67.
- Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF. Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease. *Immunol Rev.* 2014;260:35-49
- Kuhn KA and Stappenbeck TS. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota. *Semin Immunol.* 2013;25:364-9
- Khosravi A, Yáñez A, Price JG et al , Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe.* 2014;15:374-81
- Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14:685-90
- Bollrath J, Powrie FM. Controlling the frontier: regulatory T-cells and intestinal homeostasis. *Semin Immunol.* 2013;25:352-7
- Schiering C, Krausgruber T, Chomka A. et al. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature.* 2014;513:564-8
- Prescott D, Lee J, Philpott DJ. An epithelial armamentarium to sense the microbiota. *Semin Immunol.* 2013;25:323-33
- Brestoff JR and Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol.* 2013;14:676-84
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242-9
- Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol.* 2014;17:67-74
- Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes.* 2013;62:3341-9
- Kamada N, S-K, Chen GY & Núñez, G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 2013;13:321-35
- Salzman NH, Bevins CL. Dysbiosis--a consequence of Paneth cell dysfunction. *Semin Immunol.* 2013;25:334-41
- Pham TA, Clare S, Goulding D, et al. Epithelial IL-22RA1-Mediated Fucosylation Promotes Intestinal Colonization Resistance to an Opportunistic Pathogen. *Cell Host Microbe.* 2014;16:504-16
- Alkan ŞŞ. Minicanlı Dünyası, Ortak Yaşamımız, Uyum ve Uyumsuzluklar. (Microbes, Mutualistic Partnerships, Symbiosis, Dysbiosis) *Turk J Immunol* 2014;2(3):41-51
- Vindigni SM, Broussard EK, Surawicz CM. Alteration of the intestinal microbiome: fecal microbiota transplant and probiotics for *Clostridium difficile* and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7:615-28.
- Ianiro G, Bibbò S, Scalfarelli F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: Beyond the Excitement. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e97
- Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:759-71
- Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 2013;342:971-76
- Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science.* 2013 Nov 22;342(6161):967-70.
- Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S, Zitvogel L, Trinchieri G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis and cancer therapy. *Eur J Immunol.* 2014
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:701-12
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305-12
- Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis. *Adv Appl Microbiol.* 2015 91:1-62,
- Schwartz M, Deczkowska A. Neurological Disease as a Failure of Brain-Immune Crosstalk: The Multiple Faces of Neuroinflammation. *Trends Immunol.* 2016 37(10):668-679,
- Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:713-9
- Zeissig S, Blumberg RS. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol.* 2014;15:307-10.
- Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus.* 2014;23:518-26
- Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:405-16
- Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S. et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013;339:1084-8
- Dunne JL, Triplett EW, Gevers D et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2014;177:30-7
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55-6
- Luckey D, Gomez A, Murray J et al Bugs & us: the role of the gut in autoimmunity. *Indian J Med Res.* 2013;138:732-43
- Spasova DS, Surh CD. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol.* 2014;5:318
- Goodrich JK et al., Human genetics shape the gut microbiome, *Cell*, 2014 doi:10.1016/j.cell.2014.09.053,.
- Buchen L. Microbiology: The new germ theory. *Nature.* 2010;468:492-5
- Hanage WP. Microbiology: Microbiome science needs a healthy dose of scepticism. *Nature* 2014; 512, 247-48
- Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal Transplants: What Is Being Transferred? *PLoS Biol.* 2016 Jul 12;14(7):e1002503.
- Khoruts A & Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2016)13, 508-516