

MICROBIOTA AND IMMUNE SYSTEM

MIKROBIOTA I IMUNSKI SISTEM

Emina Milošević¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: emina.milosevic@med.bg.ac.rs

Abstract

Humans represent complex biological ecosystems composed of the host organism and the microbiome that resides within. The microbiome comprises trillions of microorganisms, including bacteria, viruses, fungi, and archaea, along with their metabolic products, genetic material, and associated gene products. This intricate ecosystem performs numerous physiologically important functions, participating in digestion, vitamin synthesis, protection against pathogens, and interactions with environmental substances.

Among its most critical roles is the contribution of the microbiota to the development and maturation of the immune system. The relationship between the immune system and the microbiota is multifaceted and bidirectional, producing systemic effects that extend far beyond the local tissues where these interactions occur.

Disruption of this finely regulated balance results in dysbiosis, a condition associated with the onset of various inflammatory and autoimmune disorders. Elucidating the reciprocal regulatory mechanisms connecting the immune system and the microbiota provides essential insight into the pathophysiological processes that arise when these interactions are disturbed.

This review aims to present the role of the microbiota in the development and physiological functioning of the immune system for the purpose of better understanding the consequences of imbalance within this complex interplay.

Keywords:

bacteria,
short-chain fatty acids,
helper T-lymphocytes,
T-regulatory cells,
immune tolerance

Sažetak

Čovek predstavlja složen biološki ekosistem koji čine sopstveni organizam i mikrobiom koji ga naseljava. Mikrobiom obuhvata trilion mikroorganizama, uključujući bakterije, viruse, gljive i arheje, zajedno sa njihovim metaboličkim produktima, genima i pripadajućim genskim produktima. Ovaj složeni ekosistem obavlja brojne fiziološki važne funkcije, učestvujući u procesima varenja, sintezi vitamina, zaštiti od patogena i interakciji sa supstancama iz spoljašnje sredine.

Među njegovim najznačajnijim ulogama ističe se doprinos mikrobiote razvoju i sazrevanju imunskog sistema. Odnos između imunskog sistema i mikrobiote je složen i dvosmeran, a njegovi efekti prevazilaze tkiva i organe u kojima se ove interakcije pre svega odvijaju.

Narušavanje ove ravnoteže dovodi do disbioze, stanja koje je povezano sa nastankom različitih inflamatornih i autoimunskih poremećaja. Rasvetljavanje uzajamnih regulatornih mehanizama koji povezuju imunski sistem i mikrobiotu ključno je za razumevanje patofizioloških procesa koji nastaju kada dođe do poremećaja u njihovoj interakciji.

Ovaj pregledni rad ima za cilj da predstavi ulogu mikrobiote u razvoju i fiziološkom funkcionisanju imunskog sistema radi boljeg razumevanja posledica disbalansa unutar ovog odnosa.

Ključne reči:

bakterije,
masne kiseline
kratkog lanca,
pomoćnički T-limfociti,
T-regulatorne ćelije,
imunološka tolerancija

Uvod

Savremena istraživanja mikrobiote uključuju kvantitativne i kvalitativne analize zastupljenosti pojedinih rodova i vrsta mikroorganizama, ispitivanje njihove genske ekspresije na nivou RNK i proteina, kao i analizu metaboličkih aktivnosti. Najobimniji istraživački poduhvat u ovoj oblasti, Projekat humanog mikrobioma (engl. *Human Microbiome Project*) (1), u prvim fazama je putem sekvenciranja 16S rRNK, koja je deo ribozomske subjediniće bakterija, definisao taksonomsku strukturu mikrobiote u različitim anatomskim nišama do nivoa roda. Svaka anatomska regija poseduje karakterističan sastav mikrobiote, relativno stabilan tokom vremena, ali sa individualnim razlikama koje čine jedinstveni „mikrobiološki potpis“. Na te razlike pretežno utiču faktori spoljašnje sredine, dok je genetska osnova domaćina u manjoj meri odgovorna za njihovu varijabilnost (2).

Ispostavilo se, međutim, da taksonomski sastav mikrobiote ne odražava uvek fenotipske karakteristike domaćina. U mnogim slučajevima, veća korelacija je uočena sa dominantnom metaboličkom aktivnošću mikroorganizama. To je ukazalo na potrebu za funkcionalnom analizom mikrobiote, personalizovanim pristupom, kao i karakterizacijom mikrobiote u različitim fiziološkim i patološkim stanjima, sa ciljem da se utvrdi da li promene u mikrobioti mogu predstavljati uzrok ili posledicu bolesti (2). Disbioza predstavlja promenu sastava i funkcionalne strukture mikrobiote koja se dovodi u vezu sa čitavim spektrom hroničnih nezaraznih bolesti, uključujući zapaljenjske bolesti creva, celijakiju, reumatoidni artritis, metabolički sindrom, neurodegenerativna oboljenja i malignitete. Imunski sistem bez sumnje ima ulogu u patogenezi ovih bolesti, a odnos sa mikrobiotom je dvosmeran. Sve je više dokaza u prilog značajnoj ulozi mikrobiote, direktno i posredstvom imunskog sistema, u patogenezi ovih oboljenja (3-8). Da bismo bolje razumeli tu ulogu značajno je da se objasni odnos mikrobiote i imunskog sistema u fiziološkim okvirima.

Uticaj mikrobiote na razvoj imunskog sistema

Već tokom intrauterinog života mikrobiota majke utiče na razvoj imunskog sistema fetusa, pre nego što rođenjem postane kolonizovan i uspostavi se sopstvena mikrobiota. Molekuli koje mikrobi proizvode dospevaju u sve organe majke, pa i placentu, prelaze fetoplacentnu barijeru i dospevaju u fetus (9).

Metaboliti takođe mogu proći kroz placentu i uticati na razvoj mozga fetusa. DNK mikroba iz creva majke može se translocirati u cirkulaciju, proći kroz placentu i dospeti do različitih organa fetusa. Ne očekuje se da će se živi mikroorganizmi translocirati van creva ili preći placentnu barijeru u fetus. Međutim, patogeni mikroorganizmi, poput *L. monocytogenes*, mogu se translocirati iz creva i inficirati placentu i moždano tkivo fetusa. Prisustvo mikrobne DNK se može detektovati metodama sekvenciranja genoma/molekularnim tehnikama, čak i kada vijabilni mikrobi nisu prisutni (10). Crevna mikrobiota proizvodi mnoštvo metabolita kao što su kratkolančane masne kiseline (engl. *short chain fatty acids* - SCFA), metaboliti tripstofana i žučne kiseline.

