



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Abdoul Bassirou OUEDRAOGO^{1,a}
Efsun Melike ÇEÇEN^{1,b}
Murat YILDIRIM^{2,c}

¹Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale
²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

ORCID^a: 0000-0002-5660-1222
ORCID^b: 0000-0002-3237-9073
ORCID^c: 0000-0002-9576-2280

*Sorumlu Yazar: Abdoul Bassirou OUEDRAOGO
E-Posta: drabdbas@gmail.com

Geliş Tarihi: 15.01.2025
Kabul Tarihi: 15.06.2025

16 (2): 53-63, 2025
DOI: 10.38137/vftd.1618052.

Makale atfı

Ouedraogo AB ve ark. (2025). Mikrobiyom ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki Etkileşim: Homeostaz ve Tolerans Mekanizmaları, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 16 (2), 53-63. DOI: 10.38137/vftd.1618052.

MİKROBİYOM VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİM: HOMEOSTAZ VE TOLERANS MEKANİZMALARI

ÖZET. Mikrobiyom, özellikle mukozal yüzeylerin kolonize olduğu erken yaşam döneminde, sağlığın korunmasında ve fizyolojik süreçlerin etkileneşinde önemli bir rol oynar. Kolonizasyon, bireyin yaşamı boyunca devam eden bağışıklık tepkilerini şekillendirir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, mikrobiyomun sindirim sağlığının ötesinde, özellikle bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesindeki önemini vurgulamıştır. Bağırsak ve diğer mukozal bölgelerdeki çeşitli mikrobiyal topluluklar, bağışıklık hücrelerinin gelişimine ve bağışıklık toleransının modülasyonuna katkıda bulunarak konağın zararlı patojenler ile faydalı mikroorganizmalar arasında ayrım yapmasını sağlar. Bu dengedeki bozulmalar, otoimmün hastalıklar ve alerjilerle sonuçlanan bağışıklık fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Mikrobiyom ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlerin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, bağışıklık sağlığını iyileştirmeyi ve hastalıkları önlemeyi amaçlayan terapötik stratejiler geliştirmek için gereklidir. Bu derleme, mikrobiyomun bağışıklık sisteminin gelişimindeki rolünü, mikrobiyota ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimi ve konak mikrobiyota tolerans mekanizmalarını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bağışıklık sistemi, homeostaz, immün tolerans, mikrobiyom.

INTERACTION BETWEEN MICROBIOME AND IMMUNE SYSTEM: MECHANISMS OF HOMEOSTASIS AND TOLERANCE

ABSTRACT. The microbiome plays a significant role in maintaining health and influencing physiological processes, especially during early life when mucosal surfaces are colonized. Colonization shapes immune responses that continue throughout an individual's life. Recent studies have emphasized the importance of the microbiome beyond digestive health, particularly in the regulation of immune responses. Diverse microbial communities in the gut and other mucosal sites contribute to the development of immune cells and the modulation of immune tolerance, enabling the host to differentiate between harmful pathogens and beneficial microorganisms. Disruptions in this balance can lead to immune dysfunction, resulting in autoimmune diseases and allergies. Understanding the underlying mechanisms of interaction between the microbiome and the immune system is essential for developing therapeutic strategies aimed at improving immune health and preventing diseases. This review aims to elucidate the role of the microbiome in the development of the immune system, the interaction between the microbiota and the immune system, and host-microbiota tolerance mechanisms.

Keywords: Microbiome, immune system, homeostasis, immune tolerance.

