

Microbiota and Cancer

Mikrobiyota ve Kanser

Tarık Salman¹, Umut Varol¹, İbrahim Yıldız¹, Yüksel Küçükzeybek¹, Ahmet Alacacioğlu¹
1.İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.06.2015 Dergiye Kabul Tarihi: 11.08.2015 Doi: 10.5505/aot.2015.49368

ÖZET

Mikrobiyota vücudumuzu paylaştığımız tüm mikroorganizmaların tanımıdır. Mikrobiyota bir ekosistem olup insan sağlığında besinlerin ve K vitaminin sağlanması, sindirimde rol oynar. Mikrobiyota immün fonksiyonu biyolojik aktif metabolitler sayesinde etkiler ve mikrobiyotanın değişimi (disbiyozis) pek çok hastalığın gelişiminde yer alır. Son yapılan çalışmalar mikrobiyotanın immün kaçış mekanizması sayesinde karsinogenezin önemli bir parçası olduğunu ve kanser tedavisinde de etkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Mikrobiyota, kanser

ABSTRACT

Microbiota is all microorganisms that share our body and microbiota ecosystem plays an important role in human health such as supplying nutrients, K vitamin, digestion, Microbiota affects many immun functions by biological molecules and change of the microbiota (disbiosis) has a critical roles development of multiple diseases. Recently it has been reported that microbiota is an important part of carcinogenesis cause by immun evasion and has effect on the treatment of cancer.

Key words: Microbiyota, cancer.

Giriş

Mikrobiyota bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik yapıdır (1,2). Mikrobiyom ise bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomunu olarak tariflenmiştir fakat günümüzde mikrobiyota ve mikrobiyom literatürde sinonim olarak kabul edilmektedir. (3,4). İnsan vücudunda toplam insan hücresinden yaklaşık olarak on kat fazla mikrobiyal hücre vardır ve bunlar insan genomundan 150 kat fazla gen içerir. Bu mikrobiyal hücrelerin toplam ağırlığı ise sadece 200 gramdır (5). Çevredeki mikroorganizmaların sadece %1 kadarı kültüre edilebilmekte ve sadece bunlardan tek genom analizi yapılabilmektedir. Metagenomik çalışmalarla çevredeki tüm mikroorganizmaların genomunun toplanması ve analiz edilmesi sonucunda genomik analizi yapılamayan çevredeki mikroorganizmaların %99'luk kısmında tek genom analizi yapılmış gibi değerlendirilebilmesi mümkün olmuştur (6). Mikrobiyotanın insan sağlığı ve kanser dahil pek çok hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi ile bu alanda çalışmalar hız kazanmış ve mikrobiyotanın yeni bir organ

olarak değerlendirilmesi gerektiği görüşü ortaya çıkmıştır (7). Mikrobiyota yaşamın ilk yılında gıda alımının başlaması ile beraber oluşmaya başlar ve ilk yılın sonunda erişkin dönem profiline benzer yapı oluşur. Bu yapı herkeste farklılık gösterir (8). İnsan barsak mukozası epitelyal hücreler, lamina propia ve musacularis mukozadan oluşur ve 10^{14} mikroorganizma burada kolonize olmuştur. Bu sayı tüm insan hücrelerinden on kat daha fazladır (9). Doğumdan hemen sonra mikrobiyota oluşmaya başlar ve yenidoğan döneminde yaklaşık 1000 çeşit mikroorganizma olur. Bunların çoğunluğu genomu saptanamayan anaerobik organizmalardır. Yenidoğanların arasında da mikrobiyota farklılık gösterir ve erişkin benzeri mikrobiyota yaşamın ilk yılının sonunda şekillenmiş olur (10). İntestinal mikrobiyotanın kompozisyonunun farklılık göstermesinde intestinal motilite, pH, redoks durumu, nutrientler, sekresyonlar (asit, safra, mukus, enzimler), antibiotik kullanımı, yaş, kötü beslenme ve yaşam şekli etkin rol oynamaktadır (11). Mikrobiyota ile insan kommensal bir yaşam sürmektedir. Barsak mikrobiyotası temel nutrienlerin sağlanmasında, K vitamini sentezinde, selülozun sindirilmesinde, anjiyojenesis