Masne kiseline kratkog lanca

Jedna od grupa metabolita mikrobiote koji prolaze fetoplacentnu barijeru su SCFA. Bakterije ih proizvode razgradnjom dijetetskih vlakana. Ove organske kiseline imaju manje od šest atoma ugljenika u svom ugljovodoničnom lancu. Kod ljudi su najzastupljenije masne kiseline kratkog lanca: acetat, koji sadrži dva atoma ugljenika, propionat sa tri i butirat sa četiri atoma ugljenika. Postoji nekoliko bakterijskih rodova koji proizvode SCFA u ljudskom crevnom mikrobiomu, a najčešće pripadaju filumima Actinomycetota, Bacteroidetes, Firmicutes i Proteobacteria (11). Ove masne kiseline su važne za održavanje integriteta crevne barijere i placentu (12,13). Pomažu i u razvoju fetalnih imunskih ćelija i sazrevanju fetalnog digestivnog trakta. Mogu direktno uticati na

mozak tako što moduliraju propustljivost krvno-moždane barijere (KMB), vezujući se za lokalne receptore indukcijom epigenetskih promena i uticajem na homeostazu mozga i neuroinflamaciju (14). Butirat ima direktne antiinflamatorne efekte na oligodendrocite koji su ključni za rani razvoj mozga (13).

Epigenetskim mehanizmima SCFA utiču na imunске funkcije, prvenstveno putem inhibicije histon deacetylaze. Ova epigenetska regulacija značajno menja ekspresiju gena, proizvodnju citokina i funkcije T-ćelija. Tako SCFA postižu oslobađanje antiinflamatornih citokina, kao što je interleukin (IL)-10, dok suzbijaju oslobađanje proinflamatornih citokina, uključujući faktor nekroze tumora (TNF) i interferon- γ (IFN- γ) (15). Različite vrste SCFA imaju različite funkcije. Butirat inhibira diferencijaciju proinflamatornih pomoćničkih (Th) 17 ćelija, dok istovremeno promoviše stvaranje i funkciju regulatornih T-ćelija (Treg), što je ključni korak u održavanju imunološke homeostaze. Acetat i propionat poboljšavaju formiranje Th17 ćelija i proširuju populacije Th1 ćelija putem signalnih puteva IL-12, što je neophodno za odbranu od patogena i inflamatornog odgovora (15,16). Kratkolančane masne kiseline mogu poboljšati funkciju Treg, delujući na citokinski balans koji utiče na njihovu diferencijaciju, kao i na ekspresiju FOXP3, transkripcionog faktora koji određuje njihov fenotip (13,17).

Mikrobiota creva proizvodi različite neurotransmitere, kao što su serotonin, dopamin, norepinefrin, histamin i gama aminobuterna kiselina (GABA) ili deluje indirektno putem stimulacije enteroendokrinih ćelija u crevnom epitelu. Ovi procesi se mogu odvijati pod dejstvom SCFA. Neurotransmiteri mogu da imaju lokalne efekte tako što stimulišu vagusni nerv ili peristaltiku creva, ali mogu proći i kroz oslabljenu crevnu barijeru i KMB i da deluju direktno na mozak (18).

Indoli

Indoli, derivati nastali razgradnjom triptofana od strane crevne mikrobiote, takođe imaju uticaj na razvoj fetalnog mozga i imunskih ćelija. Mogu da smanje neuroinflamaciju, utiču na sprovođenje nervnih signala i očuvanje integriteta crevne barijere i KMB. Deluju na imunski sistem putem arilhidrokarbonskog receptora (AHR), koji se nalazi na mnogim imunskim ćelijama. Kada se indoli vežu za AHR, utiču na transkripciju gena koja reguliše imunsku homeostazu, funkciju crevne barijere i procese detoksikacije. Kroz AHR signalizaciju indoli utiču na diferencijaciju imunskih ćelija (19). Podstiču ekspanziju Treg, dok istovremeno ograničavaju razvoj Th17 ćelija i inflamaciju (17). Indoli takođe mogu uticati na urođene limfoidne ćelije (engl. *innate lymphoid cells* - ILC) 3 i stimulisati proizvodnju IL-22, citokina koji jača epitelne barijere i time sprečava prodor mikroorganizama kroz sluznice. Pored toga što pokreću diferencijaciju imunskih ćelija, indoli moduliraju oslobađanje citokina od strane makrofaga i dendritskih ćelija (20). Određeni derivati indola na različite načine utiču na imunске ćelije. Indol-3-propionska kiselina povećava broj Treg ćelija i smanjuje broj Th17 ćelija, doprinoseći

imunskoj i crevnoj homeostazi (17,21). Indol-3-aldehid, koji proizvode laktobacili iz dijetetskog triptofana, indukuje proizvodnju IL-22, a suzbija ekspresiju proinflamatornih citokina (22). S druge strane, neki derivati mogu da ispolje toksične efekte, da doprinesu oksidativnom stresu i disregulaciji imunskog sistema. Ishod zavisi od specifičnog indola koji je uključen i njegove koncentracije, na šta utiče sastav crevne mikrobiote. Pored regulacije imunске homeostaze i zapaljenja, mogu uticati na razvoj fetalnog mozga (23).

Trimetilamin N-oksid

Trimetilamin N-oksid (TMAO) je metabolit razgradnje dijetetskih vlakana koji ima dvojako dejstvo. Podstiče zapaljenje aktiviranjem imunskih ćelija poput makrofaga i pokretanjem proinflamatornih puteva koji uključuju nuklearni faktor kappa B (NF- κ B) i NLRP3 inflamazom, doprinoseći bolestima poput ateroskleroze. Međutim, TMAO takođe može da poboljša odgovor imunskog sistema na određene vrste raka, povećavajući efikasnost imunoterapije i indukuje piroptozu u tumorskim ćelijama, što može aktivirati antitumorski imunski odgovor (24).

Sekundarne žučne kiseline

Sekundarne žučne kiseline su još jedna klasa metabolita mikrobiote sa biološkom aktivnošću koja može da reguliše fetalni imunski sistem. Primarne žučne kiseline podležu konjugaciji koja nastale sekundarne žučne kiseline čini rastvorljivijim. U digestivnom traktu sekundarne žučne kiseline podležu nizu hemijskih modifikacija pod dejstvom enzima bakterija kao što su dekonjugacija, dehidrosilacija, oksidacija, hidrosilacija, sulfacija i amidacija. Obim i vrsta ovih modifikacija zavise od prisustva odgovarajućih bakterijskih enzima, tj. od zastupljenosti vrsta koje ih poseduju. Novonastala klasa jedinjenja ostvaruje dejstvo na ćelije putem receptora za žučne soli. Pored ćelija jetre, bubrega i nadbubrežne žlezde ovi receptori se nalaze na monocitima, makrofagima, dendritskim ćelijama, urođenoubilačkim (NK) ćelijama, T-ćelijama i crevnim epitelnim ćelijama. Na mišjem modelu je pokazano da sekundarne žučne kiseline utiču na nastanak Treg, zadužene za uspostavljanje mehanizama tolerancije. Treg koje nastaju u timusu ispoljavaju transkripcioni faktor FOXP3 i sprečavaju pojavu autoimunosti, a Treg indukovane na periferiji (pTreg) ćelije utiču na uspostavljanje tolerancije na mikrobiotu i antigene hrane. Pored FOXP3, subpopulacija pTreg koja ispoljava transkripcioni faktor ROR γ t ima izraženija supresivna dejstva, a zavisi od dejstva određenih sekundarnih žučnih kiselina. Prisustvo ROR γ t je odlika i Th17 ćelija, koje sa Treg imaju recipročan odnos. Pojedine sekundarne žučne kiseline deluju direktno na ROR γ t i sprečavaju diferencijaciju naivnih T-limfocita u Th17 ćelije (21,25). Pored direktnog dejstva na Treg Th17, sekundarne žučne kiseline mogu da deluju na uspostavljanje tolerancije i indirektno, indukcijom tolerogenih dendritskih ćelija. Takođe, deluju i na nastanak ILC3 i njihovu produkciju IL-22, citokina sa ulogom u održavanju crevne barijere (25).