GİRİŞ

Mikrobiyota, bağırsak, deri ve diğer mukozal ortamlar da dahil olmak üzere memelilerin vücutlarında yaşayan tüm mikroorganizmaları (bakteri, virüs, parazit, mantar, arke ve faj) kapsamaktadır. Mikrobiyom terimi, bu mikroorganizmaların genlerini ve metabolitlerini ifade eder (Berg ve ark., 2020). Vücut yüzeyleri, besin açısından zengin, stabil ekosistemlerdir ve burada mikroorganizmalar barındırılır. Bir memeli vücudundaki hücrelerin en az yarısının mikrobik olduğu tahmin edilmektedir. Bu mikroorganizmalar, metabolitler, vitaminler ve karmaşık besin maddeleri salgılar. Bu maddeler, konakçının bağışıklık sistemine uyarılar göndererek onun gelişimini, işleyişini ve davranışını etkiler (Arpaia ve Rudensky, 2014). Memeli bağışıklık sistemi, bağışıklık toleransının sürdürülmesinde ve patojenlere karşı mücadelede hayati bir rol oynayan doğal ve adaptif bileşenlerden oluşan karmaşık bir sistemdir (Wang ve ark., 2024). Memeli vücut yüzeylerinde yaşayan birçok mikroorganizmanın bağışıklık sistemi ile çok yakın bir ilişkisi vardır. Mikrobiyota ve metabolitleri çok sayıda otoimmün ve metabolik hastalığın patolojisi ile ilişkilendirilmiştir (Haase ve ark., 2018). Bu etkileşimleri anlamak, hastalık patogenezi incelemek ve mikrobiyomla ilgili yeni tedaviler geliştirmek için gereklidir.

Bu derlemede, mikrobiyomun bağışıklık sisteminin gelişimindeki rolü, mikrobiyota ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimi ve konak mikrobiyota tolerans mekanizmalarını ortaya koymayı amaçlanmıştır.

Mikrobiyomun Bağışıklık Sistemini Geliştirmedeki Rolü

Konağın bağışıklık sisteminin gelişimi, yaşamın erken dönemlerinde mukozal yüzeylerin kolonizasyonundan büyük ölçüde etkilenmektedir. Mikrobiyota bileşimi, yaklaşık üç yaşında yetişkinlerdekine benzer stabil bir yapıya ulaşmadan önce hem birey içinde hem de bireyler arasında oldukça değişkenlik göstermektedir (Bäckhed ve ark., 2015; Ignacio ve ark., 2024). Geçmişte, klinik enfeksiyonların olmadığı durumlarda uterus ve fetüs steril kabul edilirdi, fakat yeni araştırmalar intrauterin ortamın steril olmadığını ve gebelik sırasında maternal-fetal mikrobiyota geçişinin gerçekleştiğini göstermektedir. Sağlıklı yenidoğanların plaseenta, umbilikal kord ve mekonyumunda patojenik olmayan bakteriler bulunur ve bunların bileşimi gebelik yaşıyla ilişkilidir (Lauder ve ark., 2016). Aagaard ve ark. (2014)'na göre sağlıklı bir hamilelikte, rahim içi bakteriler annenin ağız boşluğundaki bakterilere benzerdir. Bununla beraber ilk kolonizasyon, çeşitli vücut habitatlarındaki mikrobiyotanın başlangıçtaki bileşimini etkileyen doğum şekli de dahil olmak üzere bir dizi faktörden etkilenmektedir (Dominguez-Bello ve ark., 2010). Anne sütü, maternal antikorlar sağlayarak yenidoğanlarda enfeksiyona karşı hayati önem taşıyan pasif koruma sağlamakta ve ilk bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu etkilemektedir (Pannaraj ve ark., 2017). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, gebe farelerin kommensal mikrobiyotasının emzirme yoluyla koruyucu antikor

aracılı bağışıklığı uyardığı gösterilmiştir (Zheng ve ark., 2020).

Mikrobiyota ve konakçı bağışıklığı arasındaki ilişkilerin incelenmesi, germ-free (GF) hayvan modellerinin kullanımı ile oldukça net bir şekilde ortaya konmuştur. GF hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, kommensal mikroorganizma yokluğunun lenfoid doku yapısı ve bağışıklık fonksiyonlarında ciddi kusurlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Bauer ve ark., 1963). $\alpha\beta$ ve $\gamma\delta$ intra-epitelial lenfositler (IEL'ler) GF farelerde geleneksel kolonize hayvanlara kıyasla önemli ölçüde azalmıştır ve yeniden kolonizasyonla indüklenebilir (Umesaki ve ark., 1993).