başlamasında ve enterik sinir iletiminde rol oynamaktadır (12). Mikrobiyota mukozal bariyer direncini artırarak mukozal dokuları antijen ve patojenlerden korur. Probiyotikler bu aşamada yardımcı rol oynamaktadır (12). Mikrobiyotanın konakçı immün sistemine bu derecede önemli desteğine rağmen bu ekosistemdeki anormal değişiklikler sonucunda gelişen disbiyozis durumunda ise alerji, inflamatuvar hastalıklar, obesite, diyabet mellitus ve kanser gelişimi hızlanır (14,15).

Mikrobiyotanın lokal inflamasyon ve immün düzenleyici rolü

Mikrobiyota aracılı epitelyal immünitinin modülasyonu ile mekanizmalar tanımlanmaya başlanmıştır. Barsak ilişkili lenfoid dokuların (GALTs) tam maturasyonu, mukozada IgA sekrete eden hücrelerin ve aktive T hücrelerin mukozada toplanması için gerekli olan mikrobiyota ilişkili sinyaller doğumdan itibaren gereklidir (16, 17). Mikrobiyota tarafından fermentasyonla oluşturulan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) G-protein aracılığıyla mukozal immüniteyi etkiler. KZYA enterositlerde interlökin -8 (IL-18) üretimini tetikler (18). KZYA regüle edilebilir T (Treg) hücrelerini direkt etkiler ve onların büyüme ve fonksiyonlarını düzenler (19). Mikrobiyotanın önemli bakterilerinden olan bakteroides fragilis kapsüler polisakkarit A ile IL-10 sekrete eden Treg diferensiyasyonunu sağlar ve bu mekanizma kolit gelişiminde koruyucu özelliktedir (20). Cilt mikrobiyotanın zengin bir parçasıdır ve farklı nişlerden oluşur. İntestinal bölgenin aksine ciltte mikrobiyota lenfoid dokuya ihtiyaç duymaz. Ciltte mikrobiyota IL-1 α üretimi ile dermiste T_H17 (Th17) ve Th1 aktivasyonunun devamını sağlar (21). Lokal bariyer olan katkısı dışında mikrobiyota sistemik immünitinin devamında önemlidir. Farelerde mikrobiyotanın olmaması pek çok anatomik bölgede direnç gösterilemeyen enfeksiyonların gelişimi, otoimmün hastalıklar, kemoterapi direnci, immün tedavilere azalmış cevap ve ölümlerle sonuçlanmaktadır (22, 23). Mikrobiyota pek çok bölgede olmasına rağmen mikroorganizma sayısının fazlalığı nedeniyle intestinal mikrobiyota sistemik immün yanıtta daha önemlidir. Farklı bölgelerdeki mikrobiyota birbirini immün yanıtlar aracılığı ile fonksiyonel olarak etkiler (24). Klasik teorinin aksine intestinal bariyer mikroorganizmalar için kesin bir bariyer değildir. Mikroorganizmalar veya

onların ürünleri bariyeri geçip inflamatuvar bir yanıt başlatmaktadır (25). Mikrobiyotanın immün yanıtta etkinliğinde ürettiği aktif moleküllerden IL-1, IL-18, interferonlar, TNF, IL-10, serum amiloid A en etkin olanlarıdır (26).