Pored metabolita, interesantno je da majčine crevne bakterije oslobađaju ekstracelularne vezikule (EV) koje mogu doći do fetusa, potencijalno noseći bakterijske komponente ili signalne molekule (26). Najčešće identifikovani rodovi bakterija, zajednički za poreklo EV iz amnionske tečnosti i fecesa, pripadali su filumima Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria i Actinomycetota. Proteini bakterija koje sadrže EV u amnionskoj tečnosti učestvuju u biološkim (ćelijski i metabolički procesi, lokalizacija, odgovor na stimuluse i biološka regulacija) i molekularnim funkcijama (vezivanje, katalitička aktivnost, aktivnost strukturnih molekula i aktivnost transportera).

Crevna mikrobiota aktivacijom imunskih signalnih puteva može da utiče i na mozak. Bakterije koje sadrže lipopolisaharid (LPS) mogu izazvati inflamatornu kaskadu angažovanjem TLR4, preko NF- κ B, sa oslobađanjem proinflamatornih citokina kao što su TNF, IL-1 β i IL-6, koji mogu direktno da utiču na mozak slabljenjem krvno-moždane barijere. Ovaj inflamatorni proces oštećuje oligodendrocite, ključne za rani razvoj mozga (18).

Brojne promene imunskog sistema kod životinja koje se gaje u sterilnim uslovima ilustruju šta za naš imunski sistem znači prisustvo mikrobiote (27). Histološka istraživanja su pokazala da crevna sluzokoža kod životinja ima usporenu proliferaciju i obnavljanje epitelnih ćelija, naročito u području Pejerovih ploča. Epitelne ćelije izgledaju ujednačenije, sa dužim mikroresicama. U cekumu ima više peharastih ćelija, ali su niži nivoi rezistinu sličnog molekula β (RELM β). Ovaj molekul odbrani od nekih bakterija i parazita doprinosi indukcijom produkcije mucina u debelom crevu. Sastav sluzi je izmenjen. Crevni epitel se razvija sporije, ima izmenjen odnos sluzi i peharastih ćelija i pokazuje strukturne razlike u poređenju sa kolonizovanim životinjama. Što se tiče imunskog odgovora na crevnoj mukozi, nađeni su smanjen broj plazma ćelija i niži nivoi imunoglobulina A (IgA) u tankom crevu. Broj intraepitelnih limfocita je smanjen, manje su citotoksični, iako repertoar CD8⁺ T-limfocita može da bude i veći u odnosu na konvencionalno gajene životinje. Makrofagi pokazuju snižene markere aktivacije, a epitelne ćelije manje molekula II klase glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC). Hemijskih medijatora kao što su azot-oksidi i histamin je takođe manje, ali je više serotonina. Pejerove ploče su manje, a mezenterijalni limfni čvorovi smanjene veličine, sa manje ćelija i bez germinativnih centara. Lokalni crevni imunitet je slabiji, sa manje imunskih ćelija, nižim IgA i izmenjenom imunskom signalizacijom, a sekundarno limfno tkivo creva bez mikrobne kolonizacije ostaje nerazvijeno. Postoje i sistemski ispadi u imunskom odgovoru. Manje je germinativnih centara i plazma ćelija. Nivoi IgG i IgA su generalno niski, iako IgM može biti uobičajene koncentracije ili blago snižen. Na neke antigene je slabija produkcija antitela, dok je na druge uobičajena ili pojačana. Kao posledica ove distorzije imunskog odgovora uočava se povećana osetljivost na različite patogene, kao što su bakterije iz rodova *Shigella*, *Listeria*, *Bacillus* i virus *Coxsackie B*. Slabija je sposobnost kontrole intracelularnih patogena poput lajšmanije. S druge strane,

imunski odgovor na određene mikroorganizme, kao što su *Plasmodium*, *Candida* i *Serratia*, ostaje gotovo neizmenjen. Virusne infekcije često izazivaju jednak ili nešto veći interferonski odgovor (27). Miševi gajeni u uslovima bez mikroba imaju izrazito visoke nivoe IgE, a pokazano je da je za fiziološke nivoe IgE neophodno prisustvo raznolike mikrobiote (28).

Iako se mnoge od ovih promena mogu oporaviti nakon mikrobne kolonizacije, izgleda da postoje vremenski definisani periodi kada je prisustvo mikrobiote neophodno za normalno funkcionisanje imunskog sistema, ali i organizma u celini. To je pokazano u modelu tranzijentne kolonizacije trudnih ženki miševa, gajenih u sterilnim uslovima. Kada se životinje gajene u sterilnim uslovima tokom trudnoće izlože mikrobioti, kod njihovog potomstva se povećava broj urođenih limfoidnih ćelija (ILC) tipa 3 i monocita/makrofaga u lamini proprii creva. Kolonizacija u definisanom periodu samo tokom gestacije, pri čemu su mišice pre i posle bile bez prisustva mikroba, dovela je do porasta broja ILC3 i F4/80⁺ CD11c⁺ mononuklearnih ćelija kod mladunaca. Prolazna kolonizacija majke je dovela do povećane ekspresije gena koji kodiraju antibakterijske peptide epitelnih ćelija i promenjenog metabolizama mikrobnih molekula u odnosu na mladunce koji su neprekidno gajeni u sterilnim uslovima. Neki od ovih efekata zavisili su od majčinih antitela koja potencijalno vezuju mikrobne molekule i prenose ih fetusu tokom trudnoće i putem mleka nakon rađanja. Mladunci rođeni od majki prolazno kolonizovanih u trudnoći bolje su kontrolisali inflamatorni odgovor na mikrobne molekule i prodor crevnih mikroba. Dakle, pokazano je da majčina mikrobiota oblikuje imunski sistem potomaka, i to već *in utero*, delovanjem molekula mikroba koji su dospevaju preko placente (29).

