

Mikrobiota: Sağlıkta ve Hastalıkta, Doğumdan Ölüme

Microbiota: In Health and in Sickness, From Birth to Death

Salih Kuk, Yunus Uyar, Serkan Karaca, Süleyman Yazar

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Mikroorganizmalar; insanın deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve genitoüriner sistem gibi doku ve organlarında kolonize olurlar. Bu mikroorganizmalara genel olarak insan mikrobiotası adı verilir. İnsan mikrobiotası genel olarak kommensal mikroorganizmalardan oluşur. İnsan vücudu üstünde ve içinde yerleşen bu kommensal mikroorganizmalar; bakteri, mantar, virüs, archealar ve parazitlerdir. Mikrobiota genomu insan genomundan 100 kat daha fazla bir büyüklüğe sahiptir. İnsan genomu sabit iken mikrobiyal genom insan ömrü boyunca insana uyumlu esnek bir değişkenliğe sahiptir. Yenidoğan ile iki yaşındaki çocuğun, ergen ile erişkinin, gebe ile yaşlının mikrobiotası farklı olduğu gibi kişisel ve ev içi beslenme alışkanlığı, antibiyotik kullanımı, doğum şekli ve hijyenle hatta bu gibi faktörlere bağlı olarak gün içindeki saatlerde bile mikrobiota ve mikrobiota genomu değişebilmektedir. İnsan immun sistem ve mikrobiotası çocukluk arkadaşları gibi doğumdan itibaren birbirleriyle oynayarak büyüyüp, gelişmekte ve olgunlaşmaktadır. Mikrobiota ile insan arasındaki birliktelik sadece çocukluk dönemine ait olmayıp hastalıkta ve sağlıkta *ölüm onları ayırana* kadar devam etmektedir. Bu derlemede; mikrobiotanın parazitolojide, otoimmun hastalıklarda, metabolik hastalıklarda ve kanserdeki rolü detaylandırılarak tedavide kullanım alanları üzerinde durulmuştur. Ayrıca mikrobiotanın intestinal immun sistem üzerindeki inflamatuvar ve immunoregülatuar rolleri, doğal ve edinsel immun sistem tarafından mikrobiota ve içeriğinin nasıl regüle edildiği açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiota, sağlık, hastalık, tedavi, parazit, immun sistem

Geliş Tarihi: 18.04.2016

Kabul Tarihi: 14.05.2016

ABSTRACT

Microorganisms colonize tissues and organs such as the skin and gastrointestinal, respiratory, and genitourinary systems. These microorganisms are generally called as "human microbiota". Human microbiota mostly consists of commensal microorganisms. The commensal microorganisms located on and in the human body are bacteria, fungi, viruses, archaea, and parasites. The microbiota genome is 100 times bigger in size than the human genome. Although the human genome is stationary, microbial genome has a compatible flexible variability during human life. As well as 2-year-old child and newborn, adult and adolescent, the elderly and pregnant woman have a different microbiota. Microbiota and the microbiota genome can be changed by personal and household diet, antibiotic use, mode of delivery, and hygiene within days or even hours, depending on such as these factors. The human immune system and microbiota grow up, develop, and mature as childhood friends by playing with each other from birth to death. Association between microbiota and human is not just related to childhood—it continues with health and disease, until death separates them. This review focused on the roles of microbiota in parasitology, autoimmune diseases, metabolic diseases, and cancer treatment in detail. In addition, inflammatory and immunoregulatory roles of microbiota on the intestinal immune system and how innate and adaptive immune systems regulate microbiota and its content were explained.

Keywords: Microbiota, health, disease, treatment, parasite, immun system

Received: 18.04.2016

Accepted: 14.05.2016

GİRİŞ

İnsan immun sistemi patojenlerle mücadele için temel olarak üç sistemle donatılmıştır. Birincisini bariyerler oluştururken bariyerleri geçen patojenler ikinci savunma hattı olan doğal immun sistem onu da geçerse üçüncü savunma hattı olan edinsel immun sistemi aşmak zorundadır. Bariyerler meka-

nik, kimyasal ve biyolojik bariyerler olarak üçe ayrılmaktadır. Deri ve gastrointestinal sistem epiteli ile mekanik bariyer savunma hattı oluşturulurken buralardan salgılanan defensin, DNase, RNase, lizozim ve katalisidin gibi maddelerle vücut, patojenlere karşı kimyasal olarak savunulmaktadır. Biyolojik bariyerler ise aslında en dış bariyer olarak düşünülen deri ve

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Dr. Süleyman Yazar E-mail: yazar@erciyes.edu.tr

DOI: 10.5152/tpd.2016.4789

©Telif hakkı 2016 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2016 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolog.org

gastrointestinal sistem epitelinde dış kısımda bulunan bir bariyerdir. Bu bariyer canlı mikroorganizmalardan oluşmaktadır (1). Biyolojik bariyer özelliğindeki mikroorganizmalar konak ve konak immun sistemi ile simbiyotik bir ilişkiye girer. Simbiyotik ilişkiler kommensalizm, *mutualizm* ve parazitizm olmak üzere üç farklı şekilde görülmektedir. Mikroorganizmalar; insanın, deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve genitoüriner sistem gibi doku ve organlarında kolonize olmuştur. Kolonize olan bu mikroorganizmalara genel olarak insan mikrobiotası adı verilir.

İnsan mikrobiotası genel olarak kommensal mikroorganizmalardan oluşur. İnsan vücudu üstünde ve içinde yerleşen bu kommensal mikroorganizmalar; bakteri, mantar, virüs, archealar ve parazitlerdir. Ağızla başlayıp anüsle sonlanan gastrointestinal sistem ve deri mikrobiotasının ana yerleşim yerleridir. Sadece gastrointestinal sistemin alt bölümünde bulunan 100 trilyondan fazla bakteri, yaklaşık 200 m²'lik bir alanda 10µm'lik bir epitel tabakası ile birbirinden ayrılmıştır (2).

İnsan mikrobiotası içinde bakteriler dominant olarak bulunurken bunlar içinde *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* şubelerindeki daha yoğundur. Her insanda bu şube içinde 50'den fazla bakteri cinsi bulunmaktadır. Bütün bu mikroorganizmalarla birlikte gastrointestinal sistemde spesifik bir intestinal ekosistem meydana gelmektedir. Bu intestinal ekosistem içinde tahmin edilenin de ötesinde bir komplekslik içinde sağlık ve hastalık arasında bir denge yürütülmektedir (3).

Bilim ve teknolojiye gelişmelerle paralel next generation sistem gibi sekans sistemlerinin gelişmesi sadece insan genomunu değil mikrobiota genomunu anlamamıza yardımcı olmuştur. İnsan genomuna birincil genom adı verilecekse mikrobiotasının oluşturduğu genom ikincil genom olarak adlandırılabilir. Mikrobiota genomu insan genomundan 100 kat daha fazla bir büyüklüğe sahiptir. İnsan genomu sabit iken microbial genom, insan ömrü boyunca insana uyumlu esnek bir değişkenlik göstermektedir. Yenidoğan ile 2 yaşındaki çocuğun, ergen ile erişkinin, gebe ile yaşlının mikrobiotası farklıdır. Konak ile mikrobiota arasındaki ilişki doğumla başlayan ve ömür süren dinamik bir ilişkidir (4). Mikrobiota ile ilişki kuran insan immun sistem ve çocukluk arkadaşları gibi doğumdan itibaren birbirleriyle oynayarak büyüyüp, gelişmekte ve olgunlaşmaktadır. Mikrobiota ile insan arasındaki birliktelik sadece çocukluk dönemine ait olmayıp hastalıkta ve sağlıkta *ölüm onları ayırana* kadar devam etmektedir.

İnsan mikrobiotası doğumdan sonra şekillenmeye başlar ve nispeten stabil hale 2-3 yaşlarında ulaşır. Mikrobiotasının cins ve tür düzeyinde değişiklikleri yıllar içinde dinamik bir şekilde devam eder. Yenidoğan intestinal mikrobiotası, annenin deri ve vajinal mikrobiotasına benzer. Doğum şekli bebeğin sahip olacağı mikrobiotayı etkilemektedir. Sezeryan ile doğanlarda normal vajinal yolla doğanlardan daha az *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* türleri bulunur (5).