Mikrobiyota ve Hastalıklar

Mikrobiyotanın kompozisyonunun bozulması ile hastalıklar arasında ilişki vardır. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülen inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) ile mikrobiyota sonucunda gelişen kronik intestinal inflamasyon arasında güçlü ilişki vardır (27,28). Mikrobiyotaya karşı gelişen Th-1 aracılı artmış sitokin yanıtı bu süreçte aktif rol oynamaktadır ve ek olarak makrofajlar tarafından mikrobiyotanın tanınmasındaki bozulmalarda IBH patojenezine katkıda bulunmaktadır (29). IBH olan ülseratif kolit (ÜC) hastalarında mikrobiyotanın üyelerinden olan laktobasillerin düzeyi hastalığın remisyon ve aktif dönemlerinde farklılık gösterir (30). E.coli ve bakteriyel TLR2 yükünün artması ÜC hastalarında hastalık şiddetiyle ilişkilidir. TLR2 ile nötrofil ve T hücre aktivasyonu ile IL-12, IL-23 hiperproduksiyonu olur ve sonucunda kolit gelişir (31). ÜC hastaları normal popülasyona göre farklı genetik özellikler taşımaktadır ve bu genetik değişiklikler ile mikrobiyotanın değişiklikleri paralellik göstermektedir (32). Diğer IBH olan Crohn Hastalığı (CH) otoimmün bir hastalıktır. Fekal mikroflora aktif ve inaktif CH hastalarında enterobakterler açısından farklıdır (33). CH olanlar ve onların sağlıklı akrabaları arasında butirat oluşturan bakteriler ve müsin degrades eden bakteri sayıları farklıdır (34). Mikrobiyota obesite gelişiminde etkindir. Yüksek yağ içeren diyet alanlarda mikrobiyota bakteriyel kompozisyonu değiştirir. Örneğin obes hastalarda mikrobiyotada firmikutes ve bakteroides oranı değişmekte ve bu kronik inflamatuvar süreçte etkin olmaktadır (35,36). Tip1 ve Tip2 diyabet gelişiminde infantil dönemdeki beslenme özelliklerine bağlı olarak değişen mikrobiyota önemlidir (37). Tip 1 diyabet gelişiminde bozulmuş intestinal bariyer ve buna bağlı gelişen mukozal immünite değişiklikleri pankreas adacık hücrelerinin dekrüksiyonunda rol oynarlar (38). Butirat ve müsin intestinal bütünlüğün devamı için esansiyeldir. Tip 1 diyabetli çocuklarda klostridyum, bakteroides, veinello sayıları



artmış iken, laktobasillus, bifidobakteriyum prevotella düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (39). Bakteri membran lipopolisakkaritlerine bağlı gelişen endotoksemi tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır ve antibiyotik tedavisi alan hayvan modellerinde insülin direnci ile diyabet tablosu düzelmektedir (40). Karaciğer ile intestinal sistem metabolizmada direk olarak birbirleriyle ilişkilidir. Mikrobiyota üretiminin detoksifikasyonu ve desensitizasyonunda karaciğer birinci basamaktır. Non-alkolik hepatit (NASH) gelişiminde mikrobiyotanın özellikle ince bağırsakta aşırı gelişimi olmakta ve antibiyotik tedavisi ile NASH kliniğinde düzelmeye olmaktadır. Mikrobiyota kaynaklı TNF α bu süreci yönetmektedir (41). Mikrobiyota kardiyovasküler hastalıklarla direk ilişkilidir. Mikrobiyotanın diyetdeki kolinlerden ürettiği trimetilamin (TMA) pro-aterojenik bir molekül olarak kardiyovasküler hastalıkların (KVH) patojenezine katılır (42). Bakteri kolonizasyonundaki farklılıklar ve intestinal bariyer bozulması sonucunda bakteriyel toksinlerin neden olduğu endotelial hasar KVH gelişimi ve devamında önemlidir (43). Hiperkolesterolemi özellikle laktobasillerin sayıca artması durumunda şiddetlenmektedir ve kolesterol KVH ile direk ilişkilidir (44). Otizm hastalarında genetik ve çevresel faktörlerin yanında diyare, dispepsi gibi gastrointestinal semptomlarda yer alır (45). Bağırsak-beyin aksındaki patolojiler otizm gelişimine katkıda bulunmaktadır (46). Mikrobiyota merkezi sinir sistemi hücreleri ile nöral, endokrin ve immün yollar aracılığı ile iletişimde olmakta ve beyin fonksiyon ve davranışı etkilemektedir (47).