Mikrobiom žene pre i tokom trudnoće

Sastav mikrobioma pre trudnoće takođe ima značajan uticaj na plodnost i ishode trudnoće. Kod zdravih žena mikrobiom varira u zavisnosti od genetike, etničke pripadnosti, starosti, načina života i ishrane. Industrijalizovane populacije, zbog upotrebe antibiotika, lekova, ultraprerađene hrane i sedentarnog načina života imaju smanjenu raznolikost mikrobiote, sa većom zastupljenošću rodova *Bacteroides*, *Ruminococcus* i *Blautia*, a manjom *Prevotella*, što se povezuje sa gojaznošću i tipom 2 dijabetesa. Oralni i vaginalni mikrobiom takođe variraju među populacijama. Evropljani imaju više *Firmicutes* u usnoj duplji nego Afrikanci, dok belkinje češće imaju vaginalni mikrobiom kojim dominira *Lactobacillus*, a crnkinje veću raznolikost, sa vrstama kao što su *Gardnerella vaginalis* i *Atopobium vaginae*. Indeks telesne mase majke pre trudnoće je značajno povezan sa razvojem fetusa i odojčadi, pri čemu majke sa prekomernom težinom i gojaznošću češće prenose bakterije i metabolite koji predisponiraju potomstvo ka gojaznosti i metaboličkim poremećajima. Kod njihove novorođenčadi uočava se smanjena količina *Firmicutes* (npr. *Ruminococcus*, *Blautia*), a povećana *Oscillibacter* i

Clostridiales. Pored toga, zabeležene su i razlike u prisustvu *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* i *Parabacteroides*, što utiče na metabolizam i rizik od bolesti (30).

Tokom trudnoće mikrobiom majke prolazi značajne promene. Raznolikost mikrobioma usne duplje se povećava u ranoj trudnoći, sa porastom vrsta kao što su *Porphyromonas gingivalis* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, dok se vrste roda *Candida* češće javljaju u srednjoj i kasnoj trudnoći. Suprotno tome, raznolikost u crevima i vagini opada. U crevima dolazi do smanjenja bakterija koje proizvode butirat (*Faecalibacterium*), a povećanja broja bakterija filuma Proteobacteria i Bifidobacteria. U trećem tromesečju raste zastupljenost bakterija iz familije *Enterobacteriaceae* i roda *Streptococcus*, potencijalno prenetih na novorođenče. Transplantacija fekalnog mikrobioma trudnica u miševe pokazala je da mikrobiom iz trećeg tromesečja može izazvati veću insulinsku rezistenciju i povećanje telesne težine, što ukazuje na njegovu važnu ulogu u regulaciji metabolizma tokom trudnoće. Za razliku od crevnog mikrobioma, vaginalni mikrobiom trudnica pokazuje konvergenciju među populacijama, sa dominacijom roda *Lactobacillus* i smanjenom raznolikošću. Ova dominacija obezbeđuje nisku vrednost pH i zaštitu od patogenih bakterija, dok manji udeo *Lactobacillus* korelira sa nepovoljnim ishodima trudnoće, uključujući pobačaj i prevremeni porođaj (30).

Kolonizacija novorođenčeta mikrobiotom

Na interakcije mikrobioma majke i potomstva utiču brojni činioci: način prenosa; faza gestacije, sa različitim uticajima pre, tokom i nakon trudnoće; karakteristike populacije kojoj pripadaju majka i potomstvo - industrijalizovana, zemljoradnička, lovačka; stanja majke, kao što su gojaznost i bolesti ili fizička aktivnost; deo tela, odnosno koža i različite sluznice; gestacijska starost na rođenju; način porođaja – vaginalni ili carski rez; i način hranjenja novorođenčeta koji podrazumeva dojenje, davanje mlečne formule ili mleka dobijenog izmuzanjem (30).

Iako postoje studije koje razmatraju mogućnost kolonizacije *in utero*, preovladavaju dokazi koji govore u prilog tome da se kolonizacija počinje prilikom porođaja. Što se tiče načina prenosa, vertikalna transmisija podrazumeva prenos mikrobioma majke na potomstvo, a horizontalna putem kontakta sa okolinom (10). Put porođaja je jedan od faktora koji diktira sastav i zastupljenost vrsta mikrobiote novorođenčeta. Tokom vaginalnog porođaja mikrobi se prenose iz majčine vaginalne i fekalne zajednice u usnu, gastrointestinalnu i kožnu zajednicu deteta. Tokom carskog reza kožni mikrobi se prenose sa kože majke i zdravstvenog osoblja na novorođenče. Oralna mukozna, konjunktivna i koža novorođenčeta rođenog vaginalnim putem odlikovaće se visokom zastupljenošću laktobacila u odnosu na decu rođenu carskim rezom, koji će se kolonizovati streptokokama kože majke. Majka prenosi mikrobe i njihove metabolite na dete putem dojenja u usta, creva ili kožu odojčeta. Majčino mleko sadrži mikrobiotu koja se vrlo razlikuje od mikroorganizama koji kolonizuju

digestivni trakt novorođenčeta hranjenog veštačkim mlečnim formulama. Kod novorođenčadi koja su isključivo dojena veća je zastupljenost rodova *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, dok su kod novorođenčadi hranjene mlečnom formulom bile zastupljenije bakterije iz familije Ruminococcaceae (31). Dojenje je dovodilo do manje zastupljenosti rodova *Streptococcus* i *Enterococcus* (32). Razlika u prenosu mikroba se dešava čak i ukoliko se novorođenče hrani izmuženim mlekom jer prisustvo određenih vrsta izostane u tom načinu hranjenja u odnosu na direktan prenos dojenjem (33). Jedan od vidova horizontalne transmisije koji utiče na raznovrsnost mikrobioma je prelazak mikroba sa pasa kao kućnih ljubimaca, pri čemu su zapaženi različiti efekti u zavisnosti od tipa ishrane novorođenčeta (34).

Interakcije između mikrobiote i imunskog sistema u homeostazi

Kompartmentalizacija crevne mikrobiote od strane domaćina

U crevima se uspostavlja imunološka tolerancija na ogroman broj komensala čiji se sastav neprekidno menja, a istovremeno održava i imunski odgovor protiv patogena ili prodora komensala u sterilno telesno okruženje. U zdravom stanju, imunski odgovor na crevnu mikrobiotu strogo je ograničen na površinu sluzokože. Za postizanje ovog razdvajanja koriste se mnogi mehanizmi. Gusti sloj mukusa odvaja crevni epitel od rezidentnih mikroorganizama. Mikroorganizmi se normalno nalaze u spoljašnjem sloju mukusa i ne prodiru u dublji sloj, bliže ćelijama, u kome su antimikrobni peptidi. Ova mukozna barijera ne predstavlja samo mehanički štitić već deluje i kao indukujući tolerogeni fenotip dendritskih ćelija creva sa antiinflamatornim dejstvom na prisustvo antigena mikrobiote. Samo jedan sloj epitelnih ćelija odvaja lumen creva od submukoznog tkiva. Tesni spojevi su kritična struktura u ograničavanju propustljivosti epitela. Metaboliti mikroba podstiču jačanje epitelnih barijera učvršćivanjem tesnih veza i podsticanjem sinteze mucina, kao i antimikrobnih peptida. Pored toga, sekretorna IgA antitela, čiju sintezu opet indukuje mikrobiota, učestvuju u održavanju funkcije barijere. Dendritske ćelije creva pružaju nastavke između enterocita, uzorkuju crevne antigene i usmeravaju B-limfocite ka sintezi IgA klase antitela (35).