Anne sütü ile beslenen bebeklerde en fazla bulunan bakteriler *Actinobacteria* ve *Firmicutes* iken mama ile beslenen bebeklerde bakteri profili *Actinobacteria* ve *Bacteroides* şekline dönüşmektedir. Gelişimin bu aşamasında gastrointestinal sisteme ilk kolonize olan fakültatif anaerob bakterilerin *Staphylococcus* ve *Streptococcus* türleri, *Escherichia coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* olduğu düşünülmektedir (6).

İnsan yaşlandıkça yaşa bağlı olarak T hücre çeşitliliği de azalmaktadır. 65 yaş üstündeki kişilerde timus tamamen körelmektedir. Yaşlılarda CD3⁺, CD4⁺ T hepler ve CD8⁺ T supressor hücrelerin sayısı azalmaktadır. Bu azalmaya tip 1 sitokinlerin (IL-2, IFN-γ, TNF-α) ve tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-6 ve IL-10) seviyelerindeki artış eşlik etmektedir. Bağırsak mikrobiotasının çeşitliliği genel olarak yaşlılıkta azalmakta iken yaşlı kişiler arasındaki farklılığı ise artmaktadır. *Bifidobacterium* spp., *F.prausnitzii* ve *Clostridium* cluster XIVa üyelerinin sayıları yaşlılarda azalmaktadır (7). Buna karşın patojenik ve inflamatuvar *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. ve *Enterobacteria* spp., türleri artmaktadır. Yaşlı insanlardaki patojenlerin kolonizasyonu ve bağırsak mikrobiotasındaki çeşitlilik ve zenginlik çeşitli enfeksiyonlara hassasiyetlerinin artmasına sebep olmaktadır (8).

Dolayısıyla mikrobiota genomu insan ömrü boyunca çeşitli faktörlerle değişkenlik göstermektedir. Bu faktörler arasında; kişisel ve ev içi beslenme alışkanlığı, antibiyotik gibi xenobiotiklere maruz kalma, hijyen ve doğum şekli sıralanabilir. Gün içindeki saatlerde de mikrobiota ve mikrobiota genomu değişebilmektedir. Bu değişkenlik kişiden kişiye de göstermektedir (9).

Konak ve mikrobiota arasındaki bu dinamik ilişkinin genetik ve epigenetik düzeyde daha iyi anlaşılması ile mikrobiota kaynaklı hastalıklara karşı yeni ilaçların geliştirilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca metagenomik ve immunogenomik alanındaki gelişmeler; mikrobiotasının immun sistem aktivitesine ve gelişimine nasıl katkı sağladığını anlamamıza yardımcı olmaktadır. Mikrobiota ile konak-konak immun yanıtı arasındaki ilişkiyi "a love-hate relationship" (bir sevgi-nefret ilişkisi) şeklinde tarif edenler de olmuştur (4). Mikrobiota ile insan arasındaki ilişkinin anlaşılması sağlık ve hastalık durumunun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı da muhakkaktır. Hijyen Hipotezi son yıllarda tekrar tanımlanarak "Old Friends Hypothesis" (Eski Arkadaşlar Hipotezi) olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Buna göre çocukluk döneminde karşılaştığımız parazit ve mikroorganizmalara karşı azaltılmış ve gecikmiş bir cevap olarak alerji ve otoimmun hastalıkların insidansında artış olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle alerji ve otoimmun hastalıklarla mikrobiota arasındaki ilişki ayrıntılı olarak incelenmeye çalışılmıştır (10).

Hastalıkta ve sağlıkta mikrobiotasının rolü

Fare modellerindeki çalışmalar, insan genomu ile mikrobiota genomu arasındaki cross-talk olarak adlandırılan karşılıklı ilişkinin birçok multifaktöriyel hastalığın patogeneğinde önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar arasında enfeksiyöz hastalıklar kadar, inflamatuvar ve otoimmun hastalıklar, metabolik hastalıklar, kanser nörodejeneratif ve yaşla ilişkili hastalıklar bulunmaktadır (11). Disbiosis olarak adlandırılan mikrobiotadaki bu değişiklikler ile tip I diyabet, multiple sklerozis, kanser, irritabl bağırsak hastalığı riskinin artması konak sağlığında mikrobiotasının rolünü gösteren güçlü ve önemli bir delil olmuştur.

Birçok hastalıkta mikrobiotasının rolünün bulunması immunoloji alanında yeni ufukların açılmasına yol açmıştır. Böylece tipta hastalık yoktur hasta vardır, yaş ve kiloya göre tedavi yaklaşımları daha da ileriye taşınmış ve kişiye özel immun temelli tedavi ve mikrobiomla ilişki terapatik yaklaşımlar konuşulmaya başlanmıştır. Bu gelişmelerin önünü açacak çalışmalar ise konak ve mikrobiota genomu arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı öğrenilmesi olacaktır.

Parazitolojide mikrobiotanın rolü

Protozoonlar

Konak mikrobiyota arasındaki ilişki, sadece aynı bölgede kolonize olan mikrobiyota ile konak arasında sınırlı değildir. Mikrobiotanın daha yoğun olarak bulunduğu alt gastrointestinal sistemde mikrobiotanın immün sistemdeki etkisi gastrointestinal sistemin ötesine geçmektedir (4). Bu bağlamda intestinal mikrobiotanın sıtma bulaşına karşı koruyucu bir yanıtın uyarılmasına kadar uzanan geniş perspektifte etkileri bulunmaktadır (12).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne lisanslanması için başvuru alan sıtma aşının koruyuculuğunu geliştirilmesi ihtiyacı nedeniyle farklı arayışlar devam etmektedir. Bu arayışlar içinde sıtmanın yayılımını azaltmak için intestinal mikrobiotanın rolü ayrıntılı çalışılmıştır. Fakat bu çalışmalar çoğunlukla sivrisinek mikrobiotası konusunda yoğunlaşmıştır. Kan emme sırasında konaktan alınan parazitlerin sivrisinek içinde direkt olarak intestinal mikrobiyota ile karşılaşması bulaşmayı önleyici yaklaşımlarının temelini oluşturmuştur. 16S rRNA gene analizleri, high-throughput next generation DNA sekans çalışmaları, Anofellerle yapılan çalışmalar sonucunda sivrisineklerin, *Enterobacter*, *Pantoea*, *Pseudomonas* ve *Serratia* cinsine ait bakterileri yoğunlukla taşıdıkları tespit edilmiştir (13). Bu bakterilerin sivrisineği sıtmaya karşı koruması bu hipotezi destekler bulgular olarak değerlendirilmiştir. Bu bakteriler bir taraftan parazit ile sivrisinek epiteli arasında fiziksel bir bariyer oluştururken diğer taraftan anti-parazitik reaktif oksijen radikalleri üretmektedirler. Ayrıca sivrisinek mikrobiotası sivrisinek doğal immün yanıtını stimüle ederek salgıladıkları gambicin, cecropin ve defensinler gibi antimikrobiyal moleküllerle parazitin enfektivitesini etkiler. Farklı bakteri türleri ile Plasmodium ko-enfeksiyonunun parazit sayısını azaltması bunu desteklemektedir. *Aedes* bulaşıcılarından izole edilen *Chromobacterium* türlerinin Anofellerde sıtma bulaşmasını önlemesi bulaşmayı önleyici yaklaşımlara katkı sağlamakla birlikte probiotik bazlı sıtma aşılarda yapılabilişliği ile ilgili ümitleri de arttırmıştır (14).

İnsan intestinal *Escherichia coli* O86:B7 izolatının sıtma enfeksiyonuna karşı korumayı kolaylaştırdığı tespit edilmiştir. Hem *E. coli* O86:B7 hem de *Plasmodium* sporozoitleri yüzeylerinde Gal α 1-3Galb1-4GlcNAc-R (α -gal) ekspres ederler. İnsan bu glycana karşı %5 IgM ve IgG anti- α -gal antikor üretir (15). Ayrıca sıtma endemik bölge olan Malı'de sıtmaya maruz kalmamışlarla sıtma maruz kalmamış erişkinler karşılaştırıldığında, sıtmaya maruz kalmış kişilerde 2 kat anti- α -gal IgM antikor saptanmıştır (12). İlave anti- α -gal IgM, IgG_{2b} ve, IgG₃ antikorların pasif transferiyle; doğal sivrisinek ısırması modeliyle enfeksiyona karşı koruyuculuk tespit edilirken parazitin kana transferine karşı koruyuculuk saptanmamıştır. α -gal antikorların sporozoitlere bağlandığı ve kompleman sistemini klasik yolla aktive ederek sporozoit lizisine yol açtığı da bildirilmiştir. Bu bulgular DSÖ tarafından daha çok çocuklarda ölüme sebep olan sıtmaya karşı probiotik bazlı yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamıştır. Bu çalışmalar en azından, α -gal üreten bakteri içeren probiotiklerin çocukların mamalarına eklenebilecek olması ve gelecek için mikrobiotanın farklı alanlarda kullanımı ile yeni ufuklar açmıştır.