Mikrobiyota ve Kanser

Tümörlerin progresyonu ile invazyonu inflamasyon ve antitümör immün yanıtlara bağlıdır. Kanser olgularının %15'inde enfeksiyöz ajanlar veya enfeksiyon ilişkili inflamasyonla ilişki vardır (48). Mikrobiyotanın disbiyozis ve intestinal bariyerin yıkımı sonrası hemopoetik hücrelerle direk teması kanserojeniziste inflamatuvar süreci başlatır (49, 50). IL-18'in mukozal koruyucu etkisi vardır ve IL-18 üretimi olmayan farelerde gelişen disbiyozis sonucunda kimyasal uyarılarla kolon kanseri gelişimi olmaktadır (51). Butirat bir KZYA olup intestinal sistemde diyetdeki fiberlerden

bakteriler tarafından üretilir ve intestinal hücrelerdeki GPR109a ile IL-18 üretimini sağlar. Butirat ayrıca doğrudan makrofaj, T hücre ve dentirik hücreleri uyarır (52). KZYA Treg hücreleri uyararak kolonik inflamasyon ve kanserojenizisi baskılayan IL-10 üretimini artırır (53). IL-22, STAT3 aracılığı ile lamina propiadaki lenfoid dokuda üretilir ve intestinal bariyeri bakteriyel etmenlerden korur ve antikanserojeniktir (54). IL-18 ve IL-22 ekspresyonu engellenen hayvan modellerinde bakteriyel endotoksinler kanserojenizisi tetiklemektedir (55). Pek çok mikrobiyal etmenin özellikle, entereokokus fekalis, enterotoksijenik bakteriodes fragilis, enteropatojenik E.koli, fusobakteriyum spp ve streptokokus gallolitukusun kanserojeniziste rolü tanımlanmıştır (56, 57). Odaribakter ve akkermanya kolonizasyonu kolon tümörü geliştirilen hayvan modellerinde mikrobiyotada artmış oranda bulunmaktadır ve kolorektal kanser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (58). Fusobakteriyum nukleatum E-kadherine bağlanarak wnt/katenin yolak aktivasyonu yapmakta ve tümör proliferasyonunda rol oynamaktadır (59). Prekanseroz poliplerin oluşturulduğu hayvan modellerinde sağlıklı dokuya göre poliplerde transmukozal bakteriyel translokasyon daha fazla bulunmuştur. Bu modellerde poliplerin progresyonu için translokasyon gösteren mikrobiyotada ekspresyonu artan IL-6, IL-11, IL-23 ve IL-22 gerekmede ve bu kanser proliferasyonunu hızlandırmaktadır (60). Mikrobiyota sadece lokal etki ile kanserojenizisi uyarılmamaktadır. Helikobakter hepatikusun artmış kolonizasyonu APCmin+/Rag2-/- farelerde meme, prostat ve hepatoselüler kanser gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (61). Atm-/- farelerde mikrobiyota değişimi ile çevresel faktörlerin deneysel kullanımı ile lenfoma gelişimi gözlenmiştir (62). Mikrobiyotanın uzak organlardaki kanserojenizise tümör nekrotizan faktör (TNF) tarafından düzenlenen sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve epitelial genotoksite ile katkıda bulunduğu tanımlanmıştır (63). Antibiyotik kullanımına bağlı değişen mikrobiyota östrojen metabolizmasında değişimlere sebep olmakta ve meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olmaktadır (64). Antibiyotik kullanımı sonucu gelişen kolondaki c.albicans kolonizasyonu mikrobiyotayı bozmaktadır. Bu bozulma