Interakcije urođenog imunskog sistema i mikrobiote

Mikrobiota i urođena imunost uspostavljaju intenzivnu dvosmernu komunikaciju. Prva linija odbrane su antimikrobni peptidi, kao što su defenzini i katelicidini. Mahom ih proizvode Panetove ćelije crevnog epitela. O značaju ovih molekula govori činjenica da bez njih eksperimentalne životinje razvijaju sepsu usled translokacije bakterija, često sa fatalnim ishodom (36).

Urođene imunске ćelije identifikuju patogene, ali i komensale receptorima za prepoznavanje molekulskih obrazaca (engl. *pattern recognition receptors* - PRR), što je

preduslov za njihovu aktivaciju. Pokazano je da odsustvo pojedinih receptora može da dovede do disbioze sa predominacijom patogenih mikroorganizama kod eksperimentalnih miševa. Promene u funkcionisanju PRR i nishodnih signalnih kaskada postoje kod osoba sa inflamatornom bolešću creva (37). Monociti i makrofagi su ključne ćelije u kontroli odgovora na komensale. Imaju sposobnost da, u zavisnosti od toga koji konkretno metabolit ili građivna komponenta bakterija je prisutna, reaguju pro- ili antiinflamatorno (38). Na metabolite mikrobiote reaguju i ILC koje sekretuju IL-17 citokine (ILC3), slično Th17 ćelijama (38, 39). Kod osoba sa alergijama dominiraju ILC2, koje su pandan Th2 ćelijama, uz prisustvo eozinofila, pri čemu se za indukciju nastanka ILC2 smatraju odgovornim određene komensalne bakterije (40).

Interakcije adaptivnog imunskog sistema i mikrobiote

U odgovoru na komensale B-limfociti svakodnevno prave nekoliko grama IgA. Ova produkcija IgA se dešava kao T-zavisni, ali i T-nezavisni odgovor B-limfocita. Veza između crevnog IgA i mikrobiote je recipročna jer raznolikost repertoara IgA doprinosi održavanju raznog i uravnoteženog mikrobioma, što olakšava ekspanziju FOXP3⁺ Treg, a one opet podstiču produkciju IgA (35). Mikrobiota utiče i na raznolikost repertoara Treg, kao i na njihovu funkcionalnost (41). Kao što je bilo reči, za toleranciju u digestivnom traktu je odgovorna populacija Treg koja, pored FOXP3, ispoljava i ROR γ t, transkripcioni faktor karakterističan za Th17 ćelije. Nedavno je identifikovana posebna populacija dendritskih ćelija koja indukuje njihovu diferencijaciju, nazvana Tetis ćelije (42). Interesantno je da tolerogena svojstva Tetis ćelija zavise od ekspresije ROR γ t. Ukoliko indukcija ROR γ t⁺ Treg omane, nastaju Th17, ćelije sa proinflamatornim svojstvima, zadužene za odbranu od patogenih crevnih bakterija. Treg nastaju pod dejstvom strukturnih molekula bakterija, kao što su polisaharid A bakterije *Bacteroides fragilis* (43), polisaharidi koji sadrže manan / β -1,6-glukan komensalskih gljiva (44) i polisaharidi koji sadrže β -glukan/galaktan soja PRI1 *Bifidobacterium bifidum* (45). Zajedničko za ove polisaharide sa tolerogenim svojstvima je da su ligandi za TLR2. Pored građivnih elemenata, mikrobiota deluje na uspostavljanje tolerancije putem metabolita, kao što su SCFA, naročito butirata, koji epigenetskim mehanizmima dele na ekspresiju FOXP3, o čemu je prethodno bilo reči.

Neki komensali, segmentirane filamentozne bakterije, indukuju polarizaciju naivnih T-limfocita u Th17 populaciju, kao što biva u prisustvu patogenih bakterija (46). Nastanak Th17 pod dejstvom komensala je fiziološki proces. Kod životinja koje rastu u sterilnim uslovima Th17 ćelije u lamini proprij creva nedostaju. Interesantno je da komensali indukuju nastanak Th17 ćelija, ali se one razlikuju od Th17 ćelija koje su indukovali patogeni (47). Međutim, Th17 populacija ima i patogenetsku ulogu i učestvuje u brojnim zapaljenjskim stanjima i razvoju autoimunosti (48).

Mikrobiota utiče na polarizaciju CD4⁺ T-ćelija u smeru Th17 i Treg ćelija, ali i Th1 i Th2 (49). Balans u polarizaciji pomoćničkih T-limfocita koji mikrobiota uspostavlja neophodan je kako bi se izbegla sinteza IgE u mukozu, ukoliko preovlada Th2 odgovor, što je predisponirajući faktor za alergijske reakcije. Iako detalji o ključnom trenutku i dinamici kolonizacije kod ljudi nisu poznati, smatra se da postoji vremenski period u kojem uticaj na mikrobiotu, kao što je primena antibiotika, može da ima dalekosežni uticaj na homeostazu imunskog sistema i da predisponira organizam za infektivne i inflamatorne bolesti. Mikrobiota učestvuje u regulaciji aktivnosti citotoksičnih T-limfocita: u odsustvu mikrobiote u eksperimentalnom modelu aktivirane CD8⁺ T-ćelije se ne razvijaju u memorijske (50). Nastanak memorijskih CD8⁺ T-limfocita je zavisio od prisustva SCFA, tj. butirata.

Mikrobiota deluje i na invarijantne NKT-ćelije, angažujući T-ćelijske receptore (TCR), kao i nezavisno od prepoznavanja antigena, putem indukcije citokina (51, 52). Iako mikrobiota nije neophodna za nastanak memorijskog fenotipa ovih ćelija, ona utiče na njihovu funkciju i distribuciju subpopulacija. S druge strane, NKT ćelije utiču na sastav mikrobiote, što je u eksperimentalnom modelu dovelo do veće zastupljenosti patogenih bakterija. Slično delovanju na NKT ćelije, mikrobiota takođe deluje na invarijantne T-ćelije asociirane sa mukozama (engl. *mucosal-associated invariant T cells* - MAIT). Neophodno je prisustvo mikroba da bi MAIT ćelije sazrele, a one, kao i NKT ćelije, utiču na sastav mikrobiote (52).

Uticaj sredinskih faktora na mikrobiotu

Mikrobiota je vrlo podložna uticajima sredine, daleko više nego što njen sastav diktira genetska osnova domaćina. Najšire uzevši, smatra se makroekološki faktori, u koje spadaju toksikološko i hemijsko okruženje, građevine u kojima živimo i socioekonomsko okruženje, kao i individualni mikroekološki faktori, poput konzumiranja duvana, alkohola i različitih tipova ishrane, mogu da imaju štetane uticaje na mikrobiotu (53).

Primena antibiotika ekstremno menja sastav i funkciju crevne mikrobiote. U studijama je pokazana povezanost davanja antibiotika u detinjstvu sa imunski posredovanim bolestima, kao što su alergije i inflamatorna bolest creva (54). Disbioza usled primene antibiotika menja funkcionisanje imunskih ćelija i, dodatno, omogućava prekomerno umnožavanje crevnih gljivica, što podstiče nastanak M2 makrofaga i alergijsku hiperreaktivnost u plućima (55, 56). Naročito nepovoljnim se smatra dejstvo antibiotika u ranom periodu života.