IgA antikorları koruyucu humoral mukozal bağışıklığın temel dayanağıdır. Yenidoğanlarda ve GF hayvanlarda IgA seviyeleri önemli ölçüde azalmış olup, bu durum mikrobiyal kolonizasyonla hızla geri kazanılır (Hapfelmeier ve ark., 2010). İnce bağırsağın lamina propriyası, güçlü bir immünomodülatör efektör hücre sınıfını temsil eden çok sayıda IL-17+, CD4+ ve T (Th17) hücresi içerir (Gomez de Agüero ve ark., 2016). Th17 hücreleri GF farelerde bulunmaz; ancak kommensal bakterilerin, özellikle segmentli filamentöz bakterilerin (Ivanov ve ark., 2009) mikrobiyal kolonizasyonu ile indüklenebilirler. Bu kolonizasyon aynı zamanda Th17 hücrelerinin epitel hücrelerine adezyonunu da sağlar (Atarashi ve ark., 2015; Tan ve ark., 2016). Kommensal *Bacteroides fragilis*'ten türetilen bir bakteriyel polisakkarit, sistemik T hücresi eksikliklerinin ve lenfoid hücrelerdeki Th1/Th2 dengesizliklerinin düzeltilmesi de dahil olmak üzere farelerde gelişmekte olan bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını yönlendirir (Mazmanian ve ark., 2005). Bağırsak mukozasındaki primer B hücresi kökeninin düzenlenmesi, bağırsak immüno-globulin reseptörlerini etkileyen kommensal bakterilerden gelen hücre dışı sinyallerle gerçekleşir (Wesemann ve ark., 2013). Toll benzeri reseptör 5 (TLR5) olarak bilinen doğal bağışıklık reseptörü, bakteriyel flagellini tanımlamaktadır. Farelerde kolonize flagellalı bakterilerin TLR5 aracılı karşı seçimi neonatal dönemle sınırlı olsa da bu mekanizma bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve sonuç olarak yetişkin sağlığı ve bağışıklık homeostazını etkilemektedir (Fulde ve ark., 2018).

Lenfoid Organların Gelişimi

GF ve konvansiyonel yetiştirilen hayvanlar karşılaştırıldığında, GF hayvanlar timus ve bursa Fabricius gelişiminde büyük farklılıklar bulunmaktadır (Cheng ve ark., 2023). GF hayvanlarda daha az ve daha küçük Peyer plakları, daha küçük mezenterik lenf düğümleri ve daha az CD4+ T hücresi bulunmaktadır (Liu ve ark., 2024). Ayrıca GF hayvanlarda bağırsak epitellerinde daha az intraepitelial T lenfositleri vardır. GF farelerde dalakta daha az CD4+ T hücresi ve B hücrelerinin sayısının azalması nedeniyle daha azdır ve daha küçük germinal merkezleri vardır. Makrofaj, nötrofil ve immüno-globulin seviyeleri normalin sadece %2'si kadardır. Bu nedenle, GF hayvanlar dış ortam ile aniden karşılaşmaları halinde bakteriyel invazyona karşı duyarlıdır (Tizard ve Jones, 2018). Memeli-

ler çeşitli bir antikor repertuarı oluşturmak için çeşitli stratejiler geliştirmiştir. Böylece sığır, koyun, domuz ve tavşanlar uterusunda sınırlı bir çeşitlilikle primer B-hücresi çoğalması gerçekleşir. Yeni üretilen bu hücreler daha sonra bağırsakla ilişkili lenfoid dokulara göç eder ve burada hem sayılarını hem de çeşitliliklerini artırır. Bu mikrobiyal güdümlü B-hücresi çeşitlenmesi ve IgA üretimi, mikrobiyotada içindeki belirli bakterilerin varlığına bağlıdır (Butler ve ark., 2016). Örneğin, *Bacillus fragilis* ve *B. subtilis* kombinasyonu, GF tavşanlarda B-hücresi gelişimini ve değişken-çeşitlilik-birleştirme geni çeşitlenmesini tetikleyebilir. Mikrobiyal moleküllerin TLR'lerine bağlanarak ve nükleer faktör kapp B'yi (NF- κ B) aktive ederek bu B hücresi etkinliğini uyardığı düşünülmektedir (Tizard ve Jones, 2018).