sırasında akciğerlerde alerjik etkileri yanında tümör proliferatif etkileride olan prostaglandinler ve makrofaj kolonizasyonu olmaktadır (65).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda mikrobiyotanın kemoterapi ve immünoterapiye verilen yanıtı tümör mikroçevresindeki myeloid kökenli hücreler aracılığıyla etkilediğini göstermiştir. CD40 ile olan dentritik hücre aktivasyonu, IL-12 üretimi, CD8+ T hücreli gelişen adoptif immünoterapi tümörojenezizde etkindir. İntratümöral CpG-oligodeoksinüleotid ve IL-10 sinyal nötralizasyonu yapılarak uygulanan immünoterapi sağlıklı farelerde etkin olurken mikrobiyotanın olmadığı farelerde belirtilen mekanizmaların olmaması nedeniyle etkisiz olmaktadır. Mikrobiyotanın olmadığı farelerde gavaj yoluyla verilen lipopolisakkaritler ile kemoterapi yanıtı azalır, fekal gram pozitif bakteri kolonizasyonu ve TNF α düzeyleri artar. Aynı modelde uygulanan subkütan siklofosamid ve okzalipatinin etkisi antibiyotik ile mikrobiyotanın bozulması sonucunda azalmaktadır (66). Antibiyotik verilen farelerde sisplatinin DNA ile etkileşimi bozulur, genotoksik etkisi olmaz ve immün aracılı hücre ölümü gerçekleşmez (67). Reaktif oksijen metabolitleri okzaliplatin etkinliğinde önemlidir. Mikrobiyotanın antibiyotik ile ortadan kaldırıldığı farelerde bu metabolitlerin düzeyi azalmakta ve okzaliplatin antitümör etkisi azalmaktadır (68). Adoptif immünoterapi ve tüm vücut radyoterapi uygulanan hastalarda intestinal mikrobiyota,değişimleri ile tedavilerinin etkinliğini arttırmaktadır (69). Siklofosamidin etkinliğide antibiyotik ile mikrobiyotanın bozulduğu farelerde mikrobiyota kaynaklı Th1 ve Th17 düzeylerinin düşük olması sonucu azalmaktadır (70).

Sonuç:

Mikrobiyota güncel araştırmalar doğrultusunda artık yeni bir organ olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Pek çok hastalıkta olduğu gibi kanser üzerine olan etkileride araştırılmaya başlanmış ve gelecekte mikrobiyotanın karsinogeneziste rolünün anlaşılması ile kanser tedavisindeki yerinin artacağına dair görüşler artmıştır.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

Adress for correspondence: Uzm. Dr. Tarık Salman Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
e-mail: drtariksalman@gmail.com
Available at www.actaoncologicturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