Leishmania major ile ayak tabanından subkutanöz yolla enfekte edilen farelerde mikrobiotanın Th1 yanıtını etkilemediği tespit edilmişken kulaktan intradermal enfeksiyonda IFN- λ ve TNF- α

üreten T hücrelerinin sayısında azalma tespit edilmiştir (16). Bu bulgular *L. major* enfeksiyona karşı aşı geliştirme çalışmalarında mikrobiota komponentlerinin doğal bir adjuvant olarak kullanılması ümidini arttırmaktadır.

Helminthler

Helminthler, konak immunitesinde güçlü bir Th2 cevabını, Tregs⁺ hücrelerini ve IL-10 ve TGF- β gibi sitokinleri uyararak etki gösterir (17). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, helminthlerle uyarılan immün cevabın alerji ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (18). Bu nedenle son yıllarda konu ile ilgili çalışmalar helminthlerin immünomodülatör ürünlerine yoğunlaşmıştır. *Trichinella spiralis* erişkininin ekskretuar sekretuar ürünlerinin fareleri DSS ile indüklenmiş kolitisten Treg hücre artışı ve proinflatuar sitokinlerde azalma yaparak koruduğu tespit edilmiştir (17).

Acanthocheilonema vitae ürünü (AvCystatin), makrofajlarda IL-10 sekresyonunu arttırmak için MAPK, p38 ve ERK yolağını aktive etmektedir. AvCystatin ile muamele edilen makrofajların farelere verilmesiyle inflamasyonu baskılayarak OVA ile uyarılan hava yolu inflamasyonunun ve DSS ile indüklenmiş kolitisten iyileştirdiği belirlenmiştir (19). Bununla birlikte viral ürünlerin helminthlerin sağladığı immünomodulatuar etkiyi bozabileceği de belirtilmiştir. *Trichinella spiralis* ile enfekte fareler, makrofajların alternatif aktivasyonunu fare norovirüse cevapta rol alan T hücre cevabını bozarak uyardığı gösterilmiştir (20).

İntestinal mikrobiomun sağlığı ve hastalık gelişimini etkilediğinin öğrenilmesiyle birlikte intestinal mikrobiota helminthler arasındaki ilişkinin aydınlatılması ile ilgili çalışmalar başlamıştır. Aynı çevreyi paylaşan intestinal mikrobiota ve helminthler doğal olarak birbirlerini etkilemektedirler. İntestinal helminthlerin; intestinal fizyolojide, permeabilitede ve mukus sekresyonlarında değişiklik yapması ve antimikrobiyal peptid üretimleri intestinal bakterilerin yaşam ve devamlılığı üzerine etki etmektedir. Fakat günümüze kadar konak-intestinal bakteri ve mikrobiom ilişkisini açıklamada belirli ilerleme sağlanmasına karşın bu ilişkiye helminthlerin etkisi yeterince aydınlatılmamıştır. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde helminthler yaygın olduğundan helminthlerin, metabolik ve immün sistem üzerindeki güçlü immüno-regülatör etkisi devam ederken gelişmiş ülkelerde bu etkinin olmadığı için kronik inflamatuvar hastalıklarda artış saptanmıştır.

Parazitik helminthler ile bakteriler arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan önemli çalışmalardan biri Jaenike ve ark. (21) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada; aneden geçen *Spiroplasma* bakterilerinin helminth enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir. *Spiroplasma* ve *Howardula aoronymphium*'un *Drosophila neotestacea*'ya ko-enfeksiyonunda helminth yumurta sayısının azaldığı tespit edilmiştir.

Bakterilerin parazitlerin yerleşimine katkısını gösteren önemli çalışmaların birinde intestinal bakteri sayısının düşürülmesinin *Trichuris muris*'in yumurtalarından larva çıkışının azalmasını sağladığı gösterilmiştir (22). Bakteri ve parazit arasındaki ilişkiyi açıklayan bu bulgular; immün regülasyonun ve intestinal hemostazın anlaşılmasına yeni bir bakış açısı sağlamaktadır.

Mikrobiom-helminth ilişkisini açıklamaya çalışan pek çok çalışmada germ free fareler kullanılarak doğal fare nematodu olan *Heligmosomoides polygyrus bakeri* (*Nematospiroides dubius*),

Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırmalar Ajansı (IACR) tarafından bildirilen grup 1 enfeksiyöz ajanlarla ilişkili kanserler

Organ/Kanser	Bakteri	Virüs	Parazit
Mide	<i>Helicobacter pylori</i>		
Karaciğer		HBV, HCV	<i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i>
Serviks		HPV	
Anogenital (penis, vulva, vajina, anüs)		HPV	
Nazofarinks/ orofarinks		EBV	
Kaposi sarcoma		HHV-8	
Non-Hodgkin lenfoma	<i>Helicobacter pylori</i>	EBV, HCV, HTLV-1	
Hodgkin lenfoma		EBV	
Mesane			<i>Schistosoma haematobium</i>

HBV: Hepatit B virus; HCV: Hepatit C virus; HPV: Human papilloma virus; EBV: Epstein-Barr virus; HHV-8: Human herpes virus tip 8; HTLV-1: Human T-cell lymphotropic virus tip 1

Nippostrongylus brasiliensis, *Trichinella spiralis* ve *Ascaridia gali* ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (23).

Mikrobiotanın inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki rolü

Otoimmün hastalıkların en önemlilerinden biri Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM)'dir. Tip 1 DM, insülin üreten pankreatik adacık hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu gelişen multifaktöryel bir hastalıktır. Tip 1 DM gelişim riski; diyet, doğum şekli, erken yaşlarda beslenme, özellikle emzirme ve antibiyotikler gibi çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Tip 1 DM'in insidansı diğer immün sistem hastalıklarıyla birlikte II. Dünya savaşından günümüze kadar modern hayat tarzı ve hızlı gelişen çevresel değişiklikler gibi faktörlere bağlı olarak artmıştır. Bu artışın insan mikrobiotası özellikle de intestinal mikrobiotadaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Konu ile ilgili çalışmalar henüz başlangıç aşamasında sayılabilir. Ancak prediabetik ve DM'li hastalardaki intestinal mikrobiotanın sağlıklı kişilerden farklı olduğunun tespit edilmesi konuya ilgiyi arttırmıştır (24). Tip 1 DM'nin göstergesi olan otoantikörlerin ortaya çıkışından sonra intestinal mikrobiota da değişiklikler saptanmaktadır. Bu değişiklikler, intestinal mikrobiotanın β hücre otoimmunitesinden klinik hastalığa geçişe katkısının olabileceğini düşündürmektedir (25).

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Tip 1 DM'li hastaların intestinal mikrobiotasının daha az farklılık gösterdiği, mikrobiota stabilitesinin daha az olduğu ve *Firmicutes*'den *Bacteroidetes*'e değişim varlığı tespit edilmiştir (26-29). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prediyabetik çocukların daha fazla *Bacteroidetes* barındırdığı saptanmıştır (28). Ayrıca diyabetle ilişkili otoantikörleri daha fazla olan çocuklarda bütirat üreten bakteri *Faecalibacterium prausnitzii* varlığındaki azalmada vurgulanmıştır (30).

Prediabetik ve diyabetlilerde yapılan bu klinik çalışmalar mikrobiota ile Tip 1 DM arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Konu ile ilgili sınırlı bu bilgiler fare ve rat modellerindeki çalışmalarla desteklenmiştir. Deneysel çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda Tip 1 DM ile mikrobiota ilişkisinin ortaya konulmasına karşın hastalığın kompleks bir hastalık olduğu ve beta hücre otoimmunitesi, seks hormonları ve çevresel faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Kronik reaktif artrit ile ilişkili Ankilozan Spondiloarthritis (AS) hariç tutulacak olursa bazı durumlarda intestinal microbial içeriğin AS patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (31, 32).