Doğal Bağışıklık Sistemi ve Mikrobiyotada Arasındaki Karşılıklı Etkileşim

Mikrobiyotada ve doğal immün sistem, kapsamlı bir çift yönlü iletişim içerisinde (Jordan ve Clarke, 2024). Doğal bağışıklığın filogenetik olarak en eski sistemlerinden biri, antimikrobiyal proteinler (AMP) tarafından temsil edilmektedir. Bağırsak AMP'lerinin çoğunluğu, ince bağırsak mukozasının özel salgı hücrelerini temsil eden Paneth hücreleri tarafından üretilir (Bevins ve Salzman, 2011). Bağırsak AMP'leri, mikrobiyotada ile çok sayıda etkileşim içindedir ve mikrobiyotanın yapısını şekillendirmede önemli bir bileşendir (Ehmann ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2023). Bağırsak AMP'lerinin kompleks yapısına ek olarak, pankreas asinüslerinden antimikrobiyal salgı-lama, bağırsak homeostazının korunması için kritik görünmektedir; çünkü potasyum kanalı Orail'in eksikliğine bağlı olarak pankreas kaynaklı katelisin ile ilişkili AMP üretiminin azalması sonucu artan sistemik mikrobiyal translokasyon ve inflamasyon nedeniyle ölüm oranları yükselmektedir (Ahuja ve ark., 2017). Patern Tanıma Reseptörleri (PRR'ler), patojenlerde bulunan molekülleri (Patojenle İlişkili Moleküler Paternler - PAMP'ler olarak adlandırılır) veya hasarlı hücreler tarafından salınan molekülleri (Hasarla İlişkili Moleküler Paternler - DAMP'ler) tanıyabilen proteinlerdir (Amarante-Mendes ve ark., 2018). Genel olarak, patern tanıma reseptörlerinin enfeksiyon sırasında mikrobiyal molekülleri tanıyarak enflamatuvar tepkileri başlattığı bilinmektedir. Bununla birlikte, patern tanıma reseptörlerinin ligandları sadece patojenlere özgü değildir; aynı zamanda normal kolonizasyon sırasında mikrobiyotada tarafından bol miktarda üretilir (Bianchi, 2007).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, mikrobiyotadan gelen bağırsak bakteriyel ligandlarının patern tanıma reseptörleri aracılığıyla konakçı doku ve bağışıklık gelişimini ve hastalıktan korunmayı desteklediğini göstermiştir (Durgun ve Özkan, 2021). Patern tanıma reseptörlerinin alt tipi olan TLR'ler, patojenlere karşı konak savunmasında yer alır, kommensal bakterilerin çoğalmasını düzenler ve doku bütünlüğünü korur (Rakoff-Nahoum ve ark., 2004). Kommensal *B. fragilis* tarafından üretilen Polisakkarit A, simbiyozu ve konakçı bağışıklık sisteminin

eğitilmesini sağlayan birleşik bir moleküldür (Ramakrishna ve ark., 2019). Bağırsak mikrobiyotada kompozisyonunu şekillendirdiği öne sürülen diğer Patern tanıma reseptörleri, Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein (NOD) benzeri reseptörlerdir. NOD1, adaptif lenfoid dokulara ve bağırsak homeostazının korunmasına yardımcı olan doğal bir sensör olarak görev yapar (Bouskra ve ark., 2008). Bakteriyel sensör NOD2, kommensal *Bacteroides vulgatus*'un büyümesini kısıtlayarak ince bağırsak iltihabını önler (Ramanan ve ark., 2014). NOD2'nin kommensal bakteriler tarafından uyarılması, bağırsak epitel kök hücre sağkalımını ve epitel rejenerasyonunu artırır (Nigro ve ark., 2014). Miyeloid farklılaşma temel yanıt proteini, Toll benzeri reseptör ve interlökin-1 reseptörü sinyal yollarında merkezi bir rol oynayan bir sitoplazmik proteindir (Chen ve ark., 2020). Miyeloid farklılaşma temel yanıt proteini (MyD88) eksikliği olan farelerde mikrobiyotada kompozisyonu değişiklik göstermektedir (Wen ve ark., 2008). MyD88, antibakteriyel bir lektin olan RegIII γ da dahil olmak üzere, yüzeyle ilişkili Gram-pozitif bakterilerin sayısını kısıtlayan ve adaptif bağışıklığın aktivasyonunu sınırlayan çeşitli AMP'lerin epitelyal ekspresyonunu kontrol eder (Vaishnava ve ark., 2011). Ayrıca MyD88, T hücresi farklılaşmasını düzenler, IgA'nın uyarılması yoluyla mikrobiyotada homeostazını destekler ve farelerde segmentli filamentöz bakterilerin büyümesini kısıtlayarak Th17 hücrelerinin büyümesini kontrol eder (Wang ve ark., 2015).