1. Lederberg, J; McCray, AT (2001). "Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words". *Scientist* 15: 8.
2. "The NIH Human Microbiome Project". *Genome Res* 19 (12): 2317–2323. 2009. doi:10.1101/gr.096651.109.
3. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Hamady, M.; Fraser-Liggett, C.M.; Knight, R.; Gordon, J.I. (2007). "The Human Microbiome Project". *Nature* 449: 804–810.
4. Ley, R.E.; Peterson, D.A.; Gordon, J.I. (2006). "Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine". *Cell* 124: 837–848.
5. Coyle, MD, Walter J. "The Human Microbiome: The Undiscovered Country". p. 16. Retrieved 2 March 2012.
6. Handelsman, J.; Rondon, M. R.; Brady, S. F.; Clardy, J.; Goodman, R. M. (1998). "Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: A new frontier for natural products". *Chemistry & Biology* 5 (10): R245–R249.
7. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ . *Mol Endocrinol*. 2014 Aug;28(8):1221–38. doi: 10.1210/me.2014-1108.
8. Palmer, C.; Bik, E.M.; DiGiulio, D.B.; Relman, D.A.; Brown, P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS. Biol.* 2007, 5, 1556–1573
9. Clark, J.A.; Coopersmith, C.M. Intestinal crossstalk: A new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007, 28, 384–393.
10. Palmer, C.; Bik, E.M.; DiGiulio, D.B.; Relman, D.A.; Brown, P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS. Biol.* 2007, 5, 1556–1573.
11. Gerritsen, J.; Smidt, H.; Rijkers, G.T.; de Vos, W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011, 6, 209–240.
12. Guarner, F.; Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003, 361, 512–519
13. Ulluwishewa, D.; Anderson, R.C.; McNabb, W.C.; Moughan, P.J.; Wells, J.M.; Roy, N.C. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J. Nutr.* 2011, 141, 769–776
14. Tsuji, M.; Suzuki, K.; Kinoshita, K.; Fagarasan, S. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis. *Semin. Immunol.* 2008, 20, 59–66.
15. Tuohy, K.M.; Hinton, D.J.; Davies, S.J.; Crabbe, M.J.; Gibson, G.R.; Ames, J.M. Metabolism of Maillard reaction products by the human gut microbiota—implications for health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006, 50, 847–857.
16. Belkaid, Y. and Hand, T. W., Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014. 157: 121–141.
17. Round, J. L. and Mazmanian, S. K., Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010. 107: 12204–12209
18. Kalina, U., Koyama, N., Hosoda, T., Nuernberger, H., Sato, K., Hoelzer, D., Herweck, F. et al., Enhanced production of IL-18 in butyrate-treated