Spondyloarthritis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) gibi birçok inflamatuvar bozuklukta *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Clostridium leptum* gibi intestinal kommensallerin en yaygın olanlarından *Firmicutes*'lerin sayısının azaldığı tespit edilmiştir. Spondyloarthritis, psoriatik artrit ve juvenile spondyloarthritis hayvan modellerinde bu hastalıklarla yaygın bakteriler arasında ilişki olabileceğine ait bulgular elde edilmiştir. Çevresel, genetik ve cinsiyetle ilişkili pek çok faktörün sebep olduğu düşünülen Sistemik Lupus Eritamatosus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarla mikrobiotanın güçlü bir ilişkisinin olabileceğine ait bulgular da 2010 sonrası artmıştır (33).

Mikrobiota ve kanser

Kanser ve mikroorganizmalar arasındaki ilişki oldukça kompleks olup kanserin genel olarak konak genetiği ve çevresel faktörlerle ilgili olduğu kabul edilmektedir. Ancak günümüzde insan kanserlerinin %20'sinde mikroorganizmaların rolünün bulunduğu düşünülmektedir (34). Şu da bir gerçek ki solunum ve sindirim yolunda yerleşen mikroorganizmalar bu bölge kaynaklı kanserlerin bir parçası olmakta bazen de tümoral hücrelere yerleşen mikroorganizmalar da tümör gelişim ve yayılımını etkilemektedir.

Dünyada 3.7×10^{30} kadar mikroorganizma olduğu tahmin edilmekle birlikte bunların yalnızca 10'unun çeşitli kanserlerle ilişkisinin olduğu Uluslararası Kanser Araştırmalar Ajansı (IACR) tarafından bildirilmiştir (Tablo 1) (35). Kanserle ilişkili virüsler, insan genomuna entegre olarak kanser oluşumuna yol açabilirler. Serviks kanserinin genomik analizi sonucu HPV viral integrasyonunun kanser gelişiminde rolü olan pek çok yolda konak genlerinin ekspresyonunu tetiklediği tespit edilmiştir (36).

Bakteriyel toksinler konak DNA'sını direkt olarak hasara uğratabildikleri gibi indirekt olarak reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri aracılığıyla da hasara uğratabilirler. Oluşan DNA hasarı hücrelerin hücre onarım kapasitesini aştığında hücre ölümü veya kansere zemin hazırlayan mutasyonlar meydana gelir (35).

DNA hasarı dışında pek çok mikroorganizmanın proteinleri kar-sinogenezle ilişkili konak yolaklarıyla iç içe geçmiş durumdadır. Kansere ilişkili mikroorganizmalar sıklıkla β -catenin sinyal yola-ğında değişimlere sebep olurlar. Bazı mikroorganizmalar ise ko-lon epitel hücrelerinde E-cadherine bağlanır ve sonuçta catenin aktivasyonunu tetikler. Diğer bazı mikroorganizmalar ise CagA veya AvrA gibi efektörleri injekte ederek β -catenin sinyalinin ak-tivasyonuna, sonuç olarak ta hücre polarite kaybına ve büyüme-sinde bazı bozukluklara neden olunur.

Ayrıca birçok proinflatuar yolaklarda mukozal bariyerin bo-zulması ve tümör oluşumuna katkı sağlarlar. Reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri, sitokinler ve kemokinler, tümör büyümesi ve yayılmasına katkıda bulunabilir. Tümör hücrelerinde Toll-like reseptör gibi patojenleri tanıyan reseptörlerin aktivasyonu son-rasında NF-kB gibi kanserle ilişkili inflamasyonun önemli medi-atörü olan bazı sinyal yolaklarında aktivasyon da olur. Kansere ilişkili olduğu düşünülen pek çok mikroorganizma NF-kB sinyal aktivasyonuna neden olur. Patojenlerin tanınmasında kullanılan diğer bir reseptör çeşitli deNucleotide-binding oligomerization domain-like receptor (NLR)'lerin üyeleri olan NOD-2, NR3, NLR6 ve NLR12 kolorektal kanser gelişiminde önemli rol oynayabilece-ği fare modellerinde gösterilmiştir. Ayrıca mikroorganizmalar ile immun sistem arasındaki bariyerler mikroorganizmalar tarafından aşılınca doğal ve sonrasında da edinsel immun sistem tarafından IL-23, IL-17, TNF- α , IL-6 ve STAT sinyal yolaklarındaki aktivasyon ile tümör gelişimi ve büyümesine katkıda bulunur (35).

Mikrobiota ve metabolik hastalıklar

Nicholsan ve ark. (37) tanımlamasına göre; vücudumuz mikrobiyal moleküllerle banyo yapar gibi yıkanmaktadır. Buna karşın mikro-biyal moleküllerle konak arasında kucaklaşma derecesinde bir ilişki kurulmaktadır (38). Bu ilişkiyi gösteren çalışmalar mikrobiyal moleküllere karşı gelişen immunolojik cevabın insan metabolik sağlığını derinden etkilediği tespit edilmiştir.

Metabolik sendrom; insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hiper-tansiyonu içeren anormallik birlikteliğidir. Bu sebeplerle kardiyovasküler hastalıklar ve diyabete eğilim artmaktadır (39).

Mikrobiota, immun sistem ve metabolizma arasındaki bu sıkı ilişki metabolik hemostazın kontrolünde ve obezite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Obezite, hem doğal hem de edinsel immun cevapta değişikliklere sebep olur. Diğer taraftan intestinal mikrobiota, obezite ve metabolik sendromla ilişkili akut inflamasyon tetikleyen olayları regüle eden en önemli anahtar faktör-lerden biri olup doğal immun sistem reseptörleri aracılığıyla etki eder. İntestinal mikrobiota ile tetiklenen inflamatuvar bozukluklar birçok sinyal iletim yolağının aktivasyonuna, inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimine, hücre migrasyonuna ve sonrasında da metabolik disfonksiyonlara neden olmaktadır (40).

Tedavide mikrobiota kullanımı

İntestinal mikrobiota, biomarker ve/veya teropatik amaçla kulla-nımına başlanmış olup önümüzdeki yıllarda bu konuda önemli gelişmelerin olacağı öngörülmektedir. Mikrobiotanın tedavide kullanımının yaygınlaşması için konak genetiğinin anlaşılması kadar yaş, cinsiyet, diyet, yaşanan bölge ve alışkanlık gibi pek çok faktörün detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir. Şu da bir gerçek ki; günümüze kadar mikrobiomların içeriği, hastalık ve

sağlık üzerine etkilerine yönelik çalışmaların çoğunda bakteriler konusunda yoğunlaşmıştır. Oysaki intestinal mikrobiom içerisin-de virüsler, mantarlar hatta çok defa ihmal edilen parazitler de bulunmaktadır. Bu konularda detaylı araştırmaların yakın gele-ekte yapılması beklenmektedir.

Probiyotik ve fekal mikrobiota transplant (FMT) uygulamaları ile intestinal mikrobiota giderek artan orijinal tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. Günümüzde FMT'nin kullanımı katlanarak artmak-tadır (41). Özellikle Boston'daki Massachusetts Genel Hastanesi ve Atlanta'daki Emory Üniversitesi Hastanesi'nde dışkı bio-ban-kaları oluşturulmuştur. Sağlıklı dışkıları taranarak bu bankalarda depolanıp onaylı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (42).

Az sayıda hastanın alındığı bir çalışmada; *C.difficile* tedavisinde FMT'nin hasta semptomlarının düzelmesinde klasik antibiyotik tedavisi ile karşılaştırıldığında çok daha etkin olduğu gösterilmiştir (43). *C.difficile* tedavisinde randomize olarak sadece antibiyotik veya FMT'nin uygulandığı çalışmada ise FMT'nin başarı oranı %90 olarak tespit edilmiştir (44, 45). Tedavide olumlu sonuç alınan bu çalışmalara rağmen hala pek çok bilinmeyenlerin bulun-duğu muhakkaktır. Donörlerin taranmasında bir standartizasyon bulunmaması, her örneğin farklı virüs, bakteri, mantar ve parazit içermesi de bu konuda karşılaşılan önemli güçlüklerdir. Ayrıca transplante edilen materyal bir kişide zararlı değil iken başka bir kişide zararlı olup beklenmedik sonuçlara yol açabilir. FMT alıcı-ların güvenliği ile ilgili çok az veri olup bazı hastalarda geçici karın ağrısı ve şişkinlik bildirilmiştir. FMT'nin bu gibi olumlu kullanımları yanında mikrobiotanın obezite gibi metabolik hastalıklar ve im-munite ilişkili hastalıkları beklenmedik bir şekilde uyarıp uyarma-yacağı hakkındaki tartışmalar da devam etmektedir.