Očekivano, naša ishrana značajno utiče na mikrobiotu (57). Nepovoljnim se smatra zapadnjački tip ishrane koji obiluje zasićenim masnim kiselinama dugog lanca. One podstiču lučenje žučnih kiselina čiji metaboliti pogoduju rastu određenih patogena. Modifikovanje ishrane u pogledu izbora namirnica, ali i satnice, moguć je način intervencije sa ciljem delovanja na mikrobiotu. Vrsta hrane i povećan kalorijski unos dovode do gojaznosti, međutim,

sve je više dokaza da sastav mikrobiote može značajno da doprinese razvoju gojaznosti. Još 2013. godine je pokazano da fekalna transplantacija mikrobiote (FTM) gojaznog jednojajčanog blizanca u miševu gajene u sterilnim uslovima dovodi do gojaznosti ovih miševa. Nasuprot tome, kada je donor bio mršav bliznac miševi se nisu gojili, pri čemu su bili genetski identični miševima koji su se nakon FTM ugojili, imali istu ishranu sa niskim nivoom masti i visokim nivoom vlakana i isti nivo fizičke aktivnosti (58). Jedan od mogućih mehanizama koji objašnjava uticaj određenih sojeva na indukciju gojaznosti je uticaj konkretnih sojeva na apsorpciju masti. Korisne bakterije iz roda *Clostridium* su sprečavale nastanak gojaznosti u mišjem modelu snižavanjem ekspresije CD36, molekula potrebnog za apsorpciju masti (59). Ustanovljeno je da poremećena imunska kontrola mikrobiote putem produkcije IgA protiv bakterija iz roda *Clostridium* dovodi do metaboličkog poremećaja u ovom modelu, gde je razvoj Th ćelija koje B-limfocite indukuju u sintezi IgA bio poremećen usled defekta u signalnim putevima za prepoznavanje molekularskih obrazaca (59).

Mnogi sastojci duvanskog dima, pored direktnog toksičnog efekta, utiču i na mikrobiotu usne duplje, pluća i creva (60). Pušenje je etiološki faktor mnogih bolesti sa kojima se disbioza dovodi u vezu (61).

Fizička aktivnost utiče na sastav mikrobiote nezavisno od ishrane, povećavajući njen diverzitet. Smatra se da povoljne efekte na organizam ostvaruje povećanjem SCFA. Međutim, ukoliko je vežbanje visokog intenziteta, efekti su niži (62). Vežbanje doprinosi boljoj odbrani od tumora, ali najnoviji rezultati na eksperimentalnom modelu mišjeg melanoma ukazuju na to da za ovaj efekat vežbanja mikrobiota ima ključnu ulogu, tj. predstavlja potreban i dovoljan uslov za protektivno dejstvo. Mehanizam protektivnog efekta se objašnjava time što mikrobiota, usled vežbanja, oslobađa metabolite koji stimulišu antitumorske efekte CD8⁺ T-limfocita. Štaviše, vežbanje je popravilo i odgovor na imunoterapiju u ovom modelu mišjeg melanoma koji je rezistentan na ovaj vid lečenja (63).

Disregulacija interakcije mikrobiom-imunski sistem u bolestima i mogućnosti intervencije

Disbioza se povezuje sa imunski posredovanim bolestima, kao što su inflamatorna bolest creva, reumatoidni artritis, kardiovaskularne i metaboličke bolesti i kancer. Smatra se da u inflamatornoj bolesti creva poremećaj mikrobiote igra centralnu ulogu (3). Diverzitet bakterija je smanjen i postoji disproporcija u pogledu dominantnih rodova u odnosu na zdrave osobe, smanjen je broj bakterija roda *Lactobacillus* u odnosu na *Enterobacteriaceae*. Metabolički profil mikrobiote se menja, a funkcija barijere se narušava, pa saprofiti dospevaju ispod površine mukusa. To pokreće imunski odgovor koji se manifestuje kao zapaljenje. Saznanja o uticaju pojedinih komensala i produkata njihovog metabolizma na klinički tok bolesti omogućila bi novi terapijski pristup.

Do sada je najviše saznanja o ulozi crevne mikrobiote, naročito bakterija, u bolestima creva. Međutim, sve više se saznaje o povezanosti disbioze i imunski posredovanih bolesti van digestivnog trakta. Crevna disbioza se dovodi u vezu sa bolestima centralnog nervnog sistema (CNS), kao što je multipla skleroza (3), ali i drugim inflamatornim i neurodegenerativnim bolestima CNS (npr. Alchajmerova bolest, Parkinsonova bolest) (5) i psihijatrijskim bolestima (7). Mikrobiota drugih niša takođe ima uticaj na nastanak oštećenja tkiva - komensali kože u psorijazi (64), a sluznice disajnih puteva u respiratornim bolestima (65). Mikrobiota se razlikuje među pacijentima sa različitim protokolima lečenja istog tipa kancera. Posebno je intrigantan podatak da su rana klinička ispitivanja pokazala izvestan uspeh u lečenju metastatske bolesti refraktorne na anti-PD-1 terapiju primenom fekalne transplantacije – nakon „usmeravanja“ mikrobiote bliže zdravim osobama kod dela pacijenata se desio povoljan terapijski odgovor na anti-PD-1 (66). I kod osoba sa reumatoidnim artritisom zastupljeniji su pojedini rodovi bakterija (crevne mikrobiote) u odnosu na zdrave osobe. Njihovo prisustvo stimuliše Th17 odgovor koji doprinosi oštećenju zglobova (3, 4).

Izazovi proučavanja mikrobiote su brojni. Ispitivanje mikrobioma u širokom obimu zahteva dosta resursa za sekvenciranje i bioinformatičku analizu. Izolacija i kultivacija pojedinačnih sojeva radi daljeg ispitivanja takođe su tehnički zahtevne, skupe, a kultivacija često nije ni moguća. Kao i u mnogim studijama, i u ovom radu se dominantno govori o bakterijskom mikrobiomu, a mnogo manje znamo o prenosu i uticaju ostalih članova mikrobiote. Uz bakterije prelaze i bakteriofagi, ali se prenose i humani nepatogeni virusi, eukariote, arheje, zatim genetski elementi, kao što su plazmidi, pa čak i geni, npr. za rezistenciju na antibiotike (67). Eksperimentalni modeli na životinjama imaju svoja ograničenja: mikrobiota miša nije identična humano, inokulacija pojedinačnim humanim sojevima nije uvek uspešna. S druge strane, eksperimentalni dizajn najčešće podrazumeva inokulaciju jednog soja ili mešavine malog broja sojeva kako bi se definisala uzročno-posledična veza, ali se time isključuje složenost sistema. Dodatno, neki metaboliti i proteini su produkti mikroba i domaćina, pa je za ispitivanje doprinosa mikrobiote potrebna posebna metodologija, primenjiva samo u studijama na životinjama. Jedan od pristupa je korišćenje supstrata sa radioaktivnim izotopom (dijetetska vlakna ili proteini obeleženi sa ¹³C ili ¹⁵N) i poređenje konvencionalno gajenih miševa sa miševima gajenim u sterilnim uslovima. Drugi pristup podrazumeva obeležavanje samih bakterija izotopima pre unošenja u organizam, sa sledstvenim uzorkovanjem tkiva radi detekcije signala (10).