İnflamazomlar, enfeksiyona neden olan mikro-organizmalara ve konak proteinlerinden oluşan molekül-lere karşı inflamasyonun başlatılmasından sorumlu olan multiprotein komplekslerdir. Reseptör, adaptör ve efektör proteinlerin bir araya gelmesi sonucu oluşan inflamazomların pirin içeren NOD benzeri reseptör 1 (NLRP1), NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRP10, NLRP12, NLRC4 ve melanomda olmayan 2 (AIM2) olmak üzere 8 farklı tipi tanımlanmıştır (İspir ve Yücelik, 2019). NLRP6, bağırsak mukozasında mikrobiyotada bileşiminin düzenlenmesi ve bağırsak homeostazının sürdürülmesi ile bağlantılı olan bir inflamazomdur (Elinav ve ark., 2011). NLRP6 sinyalleri, epitelyal IL-18 salgılanmasını ve AMP ifade profillerini düzenleyen mikrobiyotada kaynaklı metabolitler ile modüle edilir (Levy ve ark., 2015). NLRP6'nın mikrobiyotada üzerindeki etkisi, mikrobiyotada yapısına bağlıdır ve NLRP6'dan yoksun farelerde disbiyoz, yalnızca *Helicobacter* spp. gibi patobiyotları içeren farklı mikrobiyotada konfigürasyonunun varlığında ortaya çıkar (Gálvez ve ark., 2017). NLR inflamazomlarının bir diğer önemli örneği NLRP3'tür. Bağırsak homeostazını korumada NLRP3 inflamazom sinyalizasyonunun regülasyonu gereklidir. Bağırsak hasarında, *Proteus mirabilis* gibi bazı mikrobiyotada türleri, NLRP3'e bağlı IL-1 β salınımını indüklemek için monositleri uyarır ve bağırsak iltihabına neden olur (Seo ve ark., 2015). İnflamazom sinyalizasyonu yoluyla mikrobiyotada ile etkileşime giren bir diğer önemli patern tanıma reseptörü AIM2'dir. AIM2 inflamazomunun IL-18/IL-22/STAT3 aracılığıyla bağırsak homeostazını düzenlediği tanımlanmıştır (Ratsimandresy ve ark., 2017). Memeli