Bu tartışmalara rağmen bazı laboratuvarlarda çalışmalar devam etmekte ve bir kısım hastalıkların tedavisinde onaylı bir şekilde uygulanmaktadır. Bu merkezlerden biri olan ABD Boston MIT bünyesinde yer alan "Openbiome" kuruluşu hastaları tarayarak elde edilen ürünleri kullanmaktadır. Şimdilik FDA tarafından onaylanmış endikasyon olarak *C.difficile*'li hastaların tedavisi bu-lunmaktadır. *C.difficile* her yıl 500.000 ABD vatandaşını etkileyerek 30 bin kişinin ölümüne sebep olmaktadır. FMT uygulamaları nazogastrik yolla 30 ml, kolonoskopi yoluyla 250 mL ya da kap-sül formülasyonu ile (FMT Capsule G3) şeklinde yapılmaktadır. FMT konusunda çalışan diğer bir grup ise ABD Atlanta'da bulu-nan Emory Üniversite Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları bölümü olup bu merkezde de Fekal Transplant Programı yürütülmekte-dir. Burada da nazogastrik ve kolonoskopik FMT uygulamalarının yanı sıra ülseratif kolite bağlı cerrahi müdahale sonucu gelişen yaralanmalarda uygulanmak üzere FDA onayı bekleyen çalışma-lar da mevcuttur.

Mikrobiotanın intestinal immun sistem üzerindeki etkisi

İnsan vücudundaki mikrobiotanın çoğunluğu gastrointestinal sis-temde bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemdeki kommensal mikrobiota, intestinal immun sistem üzerine etkileri; enflamatu-var kommensaller ve immunoregulator kommensaller şeklinde incelenebilir.

Enflamatuvar kommensaller

Birçok hastalığın gelişmesi ve devamında immun sistem kritik öneme sahiptir. Bu nedenle de immun sistemi etkileyen enflama-

tuvar kommensalların hastalıkların oluşması ve devamlılığındaki etkisi şaşırtıcı değildir.

Başta segmentli filamentöz bakteriler (SFB) ve *Helicobacter hepaticus* olmak üzere çok az bakterinin immun sistemin Th1 ve/veya Th17 cevabı üzerindeki etkileri tanımlanmaya çalışılmıştır. SFB'ler, farelerin ince bağırsağında epitelyal yüzeye lokalize güçlü Th17 cevabı uyarırlar (46, 47). SFB kaynaklı antijenler için spesifik bir Th17 cevabının varlığı son yıllardaki çalışmalarla gösterilmiştir (48-50). Sekonder lenfoid organ yokluğunda SFB'ler nonspesifik Th17 cevabını uyarırlar (51). Bu kronik spesifik ya da nonspesifik Th17 cevap konağa fayda vereceği gibi zararlı da olabilir. SFB'lerle uyarılan Th17 hücreleri, fare intestinal patojenlerinden *Citrobacter rodentium*'a karşı konağın direncini arttırır (47). Diğer taraftan SFB kolonizasyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığının T hücre bağımlı modelinde kolit ve Th17 ile ilişkili artrit gelişiminde artışa sebep olmuştur (51-53).

Helicobacter hepaticus farelerin kolon ve çekum mukozasında kolonize olarak hem Th1 hem de Th17 cevabını uyarır. *H.hepaticus*, normal farelerde intestinal inflamasyona sebep olmazken, immunoregülatuar sitokin IL-10 eksikliği olan farelerde güçlü kolit uyarıcısı olduğu gösterilmiştir (54). *H.hepaticus*'un koliti uyarıcı en önemli mekanizmanın proinflamatuvar sitokin IL-1 β ve IL-23 uyarımı olduğu bildirilmiştir. Bu sitokinler, lenfoid hücrelerden ve Th17 hücrelerinden IL-17 salgılanmasına yol açarak kolite sebep olmaktadır (55).

SFB ve *H.hepaticus*'a ilaveten birçok bakteri türünün de, fare modellerinde immunolojik hastalık gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu bakterilerin immun sistem üzerindeki, özellikle T hücre cevabı üzerindeki etkileri pek fazla tanımlanmamıştır. NLRP6 inflamazomları immun defektli farelerde kolon epitel hücreleri IL-18 seviyelerini düşürür. Bunun sonucu olarak ta; Bacteroidetes (Prevotellaceae) ve TM7 ailesinin daha yoğun olduğu bir dışkı mikrobiota değişimi görülmüştür. NLRP6 inflamazomları immun defektli farelerde, spontan intestinal hiperplazi, inflamatuvar hücrelerde artış ve dextran sodium sulfate (DSS)'a maruz bırakılarak uyarılan kimyasal kolitte alevlenme görülmüştür. DSS ile uyarılan kolitin alevlenmesinin CCL5 kemokin aracılığıyla olduğu tespit edilmiştir (56). *Bacteriodes fragilis*'in dalakta Th1 cevabını uyardığı (57, 58) ve sfingolipitlerin üretimi yoluyla iNKT hücre homestazını regüle edebildiği bildirilmiştir (59, 60).

İmmunoregülatuar kommensallar

İmmun sistem ve mikrobiota arasında hayat boyu devam eden birliktelik, antagonist bir ilişkiden ziyade büyük oranda kooperasyona dayalı bir ilişki olarak nitelendirilebilir. Bu nedenle mikrobiotanın immun sistem üzerindeki en önemli etkisinin immunoregülatuar cevabı uyarıcıdır. En önemli immunoregülatuar cevaplardan biri intestinal regülatuar T hücrelerin uyarılmasıdır. Model mikrobiota olarak kabul edilen Altered Schaedler Flora (ASF) ile yapılan çalışmalarda floranın, bağırsaklardaki regülatuar T hücrelerini üretim ve immun işlevlere katılmasını uyarıcı istikamette olduğu belirlenmiştir. Bu T hücrelerinin intestinal homostazın sürdürülmesi ve kolite direnç gelişmesinde esas olduğu da gösterilmiştir (61). Regülatuar T hücrelerin uyarımını sağlayan bakteriler içerisinde en iyi bilinenleri; *Clostridium* cinsleri ve kapsül polisakkarit A üreten *B.fragilis*'dir.

Farelerden izole edilen *Clostridium* türlerinin fare kolon mukozasında Treg'lerin birikimini güçlü şekilde uyardığı, koliti iyileştirebildiği ve IgE üretimini düşürdüğü tespit edilmiştir (62). Sonraki yıllarda insan dışkısından izole edilen 17 *Clostridium* türü ile yapılan çalışmalarda da Treg birikiminin tespit edildiği ve kolite direnç sağlandığı gösterilmiştir (63). *Clostridium* türlerinden; kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), bütirat, propionate ve asetat büyük miktarda üretilmektedir. KZYA'ların ise Treg'ler yoluyla immunoregülasyonda rol aldığı gösterilmekle birlikte bu konuda çelişkili sonuçların da bulunduğunu da göz önünde bulundurmak gerek (64-66).

Bacteriodes fragilis'in dalakta Th1 cevabını stimüle etmesine ilaveten intestinal Treg'lerin güçlü bir şekilde uyarıcısı olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca Treg'ler yoluyla fare modellerinde kolite direnç sağlandığı bildirilmiştir. *B.fragilis*, *H.hepaticus* tarafından uyarılan deneysel kolitten hayvanları korumaktadır. Bu yararlı aktiviteyi sağlayan mikrobiyal molekül polisakkarit A olduğu bildirilmiştir (67).

İmmun sistem tarafından mikrobiotanın regülasyonu

Mikrobiota kolonize olduğu bölgede ikinci savunma hattı olarak nitelendirilebilecek doğuştan kazanılan immun sistem sonrasında da sonradan kazanılan immun sistem ve onun en önemli elemanları olan T hücreleri ve B hücreleri ile etkileşime girer. Mikrobiotanın regülasyonunda doğuştan kazanılmış immun sistem ve sonradan kazanılmış immun sistem rol alır.