Intervencije kojima bi se delovanjem na mikrobiotu lečili pacijenti su veliki i primamljiv izazov (68). Potrebno je daleko više razumevanja kompleksnih odnosa mikrobiote na bazičnom i kliničkom nivou kako bi se precizno definisali protokoli korisni za pacijente. Mogućnost koja je do sada oprobana u kliničkoj praksi je fekalna transplantacija. Vrlo impresivni rezultati ovom metodom postignuti su u terapiji kancera (66), pri čemu je pokazana ključna

uloga mikrobiote (63). Promena načina ishrane spada u vrlo izvodljivu strategiju. Probiotici se široko primenjuju, uglavnom uz vrlo nejasnu ideju o učinku i eventualnoj koristi. Oni se koriste kao pomoćna lekovita sredstva, što suštinski znači da nije neophodno da se dokaže klinička korist već samo da se isključi potencijalna škodljivost, da bi mogli da se nađu na tržištu. Imajući u vidu moguće dugoročne efekte promene mikrobiote, neophodna su vrlo opsežna ispitivanja sa brojnim kontrolama kako bi se definisala njihova optimalna primena. S obzirom na to da mikrobiota svojim metabolitima može da reguliše brojne procese domaćina, postoji interes da se ispita i mogućnost primene metabolita, postbiotika, koji su hemijska jedinjenja male veličine, pogodna za proizvodnju (68).

Zaključak

Iako je kompleksnost odnosa imunskog sistema i mikrobiote takva da je vrlo teško definisati sve moguće interakcije, dalji razvoj tehnika sekvenciranja i metaboličkog profilisanja nesumnjivo će omogućiti nove proboje u ovoj oblasti. S obzirom na to da su dosadašnja istraživanja mikrobiote bila uglavnom usmerena na digestivni trakt, dominantno bakterije, potrebno je proširiti saznanja o drugim članovima mikrobiote i o drugim nišama organizma, kao što su koža ili respiratorni trakt. Imajući u vidu da sada znamo da se efekti čak i pojedinih sojeva iste vrste bakterija ili gljivica mogu drastično razlikovati, za adekvatnu terapijsku intervenciju neophodno je identifikovati baš one članove mikrobne zajednice koji posreduju u protektivnim fenomenima. Jasno je da istraživanja mikrobiote predstavljaju veliki izazov, ali saznanja o mikrobioti potencijalno imaju dalekosežan uticaj. Perspektiva da se relativno jednostavnim metodama, kao što su intervencije u ishrani, vežbanje, davanje metabolita mikroorganizama ili FTM, leče za sada neizlečive i teške bolesti, produži život i unapredi kvalitet života vrlo je atraktivna i realistična.

Literatura

- Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016; 352(6285):539-44.
- Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019; 569(7758):641-8.
- Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(5):321-35.
- Maeda Y, Takeda K. Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med*. 2019; 51(12):1-6.
- Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9(1):37.
- Perler BK, Friedman ES, Wu GD. 2023. The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health. *Annu Rev Physiol*. 2023; 85:449-68.
- Hashimoto K. 2023. Emerging role of the host microbiome in neuropsychiatric disorders: overview and future directions. *Mol Psychiatry*. 2023; 28(9):3625-37.
- Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015; 348(6230):80-6.
- Ganal-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science*. 2020; 368(6491):604-7.
- Rakoff-Nahoum S, Debelius J, Valles-Colomer M, Noordzij HT, Esteban-Torres M, Zhernakova A, et al. A reconceptualized framework for human microbiome transmission in early life. *Nat Commun*. 2025; 16(1):7546.
- Tsukuda N, Yahagi K, Hara T, Watanabe Y, Matsumoto H, Mori H, et al. Key bacterial taxa and metabolic pathways affecting gut short-chain fatty acid profiles in early life. *ISME J*. 2021; 15(9):2574-90.
- Aburto MR, Cryan JF. Gastrointestinal and brain barriers: unlocking gates of communication across the microbiota-gut-brain axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024; 21(4):222-47.
- Manohar K, Mesfin FM, Liu J, Shelley WC, Brokaw JP, Markel TA. Gut-Brain cross talk: The pathogenesis of neurodevelopmental impairment in necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr*. 2023; 11:1104682.
- Gars A, Ronczkowski NM, Chassaing B, Castillo-Ruiz A, Forger NG. First Encounters: Effects of the Microbiota on Neonatal Brain Development. *Front Cell Neurosci*. 2021; 15:682505.
- Porbahaie M, Hummel A, Saouadogo H, Coelho RML, Savelkoul HFJ, Teodorowicz M, et al. Short-chain fatty acids inhibit the activation of T lymphocytes and myeloid cells and induce innate immune tolerance. *Benef Microbes*. 2023; 14(4):401-19.
- Kim CH, Park J, Kim M. 2014. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw*. 2014; 14(6):277-88.
- Sharma A, Sharma G, Im SH. 2025. Gut microbiota in regulatory T cell generation and function: mechanisms and health implications. *Gut Microbes*. 2025; 17(1):2516702.
- Frerichs NM, de Meij TGJ, Niemarkt HJ. Microbiome and its impact on fetal and neonatal brain development: current opinion in pediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2024; 7(3):297-303.
- Shinde R, McGaha TL. The Aryl Hydrocarbon Receptor: Connecting Immunity to the Microenvironment. *Trends Immunol*. 2018; 39(12):1005-20.
- Cervantes-Barragan L, Colonna M. AHR signaling in the development and function of intestinal immune cells and beyond. *Semin Immunopathol*. 2018; 40(4):371-7.
- Calvo-Barreiro L, Zhang L, Abdel-Rahman SA, Naik SP, Gabr M. Gut Microbial-Derived Metabolites as Immune Modulators of T Helper 17 and Regulatory T Cells. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2):1806.
- Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013; 39(2):372-85.
- Gupta SK, Vyavahare S, Duchesne Blanes IL, Berger F, Isales C, Fulzele S. Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease. *Exp Gerontol*. 2023; 183:112319.
- Caradonna E, Abate F, Schiano E, Paparella F, Ferrara F, Vanoli E, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) as a Rising-Star Metabolite: Implications for Human Health. *Metabolites*. 2025; 15(4):220.
- Lee MH, Nuccio S-P, Mohanty I, Hagey LR, Dorrestein PC, Chu H, et al. How bile acids and the microbiota interact to shape host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2024; 24(11):798-809.
- Kaisanlahti A, Turunen J, Byts N, Samoylenko A, Bart G, Virtanen N, et al. Maternal microbiota communicates with the fetus through microbiota-derived extracellular vesicles. *Microbiome*. 2023; 11(1):249.
- Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol*. 2007; 19(2):59-69.
- Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. 2013. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe*. 2013; 14(5):559-70.
- Gomez de Agüero M, Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota

- drives early postnatal innate immune development. *Science*. 2016; 351(6279):1296-1302.
30. Xiao L, Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut*. 2023; 72(4):772-86.
31. Odiase E, Frank DN, Young BE, Robertson CE, Kofonow JM, Davis KN, et al. The Gut Microbiota Differ in Exclusively Breastfed and Formula-Fed United States Infants and are Associated with Growth Status. *J Nutr*. 2023; 153(9):2612-21.
32. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep*. 2020; 10(1):15792.
33. Fehr K, Moossavi S, Sbihi H, Boutin RCT, Bode L, Robertson B, et al. Breastmilk Feeding Practices Are Associated with the Co-Occurrence of Bacteria in Mothers' Milk and the Infant Gut: the CHILd Cohort Study. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(2):285-97.e4.
34. Tun HM, Konya T, Takaro TK, Brook JR, Chari R, Field CJ, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome*. 2017; 5(1):40.
35. Belkaid Y, Hand Timothy W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*. 2014; 157(1):121-41.
36. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020; 30(6):492-506.
37. Ayoub M, Chmouni YA, Damaa N, Eter A, Medawar H, Ghadie HE, et al. Genetic and immunological regulation of gut Microbiota: The Roles of TLRs, CLRs, and key proteins in microbial homeostasis and disease. *Gene*. 2025; 955:149469.
38. Jones J, García-Martínez KY, Lee Y-Y, Rhee M, Nath RR, Takahashi S, et al. Gut commensal microbiota drive tailored macrophage responses. *Cell Rep*. 2025; 44(8):116157.
39. Jarade A, Garcia Z, Marie S, Demera A, Prinz I, Bouso P, et al. Inflammation triggers ILC3 patrolling of the intestinal barrier. *Nat Immunol*. 2022; 23(9):1317-23.
40. Dahlgren MW, Molofsky AB. 2018. All along the watchtower: group 2 innate lymphoid cells in allergic responses. *Curr Opin Immunol*. 2018; 54:13-9.
41. Byun S, Lee J, Choi YH, Ko H, Lee C, Park JC, et al. Gut Microbiota Defines Functional Direction of Colonic Regulatory T Cells with Unique TCR Repertoires. *J Immunol*. 2024; 213(6):886-97.
42. Akagbosu B, Tayyebi Z, Shibu G, Paucar Iza YA, Deep D, Parisotto YF, et al. Novel antigen-presenting cell imparts Treg-dependent tolerance to gut microbiota. *Nature*. 2022; 610(7933):752-60.
43. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008; 453(7195):620-5.
44. Lee C, Verma R, Byun S, Jeun EJ, Kim GC, Lee S, et al. Structural specificities of cell surface β -glucan polysaccharides determine commensal yeast mediated immuno-modulatory activities. *Nat Commun*. 2021; 12(1):3611.
45. Speciale I, Verma R, Di Lorenzo F, Molinaro A, Im SH, De Castro C. *Bifidobacterium bifidum* presents on the cell surface a complex mixture of glucans and galactans with different immunological properties. *Carbohydr Polym*. 2019; 218:269-78.
46. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer 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(4):677-89.
47. Omenetti S, Bussi C, Metidji A, Iseppon A, Lee S, Tolaini M, et al. The Intestine Harbors Functionally Distinct Homeostatic Tissue-Resident and Inflammatory Th17 Cells. *Immunity*. 2019; 51(1):77-89.e6.
48. Park E, Ciofani M. Th17 cell pathogenicity in autoimmune disease. *Exp Mol Med*. 2025; 57(9):1913-27.
49. Heidari M, Maleki Vareki S, Yaghobi R, Karimi MH. Microbiota activation and regulation of adaptive immunity. *Front Immunol*. 2024; 15:1429436.
50. Bachem A, Makhoulouf C, Binger KJ, de Souza DP, Tull D, Hochheiser K, et al. Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8+ T Cells. *Immunity*. 2019; 51(2):285-97.e5.
51. Hapil FZ, Wingender G. The interaction between invariant Natural Killer T cells and the mucosal microbiota. *Immunology*. 2018; 155(2):164-75.
52. Lin Q, Kuypers M, Philpott DJ, Mallevaey T. The dialogue between unconventional T cells and the microbiota. *Mucosal Immunol*. 2020; 13(6):867-76.
53. Ahn J, Hayes RB. Environmental Influences on the Human Microbiome and Implications for Noncommunicable Disease. *Annu Rev Public Health*. 2021; 42:277-92.
54. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022; 11(1):e1260.
55. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*. 2012; 13(5):440-7.
56. Zhang M, Qin Z, Huang C, Liang B, Zhang X, Sun W. The gut microbiota modulates airway inflammation in allergic asthma through the gut-lung axis related immune modulation: A review. *Biomol Biomed*. 2025; 25(4):727-38.
57. Sanz Y, Cryan JF, Deschasaux-Tanguy M, Elinav E, Lambrecht R, Veiga P. The gut microbiome connects nutrition and human health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2025; 22(8):534-55.
58. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341(6150):1241214.
59. Petersen C, Bell R, Klag KA, Lee SH, Soto R, Ghazaryan A, et al. T cell-mediated regulation of the microbiota protects against obesity. *Science*. 2019; 365(6451):eaat9351.
60. Leite G, Barlow GM, Hosseini A, Parodi G, Pimentel ML, Wang J, et al. Smoking has disruptive effects on the small bowel luminal microbiome. *Sci Rep*. 2022; 12(1):6231.
61. Antinozzi M, Giffi M, Sini N, Gallé F, Valeriani F, De Vito C, et al. Cigarette Smoking and Human Gut Microbiota in Healthy Adults: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022; 10(2):510.
62. Dziewiecka H, Buttar HS, Kasperska A, Ostapiuk-Karolczuk J, Domagalska M, Cichoń J, et al. Physical activity induced alterations of gut microbiota in humans: a systematic review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022; 14(1):122.
63. Phelps CM, Willis NB, Duan T, Lee AH, Zhang Y, Rodriguez J DM, et al. Exercise-induced microbiota metabolite enhances CD8 T cell antitumor immunity promoting immunotherapy efficacy. *Cell*. 2025; 188(20):5680-700.e28.
64. Celoria V, Rosset F, Pala V, Dapavo P, Ribero S, Quaglini P, et al. The Skin Microbiome and Its Role in Psoriasis: A Review. *Psoriasis (Auckl)*. 2023; 13:71-8.
65. Li R, Li J, Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9(1):19.
66. Routy B, Lenehan JG, Miller WH, Jamal R, Messaoudene M, Daisley BA, et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Nat Med*. 2023; 29(8):2121-32.
67. Heidrich V, Valles-Colomer M, Segata N. Human microbiome acquisition and transmission. *Nat Rev Microbiol*. 2025; 3(9):568-84.
68. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(1):55-71.