- intestinal epithelium by stimulation of the proximal promoter region. *Eur. J. Immunol.* 2002. 32: 2635–2643.
19. Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly, Y. M., Glickman, J. N. et al., The microbial metabolites, shortchain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013.341: 569–573.
 20. Mazmanian, S. K., Round, J. L. and Kasper, D. L., A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008. 453: 620–625
 21. Naik, S., Bouladoux, N., Wilhelm, C., Molloy, M. J., Salcedo, R., Kastenmuller, W., Deming, C. et al., Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012. 337: 1115–1119
 22. Belkaid, Y. and Naik, S., Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat. Immunol.* 2013. 14: 646–653.
 23. Chervonsky, A. V., Microbiota and autoimmunity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013. 5
 24. Ding, T. and Schloss, P. D., Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014. 509: 357–360
 25. Venkatesh, M., Mukherjee, S., Wang, H., Li, H., Sun, K., Benechet, A. P., Qiu, Z. et al., Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity* 2014. 41: 296–310.
 26. Larsson, E., Tremaroli, V., Lee, Y. S., Koren, O., Nookaew, I., Fricker, A., Nielsen, J. 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: 1124–1131.
 27. Fuentealba, C.; Figuerola, F.; Estevez, A.M.; Bastias, J.M.; Munoz, O. Bioaccessibility of lignans from flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) determined by Single Batch *in vitro* simulation of the digestive Pprocess. *J. Sci. Food. Agric.* 2014, 94, 1729–1738
 28. Jostins, L.; Ripke, S.; Weersma, R.K.; Duerr, R.H.; McGovern, D.P.; Hui, K.Y.; Lee, J.C.; Schumm, L.P.; Sharma, Y.; Anderson, C.A.; et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012, 491, 119–124
 29. Hoentjen, F.; Welling, G.W.; Harmsen, H.J.; Zhang, X.; Snart, J.; Tannock, G.W. Lien, K.; Churchill, T.A.; Lupicki, M.; Dieleman, L.A. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005, 11, 977–985
 30. Bullock, N.R.; Booth, J.C.L.; Gibson, G.R. Comparative composition of bacteria in the human intestinal microflora during remission and active ulcerative colitis. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2004, 5, 59–64.
 31. Kamada, N.; Hisamatsu, T.; Okamoto, S.; Sato, T.; Matsuoka, K.; Arai, K.; Nakai, T.; Hasegawa, A.; Inoue, N.; Watanabe, N.; Akagawa, K.S.; Hibi, T. Abnormally differentiated subsets of intestinal macrophage play a key role in Th1-dominant chronic colitis through excess production of IL-12 and IL-23 in response to bacteria. *J. Immunol.* 2005, 175, 6900–6908
 32. Lepage, P.; Haesler, R.; Spehlmann, M.E.; Rehman, A.; Zvirbliene, A.; Begun, A.; Ott, S.; Kupcinskis, L.; Dore, J.; Raedler, A.; Schreiber, S. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011, 141, 227–236
 33. Seksik, P.; Rigottier-Gois, L.; Gramet, G.; Sutren, M.; Pochart, P.; Marteau, P.; Jian, R.; Dore, J. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn’s disease of the colon. *Gut* 2003, 52, 237–242.
 34. Joossens, M.; Huys, G.; Cnockaert, M.; de Preter, V.; Verbeke, K.; Rutgeerts, P.; Vandamme, P.; Vermeire, S. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn’s disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011, 60, 631–637.
 35. Ding, S.L.; Chi, M.M.; Scull, B.P.; Rigby, R.; Schwerbrock, N.; Magness, S.; Jobin, C.; Lund, P.K. High-fat diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS ONE* 2010, 5, e12191.
 36. Armougom, F.; Henry, M.; Vialettes, B.; Raccach, D.; Raoult, D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS ONE* 2009, 4, e7125
 37. Burcelin, R.; Serino, M.; Chabo, C.; Blasco-Baque, V.; Amar, J. Gut microbiota and diabetes: From pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011, 48, 257–273
 38. Nara, N.; Alkanani, A.K.; Ir, D.; Robertson, C.E.; Wagner, B.D.; Frank, D.N.; Zipris, D. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes. *Clin. Immunol.* 2013, 146, 112–119.
 39. Murri, M.; Leiva, I.; Gomez-Zumaquero, J.M.; Tinahones, F.J.; Cardona, F.; Soriguer, F.; Queipo-Ortuno, M.I. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Med.* 2013, 11, doi:10.1186/1741-7015-11-46.
 40. Amar, J.; Chabo, C.; Waget, A.; Klopp, P.; Vachoux, C.; Bermudez-Humaran, L.G.; Smirnova, N.; Berge, M.; Sulpice, T.; Lahtinen, S.; et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol. Med.* 2011, 3, 559–572.
 41. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14, 313–317.
 42. Sandek, A.; Bauditz, J.; Swidsinski, A.; Buhner, S.; Weber-Eibel, J.; von Haehling, S.; Schroedl, W.; Karhausen, T.; Doehner, W.; Rauchhaus, M.; et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50, 1561–1569.
 43. Krack, A.; Sharma, R.; Figulla, H.R.; Anker, S.D. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur. Heart J.* 2005, 26, 2368–2374
 44. Bosch, M.; Fuentes, M.C.; Audivert, S.; Bonachera, M.A.; Peiro, S. Cune, J. *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529: Probiotic candidates to reduce cholesterol levels. *J. Sci. Food Agric.* 2014, 94, 803–809.