Doğal immun sistem

Doğal immun sistemin; patojenleri ve kommensal mikroorganizmaları tanımak için kullandığı Toll-Like reseptörler (TLR) ve Nod-like reseptörler (NLR) ile mikrobiota arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmıştır. Kommensal mikroorganizmaların ve patojenlerin, doğal immun sistem tarafından tanınmasında kullanılan önemli mediatörler TLR'lerdir. TLR'ler intestinal homostazın sağlanmasında önemli bir rol oynarlar (68). TLR'ler aynı zamanda mikrobiota içeriğinin regülasyonunda da önemli role sahiptirler (69, 70). Bakteriyel flagellini tanıyan TLR-5 eksik farelerde yapılan birçok çalışma ile intestinal mikrobiotadaki değişim gösterilmiştir (71). Mikrobiotadaki bu değişikliklerin obezite, metabolik sendrom ve kolite eğilimi arttırdığı, dolayısıyla sağlıklı bir mikrobiota içeriğine sahip olmak için TLR-5'in gerekliliği vurgulanmıştır (71-74). Diğer taraftan; TLR'lerin mikrobiyal içeriğin belirlenmesindeki önemini ortaya koyan bu çalışmalarla çelişkili bulgular da elde edilmiştir (75).

Doku stresi ve enfeksiyon durumunda faaliyete geçen sitozolik sensörler olarak Nod-like reseptörler (NLR), mikrobiyal içeriğin belirlenmesinde rol alırlar. Nod1 veya Nod2 eksik farelerde mikrobiyal içeriğin de değiştiği gösterilmiştir (76-78). Buna rağmen aynı TLR'de olduğu gibi; bulgularda bazı zıtlıklar da mevcuttur. NLR aile üyeleri, inflamazom aktivasyonuna aracılık etmesi nedeniyle, disbiosis ilişkili inflamazomlar olarak adlandırılırlar. İlginç olarak bu disbiosis aynı yerde bannan farelerden vahşi tip farelere aktırılabilir. Bu fareler, obezite, metabolik sendrom, kolit, kanser ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına eğilimli olmaktadır (56, 79, 80). Goblet hücre disfonksiyonuna bağlı mukus üretiminde defekti olan inflamazom deficient farelerle yapılan çalışmalarda disbiosise eğilim açıklanmaya çalışılmıştır (81).

Doğal immün sistemin sensörleri TLR ve NLR'lerle yapılan çalışmalar sonucunda bağırsaklarda mikrobiyota içeriğinin regülasyonunda ve konak-mikrobiyota arasındaki hemostazın sürdürülmesinde bu sensörlerin rolü gösterilmiştir. Ayrıca doğuştan kazanılan immün sistemin birçok üyesi de mikrobiyota içeriğini etkilemektedir. Örneğin; ince bağırsak kriptlerinde çok miktarda anti mikrobiyal peptid (AMP) üreten paneth hücrelerindeki fonksiyon bozuklukları mikrobiyotadaki değişikliği tetiklemektedir (82, 83). Ayrıca AMP ekspresyonundaki defektler de mikrobiyotanın mekânsal organizasyonunda değişime yol açmaktadır. Örneğin; AMP RegIII γ eksikliği iç mukus tabakasında bakteri kolonizasyonuna yol açmaktadır (84, 85). Ayrıca patojenlere karşı kimyasal bir bariyer olarak görev yapan mukustaki defektler de intestinal mikrobiyotadaki değişikliklere neden olmaktadır (86).

Edinsel immün sistem

Edinsel immün sistemin, T hücreleri ve B hücreleri şeklinde iki önemli elmanı olup sonradan kazanılan immün sistem, bunlar aracılığıyla direkt ya da indirekt olarak mikrobiyota regülasyonunda rol almaktadır.

T hücreleri

Sonradan kazanılmış immün sistemi eksik farelerde mikrobiyotadaki değişikliklerin saptanması, mikrobiyotanın içeriğinin regülasyonunda edinsel immün sistemin önemini göstermiştir (87, 88). Aynı şekilde T hücre deficient farelerde de mikrobiyota değişiklikleri tespit edilmiştir (88, 89). T hücreleri mikrobiyota içeriğini direkt etkilediği gibi sekretuar IgA (slgA) üretimi için B hücrelerine yardım ederek de mikrobiyota içeriğinin belirlenmesine katkı sağlar (88).

T hücrelerin iki tipi olan Tregs ve Th17 hücrelerinin bağırsaklarda slgA üretimin üzerine destekleyici rolü olduğu bildirilmiştir. T hücre deficient farelere Tregs hücre transferinin bağırsaklardaki T folliküler hücrelerinin farklılaşmasını sağlayarak slgA üretimine katkı sağladığı gösterilmiştir (90). Bütün bu çalışmalar; gastrointestinal sistemde antijen kaynaklı mikrobiyotaya karşı T hücre bağımlı slgA üretiminde en önemli yardımcıların Tregs'ler olduğunu göstermiştir. Th17 hücrelerinin slgA sekresyonu ve mikrobiyota içeriğinin belirlenmesindeki rolünü gösteren diğer bir çalışmada ise; kolera toksini ile adjuvante edilen klasik IgA immunizasyonunda cevap olarak antijen spesifik IgA üretimi için en önemli yardımcılardan birinin Th17 hücreleri olduğu bildirilmiştir (91). Ayrıca segmentli filamentöz bakterilerin (SFB), Th17 hücrelerinin, dolayısıyla da IgA üretiminin güçlü bir uyarıcısı olduğu da tespit edilmiştir (92, 93).

B hücreleri: IgA

IgA, özellikle bağırsaklarda salgılanan ve patojenlere karşı mücadeleye de önemli bir kimyasal bariyer özelliği gören antikörlerin bir izotipidir. IgA, intestinal mikrobiyotayı bağlayabilir ve onların etrafını kaplayabilir. IgA'nın intestinal mikrobiyota içeriğini belirlemedeki rolünü açıklamaya çalışan iki önemli mekanizma vardır. Birincisi kommensal canlıların büyümelerini ve inflamatuvar etkilerini sınırlandırmak. Diğeri ise farklı ve sağlıklı mikrobiyota içeriğinin devamlılığını desteklemek.

B hücrelerinin dolayısıyla IgA'nın intestinal mikrobiyotanın regülasyonunda kritik rol oynadığını gösteren ilk çalışmalar 2000'li yılların başında yapılmıştır. İmmunoglobulin genlerinin somatik hipermutasyonunda (SHM) ve immunoglobulin klas değişiminde esas rolü oynayan Activation-induced cytidine deaminase (AID)

eksikliğinin anaerobik floranın geliştiği ince bağırsaklarda lenfoid follikül hiperplazisine yol açtığı gösterilmiştir (94). Hatta bağırsaklardaki segmente filamentöz bakteriler (SFB) gibi kommensal bakterilerin regülasyonunda, doğal immün sistemin bir bariyeri olarak görev yapan mikrobiyal peptitlerden ziyade IgA sekresyonlarının kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (95).

Apoptosis reseptör-1 inhibitör ko-reseptörü (inhibitory co-receptor programmed cell death-1) (PD-1), IgA plazma hücre repertuarlarının seçimi yoluyla intestinal mikrobiyotayı regüle etmektedir. PD-1 deficient farelerde üretilen IgA'ların bakteri bağlanma kapasitesi düşmekte ve bağırsaklarda mikrobiyal topluluğun değişimine yol açmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda, antikör klas değişiminde rol oynayan PD-1'in, mukozal bariyerin devamlılığı için gerekliliği ortaya konmuştur (94-96).

İntestinal IgA'nın, peyer plaklarının germinal merkezinde B hücreleri ile T folliküler helper hücreler arasındaki ilişki sonucu fazla miktarda üretildiği uzun zamandır bilinmesine rağmen bunun mekanizması yakın zamanda açıklanabilmiştir. Söz konusu çalışmalarla T helper, B hücre ve IgA gelişimini germinal merkezlerde koordine eden T hücrelerinin MyD88 sinyal yoluyla bunu başardığı gösterilmiştir. Bu sinyal yolundaki kayıplar mikrobiyotaya yüksek afinite gösteren IgA azalmasına neden olarak bakteri topluluklarının kontrolünün azalmasına ve hastalıklara eğilimin artmasına sebep olduğu belirlenmiştir (97).

Bütün bunlara ilaveten mikrobiyota spesifik IgA, aynı zamanda mikrobiyotaya karşı inflamatuvar cevabı azaltarak konak mikrobiyota mutualizmini de geliştirir (98). İntinflamatuvar cevaptaki azalmanın mikroorganizmaları direkt mukoza epitelinden uzak tutma ile ilişkili olabileceğine dair öneriler ileri sürülmüştür. Bakteri flagellin spesifik IgA'ların bakterilerin motilitesini inhibe ettiği gibi flagellar gen ekspresyonunu da azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle IgA'nın mikrobiyotaya karşı inflamatuvar cevabı azaltmasında bakteriyel gen ekspresyonlarının azaltılmış olmasının rolü olabileceği düşünülmüştür (99). T hücre deficient farelerle yapılan çalışmalarda; mikrobiyotanın kompleksliğindeki azalma ile karakterize bir disbiyotik durum saptanmıştır. Bu durum, sağlıklı mikrobiyota içeriğinin ve farklılığının devamlılığı açısından T hücre bağımlı IgA'ların önemli olduğunu düşündürmüştür (89).

Mikrobiyota konusunda gelecekte yapılabilecek çalışmalar

İntestinal mikrobiyota sağlık ve hastalıkta intestinal ve ekstraintestinal immunitede büyük öneme sahiptir. Şu da bir gerçek ki; kommensal canlıların immün sistem üzerindeki etkisi de aynı değildir. Gelecekte insanlarda böyle immunolojik rolü olan kommensalların tanımlanması ve karakterize edilmesi hastalıklara eğilim ve hastalıkların gidişatı hakkında bilgi edinilmesine katkı sağlayabileceği gibi hastalıkların tanısı kadar tedavisinde de farklı ve faydalı yaklaşımların geliştirilebileceğine imkan sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.K., S.Y.; Tasarım - S.K., S.K.; Denetleme - S.Y., S.K.; Veri Toplama ve/veya İşlemesi - S.K., Y.U.; Analiz ve/veya Yorum - S.K., Y.U.; Literatür Taraması - Y.U., S.K.; Yazıyı Yazan - S.K., Y.U., Eleştirel İnceleme - S.Y., S.K.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.K., S.Y.; Design - S.K., S.K.; Supervision - S.Y., S.K.; Data Collection and/or Processing - S.K., Y.U.; Analysis and/or Interpretation - S.K., Y.U.; Literature Review - Y.U., S.K.; Writing - S.K., Y.U., Critical Review - S.Y., S.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Doan T, Melvold R, Waltenbaugh C. Concise medical immunology. 1st ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 267.
2. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-73. [CrossRef]
3. Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metagenomic cross-talk: the regulatory interplay between immunogenomics and the microbiome. *Genome Med.* 2015; 7: 120. [CrossRef]
4. Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship. *Immunology* 2015.
5. Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol* 2010; 21: 149-56. [CrossRef]
6. Turrone F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One* 2012; 7. [CrossRef]
7. Toward R, Montandon S, Walton G, Gibson GR. Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. *Gut Microbes* 2012; 3: 57-60. [CrossRef]
8. Peterson CT, Sharma V, Elmen L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 363-77. [CrossRef]
9. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol* 2015; 159: 122-7. [CrossRef]
10. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20. [CrossRef]
11. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-41. [CrossRef]
12. Yilmaz B, Portugal S, Tran TM, Gozzelino R, Ramos S, Gomes J, et al. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission. *Cell* 2014; 159: 1277-89. [CrossRef]
13. Cirimotich CM, Ramirez JL, Dimopoulos G. Native Microbiota Shape Insect Vector Competence for Human Pathogens. *Cell Host & Microbe* 2011; 10: 307-10. [CrossRef]
14. Ramirez JL, Short SM, Bahia AC, Saraiva RG, Dong YM, Kang S, et al. Chromobacterium Csp_P Reduces Malaria and Dengue Infection in Vector Mosquitoes and Has Entomopathogenic and In Vitro Anti-pathogen Activities. *Plos Pathogens* 2014; 10. [CrossRef]
15. Macher BA, Galili U. The Gal alpha 1,3Gal beta 1,4GlcNAc-R (alpha-Gal) epitope: A carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. *Bba-Gen Subjects* 2008; 1780: 75-88. [CrossRef]
16. Lopes ME, Carneiro MB, Dos Santos LM, Vieira LQ. Indigenous microbiota and Leishmaniasis. *Parasite Immunol* 2016; 38: 37-44. [CrossRef]
17. Yang X, Yang Y, Wang Y, Zhan B, Gu Y, Cheng Y, et al. Excretory/secretory products from *Trichinella spiralis* adult worms ameliorate DSS-induced colitis in mice. *PLoS One* 2014; 9. [CrossRef]
18. Girgis NM, Gundra UM, Loke P. Immune regulation during helminth infections. *PLoS Pathog.* 2013; 9. [CrossRef]
19. Ziegler T, Rausch S, Steinfelder S, Klotz C, Hepworth MR, Kuhl AA, et al. A novel regulatory macrophage induced by a helminth molecule instructs IL-10 in CD4+ T cells and protects against mucosal inflammation. *J Immunol* 2015; 194: 1555-64. [CrossRef]
20. Osborne LC, Monticelli LA, Nice TJ, Sutherland TE, Siracusa MC, Hepworth MR, et al. Coinfection. Virus-helminth coinfection reveals a microbiota-independent mechanism of immunomodulation. *Science* 2014; 345: 578-82. [CrossRef]
21. Jaenike J, Unckless R, Cockburn SN, Boelio LM, Perlman SJ. Adaptation via symbiosis: recent spread of a *Drosophila* defensive symbiont. *Science* 2010; 329: 212-5. [CrossRef]
22. Hayes KS, Bancroft AJ, Goldrick M, Portsmouth C, Roberts IS, Grenis RK. Exploitation of the intestinal microflora by the parasitic nematode *Trichuris muris*. *Science* 2010; 328: 1391-4. [CrossRef]
23. Zaiss MM, Harris NL. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunology* 2016; 38: 5-11. [CrossRef]
24. Gulden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol.* 2015; 159: 143-53. [CrossRef]
25. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016. [CrossRef]
26. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011; 6. [CrossRef]
27. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *Isme J* 2011; 5: 82-91. [CrossRef]
28. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2014; 177: 30-7. [CrossRef]
29. de Goffau MC, Fuentes S, van den Bogert B, Honkanen H, de Vos WM, Welling GW, et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 2014; 57: 1569-77. [CrossRef]
30. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, Ilonen J, Ruohtala T, Harkonen T, et al. Fecal Microbiota Composition Differs Between Children With beta-Cell Autoimmunity and Those Without. *Diabetes* 2013; 62: 1238-44. [CrossRef]
31. Stebbings S, Munro K, Simon MA, Tannock G, Highton J, Harmsen H, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1395-401. [CrossRef]
32. Stone MA, Payne U, Schentag C, Rahman P, Pacheco-Tena C, Inman RD. Comparative immune responses to candidate arthritogenic bacteria do not confirm a dominant role for *Klebsiella pneumoniae* in the pathogenesis of familial ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 148-55. [CrossRef]
33. Mu QH, Zhang HS, Luo XM. SLE: Another Autoimmune Disorder influenced by Microbes and Diet? *Front Immunol* 2015; 6. [CrossRef]
34. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607-15. [CrossRef]
35. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 2015; 348: 80-6. [CrossRef]
36. Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, Pedamallu CS, Imaz-Rosshandler I, Pugh TJ, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* 2014; 506: 371-5. [CrossRef]
37. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336: 1262-7. [CrossRef]
38. Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol.* 2011; 19: 349-59. [CrossRef]

39. Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010; 466: 334-U81. [[CrossRef](#)]
40. Cavalcante-Silva LH, Galvao JG, da Silva JS, de Sales-Neto JM, Rodrigues-Mascarenhas S. Obesity-Driven Gut Microbiota Inflammatory Pathways to Metabolic Syndrome. *Front Physiol* 2015; 6: 341. [[CrossRef](#)]
41. van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, Keller J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 34-9. [[CrossRef](#)]
42. Smith M, Kassam Z, Edelstein C, Burgess J, Alm E. OpenBiome remains open to serve the medical community. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 867. [[CrossRef](#)]
43. van Nood E, Vriese A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15. [[CrossRef](#)]
44. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 500-8. [[CrossRef](#)]
45. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515-22. [[CrossRef](#)]
46. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009; 31: 677-89. [[CrossRef](#)]
47. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485-98. [[CrossRef](#)]
48. Yang Y, Torchinsky MB, Gobert M, Xiong H, Xu M, Linehan JL, et al. Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens. *Nature* 2014; 510: 152-6. [[CrossRef](#)]
49. Goto Y, Panea C, Nakato G, Cebula A, Lee C, Diez MG, et al. Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity* 2014; 40: 594-607. [[CrossRef](#)]
50. Lecuyer E, Rakotobe S, Lengline-Garnier H, Lebreton C, Picard M, Juste C, et al. Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity* 2014; 40: 608-20. [[CrossRef](#)]
51. Qiu J, Guo X, Chen ZM, He L, Sonnenberg GF, Artis D, et al. Group 3 innate lymphoid cells inhibit T-cell-mediated intestinal inflammation through aryl hydrocarbon receptor signaling and regulation of microflora. *Immunity* 2013; 39: 386-99. [[CrossRef](#)]
52. Stepankova R, Powrie F, Kofronova O, Kozakova H, Hudcovic T, Hrnčir T, et al. Segmented filamentous bacteria in a defined bacterial cocktail induce intestinal inflammation in SCID mice reconstituted with CD45RBhigh CD4+ T cells. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1202-11. [[CrossRef](#)]
53. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 2010; 32: 815-27. [[CrossRef](#)]
54. Song-Zhao GX, Maloy KJ. Experimental mouse models of T cell-dependent inflammatory bowel disease. *Methods Mol Biol* 2014; 1193: 199-211. [[CrossRef](#)]
55. Coccia M, Harrison OJ, Schiering C, Asquith MJ, Becher B, Powrie F, et al. IL-1beta mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells. *J Exp Med* 2012; 209: 1595-609. [[CrossRef](#)]
56. Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, et al. NLRP6 Inflammasome Regulates Colonic Microbial Ecology and Risk for Colitis. *Cell* 2011; 145: 745-57. [[CrossRef](#)]
57. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107-18. [[CrossRef](#)]
58. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 12204-9. [[CrossRef](#)]
59. An D, Oh SF, Olszak T, Neves JF, Avci FY, Erturk-Hasdemir D, et al. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell* 2014; 156: 123-33. [[CrossRef](#)]
60. Wieland Brown LC, Penaranda C, Kashyap PC, Williams BB, Clardy J, Kronenberg M, et al. Production of alpha-galactosylceramide by a prominent member of the human gut microbiota. *PLoS Biol* 2013; 11.
61. Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity* 2011; 34: 794-806. [[CrossRef](#)]
62. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337-41. [[CrossRef](#)]
63. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-6. [[CrossRef](#)]
64. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-73. [[CrossRef](#)]
65. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-50. [[CrossRef](#)]
66. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-5. [[CrossRef](#)]
67. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453: 620-5. [[CrossRef](#)]
68. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-41. [[CrossRef](#)]
69. Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, Koren O, Nookaew I, Fricker A, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut* 2012; 61: 1124-31. [[CrossRef](#)]
70. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008; 455: 1109-13. [[CrossRef](#)]
71. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010; 328: 228-31. [[CrossRef](#)]
72. Carvalho FA, Koren O, Goodrich JK, Johansson ME, Nalbantoglu I, Aitken JD, et al. Transient inability to manage proteobacteria promotes chronic gut inflammation in TLR5-deficient mice. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 139-52. [[CrossRef](#)]
73. Chassaing B, Koren O, Carvalho FA, Ley RE, Gewirtz AT. AIEC pathobiont instigates chronic colitis in susceptible hosts by altering microbiota composition. *Gut* 2014; 63: 1069-80. [[CrossRef](#)]
74. Chassaing B, Ley RE, Gewirtz AT. Intestinal epithelial cell toll-like receptor 5 regulates the intestinal microbiota to prevent low-grade inflammation and metabolic syndrome in mice. *Gastroenterology* 2014; 147: 1363-77. [[CrossRef](#)]
75. Ubeda C, Lipuma L, Gobourne A, Viale A, Leiner I, Equinda M, et al. Familial transmission rather than defective innate immunity shapes the distinct intestinal microbiota of TLR-deficient mice. *Journal of Experimental Medicine* 2012; 209: 1445-56. [[CrossRef](#)]

76. Bouskra D, Brezillon C, Berard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008; 456: 507-U34. [\[CrossRef\]](#)
77. Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, Normand S, De Arcangelis A, Haesler R, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 700-11. [\[CrossRef\]](#)
78. Petnicki-Ocwieja T, Hrnecir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H, et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *P Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 15813-8. [\[CrossRef\]](#)
79. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin CC, Hao LM, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-U67. [\[CrossRef\]](#)
80. Hu B, Elinav E, Huber S, Strowig T, Hao LM, Hafemann A, et al. Microbiota-induced activation of epithelial IL-6 signaling links inflammasome-driven inflammation with transmissible cancer. *P Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 12852. [\[CrossRef\]](#)
81. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, et al. NLRP6 Inflammasome Orchestrates the Colonic Host-Microbial Interface by Regulating Goblet Cell Mucus Secretion. *Cell* 2014; 156: 1045-59. [\[CrossRef\]](#)
82. Salzman NH, Hung KC, Haribhai D, Chu HT, Karlsson-Sjoberg J, Amir E, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11: 76-U1. [\[CrossRef\]](#)
83. Salzman NH, Bevins CL. Dysbiosis-A consequence of Paneth cell dysfunction. *Semin Immunol* 2013; 25: 334-41. [\[CrossRef\]](#)
84. Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu XF, Koren O, et al. The Antibacterial Lectin RegIII gamma Promotes the Spatial Segregation of Microbiota and Host in the Intestine. *Science* 2011; 334: 255-8. [\[CrossRef\]](#)
85. Jakobsson HE, Rodriguez-Pineiro AM, Schutte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *Embo Rep* 2015; 16: 164-77. [\[CrossRef\]](#)
86. Sommer F, Adam N, Johansson MEV, Xia LJ, Hansson GC, Backhed F. Altered Mucus Glycosylation in Core 1 O-Glycan-Deficient Mice Affects Microbiota Composition and Intestinal Architecture. *PLoS One* 2014; 9. [\[CrossRef\]](#)
87. Zhang HS, Sparks JB, Karyala SV, Settlege R, Luo XM. Host adaptive immunity alters gut microbiota. *Isme J* 2015; 9: 770-81. [\[CrossRef\]](#)
88. Kato LM, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. The role of the adaptive immune system in regulation of gut microbiota. *Immunol Rev* 2014; 260: 67-75. [\[CrossRef\]](#)
89. Kawamoto S, Maruya M, Kato LM, Suda W, Atarashi K, Doi Y, et al. Foxp3(+) T Cells Regulate Immunoglobulin A Selection and Facilitate Diversification of Bacterial Species Responsible for Immune Homeostasis. *Immunity* 2014; 41: 152-65. [\[CrossRef\]](#)
90. Tsuji M, Komatsu N, Kawamoto S, Suzuki K, Kanagawa O, Honjo T, et al. Preferential Generation of Follicular B Helper T Cells from Foxp3(+) T Cells in Gut Peyer's Patches. *Science* 2009; 323: 1488-92. [\[CrossRef\]](#)
91. Hirota K, Turner JE, Villa M, Duarte JH, Demengeot J, Steinmetz OM, et al. Plasticity of Th17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses. *Nat Immunol* 2013; 14: 372-9. [\[CrossRef\]](#)
92. Klaasen HL, Van der Heijden PJ, Stok W, Poelma FG, Koopman JP, Van den Brink ME, et al. Apathogenic, intestinal, segmented, filamentous bacteria stimulate the mucosal immune system of mice. *Infect Immun* 1993; 61: 303-6.
93. Talham GL, Jiang HQ, Bos NA, Cebra JJ. Segmented filamentous bacteria are potent stimuli of a physiologically normal state of the murine gut mucosal immune system. *Infect Immun* 1999; 67: 1992-2000.
94. Fagarasan S, Muramatsu M, Suzuki K, Nagaoka H, Hiai H, Honjo T. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora. *Science* 2002; 298: 1424-7. [\[CrossRef\]](#)
95. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1981-6. [\[CrossRef\]](#)
96. Kawamoto S, Tran TH, Maruya M, Suzuki K, Doi Y, Tsutsui Y, et al. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut. *Science* 2012; 336: 485-9. [\[CrossRef\]](#)
97. Kubinak JL, Petersen C, Stephens WZ, Soto R, Bake E, O'Connell RM, et al. MyD88 signaling in T cells directs IgA-mediated control of the microbiota to promote health. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 153-63. [\[CrossRef\]](#)
98. Corthesy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol* 2013; 4. [\[CrossRef\]](#)
99. Cullender TC, Chassaing B, Janzon A, Kumar K, Muller CE, Werner JJ, et al. Innate and adaptive immunity interact to quench microbiome flagellar motility in the gut. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 571-81. [\[CrossRef\]](#)