45. Adams, J.B., Johansen, L.J.; Powell, L.D.; Quig, D.; Rubin, R.A. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011, *11*.
46. Cryan, J.F.; Dinan, T.G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012, *13*, 701–712
47. Heberling, C.A.; Dhurjati, P.S.; Sasser, M. Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: Links to gut bacteria, oxidative stress, and intestinal permeability. *Med. Hypotheses* 2013, *80*, 264–27
48. de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D. and Plummer, M., Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012. *13*:607–615.
49. Plottel, C. S. and Blaser, M. J., Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe* 2011. *10*: 324–335.
50. Goldszmid, R. S. and Trinchieri, G., The price of immunity. *Nat. Immunol.* 2012. *13*: 932–938.
51. Salcedo, R., Worschech, A., Cardone, M., Jones, Y., Gyulai, Z., Dai, R. M., Wang, E. et al., MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. *J. Exp. Med.* 2010. *207*: 1625–1636
52. Singh, N., Gurav, A., Sivaprakasam, S., Brady, E., Padia, R., Shi, H., Thangaraju, M. et al., Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014. *40*: 128–139
53. Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly, Y. M., Glickman, J. N. et al., The microbial metabolites, shortchain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013. *341*: 569–573.
54. Saleh, M. and Trinchieri, G., Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2011. *11*: 9–20.
55. Wlodarska, M., Thaïss, C. A., Nowarski, R., Henao-Mejia, J., Zhang, J. P., Brown, E. M., Frankel, G. et al., NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 2014. *156*: 1045–1059
56. Sears, C. L. and Garrett, W. S., Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014. *15*: 317–328.
57. Zackular, J. P., Baxter, N. T., Iverson, K. D., Sadler, W. D., Petrosino, J. F., Chen, G. Y. and Schloss, P. D., The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *mBio* 2013. *4*: 00692–00713
58. Mira-Pascual, L., Cabrera-Rubio, R., Ocon, S., Costales, P., Parra, A., Suarez, A., Moris, F. et al., Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J. Gastroenterol.* 2014. DOI:10.1007/s00535-014-0963
59. Sears, C. L. and Garrett, W. S., Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014. *15*: 317–328.
60. Bongers, G., Pacer, M. E., Geraldino, T. H., Chen, L., He, Z., Hashimoto, D., Furtado, G. C. et al., Interplay of host microbiota, genetic perturbations, and inflammation promotes local development of intestinal neoplasms in mice. *J. Exp. Med.* 2014. *211*: 457–472.
61. Poutahidis, T., Cappelle, K., Levkovich, T., Lee, C. W., Douberis, M., Ge, Z., Fox, J. G. et al., Pathogenic intestinal bacteria enhance prostate cancer development via systemic activation of immune cells in mice. *PLoS ONE* 2013. *8*: e73933
62. Yamamoto, M. L., Maier, I., Dang, A. T., Berry, D., Liu, J., Ruegger, P., M., Yang, J. I. et al., Intestinal bacteria modify lymphoma incidence and latency by affecting systemic inflammatory state, oxidative stress, and leukocyte genotoxicity. *Cancer Res.* 2013. *73*: 4222–4232
63. Westbrook, A. M., Wei, B., Hacke, K., Xia, M., Braun, J. and Schiestl, R., H., The role of tumour necrosis factor-alpha and tumour necrosis factor receptor signalling in inflammation-associated systemic genotoxicity. *Mutagenesis* 2012. *27*: 77–86.
64. Sergentanis, T. N., Zagouri, F. and Zografos, G. C., Is antibiotic use a risk factor for breast cancer? A meta-analysis. *Pharmacoevidiol. Drug Saf.* 2010. *19*: 1101–1107
65. Kim, Y. G., Udayanga, K. G., Totsuka, N., Weinberg, J. B., Nunez, G. And Shibuya, A., Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE(2). *Cell Host Microbe* 2014. *15*: 95–102.
66. Iida, N., Dzutsev, A., Stewart, C. A., Smith, L., Bouladoux, N., Weingarten, R. A., Molina, D. A. et al., Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013. *342*: 967–970.
67. Laurent, A., Nicco, C., Chereau, C., Goulvestre, C., Alexandre, J., Alves, A., Levy, E. et al., Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2005. *65*: 948–956
68. Laurent, A., Nicco, C., Chereau, C., Goulvestre, C., Alexandre, J., Alves, A., Levy, E. et al., Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2005. *65*: 948–956.
69. Paulos, C. M., Wrzesinski, C., Kaiser, A., Hinrichs, C. S., Chieppa, M., Cassard, L., Palmer, D. C. et al., Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *J. Clin. Invest.* 2007. *117*: 2197–2204.
70. Viaud, S., Saccheri, F., Mignot, G., Yamazaki, T., Daillere, R., Hannani, D., Enot, D. P. et al., The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013. *342*: 971–976.