peptidoglikan tanıma proteinleri, dengeli mikrobiyota yapılandırmasını sağlayarak ve hasara yanıt olarak NK hücreleri tarafından IFN γ üretimini önleyerek konağı kolitten korur (Saha ve ark., 2010). Bu koruyucu etkiler kısmen NOD2 ile sinerjik olarak sağlanır (Jing ve ark., 2014). Ipaf, NOD-leucine-rich repeat (LRR) protein ailesinin önemli bir üyesi olup sitozolik bir patern tanıma reseptörüdür ve Salmonella enfeksiyonlarına karşı verilen yanıtta kritik öneme sahiptir. Ipaf, hücre içi flagellini tanır ve inflamazomları aktive eder, kaspaz-1'i uyarır ve TLR5 sinyal yolu bağlamında IL-1 β üretimini sağlar (Franchi ve ark., 2006). Bununla birlikte, konak-kommensal etkileşimdeki rolü hala net bir şekilde tanımlanmamıştır. Konak-mikrobiyom simbiyozunun düzenlenmesinde potansiyel olarak rol oynayan ve daha fazla araştırma gerektiren diğer patern tanıma reseptörleri RIG-I Benzeri Reseptörler (Zhu ve ark., 2017) ve oligoadenilat sentaz benzeri reseptörlerdir (Hornung ve ark., 2014). Kommensal protistler, mikrobiyota araştırmalarının göz ardı edilmiş bir alanıdır. Chudnovskiy ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, murin kommensal protist *Trichomonas musculus*'in epitelyal inflamazom sinyalini aktive ederek ve dendritik hücre (DC) kaynaklı Th1 ve Th17 bağışıklığını teşvik ederek enterik bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Monositler ve makrofajlar, doğal bağışıklığın önemli efektör hücreleridir ve hayati homeostatik rollere sahiptir (Mosser ve Edwards, 2008). Son araştırmalar, monosit/makrofajlar ile kommensal mikrobiyota arasındaki ilişkilere ışık tutmaya başlamıştır. Mikrobiyota kaynaklı önemli bir polisakkaritin, murin bağırsak makrofajlarında anti-enflamatuar bir gen yapısına neden olduğu gösterilmiştir (Danne ve ark., 2017). Ayrıca bütirat, histon deasetilaz 3'ün inhibisyonu yoluyla monositlerin makrofajlara farklılaşmasına yol açabilir ve böylece konak anti-mikrobiyal savunmasını güçlendirebilir. Yakın zamanda, mikrobiyomlardan türetilen çözünür bir metabolit olan trimetilamin N-oksitin, NLRP inflamazoma bağımlı bir şekilde murin makrofajlarının polarizasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Sims ve ark., 2020). Doğal lenfoid hücreler (ILC'ler), enfeksiyonla mücadele etmek ve mukozal doku onarımını desteklemek için polarize sitokinler ve kemokinler salgılayan çeşitli bir doğal bağışıklık hücre popülasyonudur (Constantinides ve ark., 2014). Konağın bağırsak ILC'lerinin fenotipik çeşitliliği ve işlevsel plastisitesi, mikrobiyomdan gelen sinyallerin entegre edilmesiyle şekillenir (Gury-BenAri ve ark., 2016). Grup 3 ILC'lerin çoğalmasını ve fonksiyonunu düzenleyen faktörlerden biri mikrobiyal metabolit sensörü Ffar2'dir (Chun ve ark., 2019). Tip 3 ILC'ler, mikrobiyota konfigürasyonunun immün gözetimine aracılık ederek, IL-22'nin transkripsiyonel düzenleyicisi ID2'ye bağlı bir düzenleme yoluyla erken kolonizasyon direncini kolaylaştırır (Guo ve ark., 2015). Doğal sitotoksikite reseptörü (NCR) taşıyan ILC3 hücreleri, *Citrobacter rodentium* enfeksiyonu sırasında sekum homeostazını sağlamak için gereklidir (Rankin ve ark., 2016). Çocuklarda alerjik hastalık riski ile bağlantılı bir kommensal olan *Ruminococcus gnavus*, farelerde tip 2 ILC'leri uyatarak kolon ve akciğer parankiminin eozin

nofiller ve mast hücreleri tarafından infiltre edilmesine neden olur ve ILC'lerin immün toleransta önemli bir rolünü gösterir (Chua ve ark., 2018).

Adaptif Bağışıklık Sistemi ve Mikrobiyota Arasındaki Etkileşim

Konak-mikrobiyota etkileşimlerinin doğal bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkisine paralel olarak, son araştırmalar mikrobiyom ve adaptif bağışıklık sistemi arasındaki mutualizm mekanizmalarını da vurgulamıştır (Heidari ve ark., 2024). B hücreleri, bağırsak homeostazının çok önemli araçlarıdır ve kommensallere tepki veren çok çeşitli salgısal IgA antikorları üretirler (Peterson ve ark., 2007). Salgısal IgA, T hücresinden bağımsız veya T hücresine bağımlı bir şekilde üretilir. T hücresine bağımlı olarak üretilen IgA, bağırsak mikrobiyal topluluklarının oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (Sutherland ve ark., 2016). Bağırsak IgA'sı ile mikrobiyota arasındaki ilişki mutualistiktir; zira IgA repertuarının çeşitliliği ve seçiciliği, mikrobiyomun çeşitlenmesine ve dengelenmesine katkıda bulunur. Bu durum, IgA homeostatik reaksiyonlarını düzenleyici bir döngü içinde destekleyen Foxp3+ düzenleyici T hücrelerinin genişlemesini kolaylaştırır (Kawamoto ve ark., 2014; Shao ve ark., 2023). Bağırsak salgısal IgA antikorları, tercihen koliform bakterileri sararak enterik homeostazın aksamamasını ve enflamasyonu önler (Palm ve ark., 2014). B hücrelerinin veya IgA'nın eksikliği durumunda, bağırsak epitelleri, mikrobiyom bileşimindeki müteakip değişikliklerle ilişkili olan interferona bağlı yanıt yollarının aracılık ettiği epitelyal doğal bağışıklık savunma mekanizmalarını yukarı regüle eder. Bu süreçte Gata4 ile ilişkili metabolik işlevlerin eş zamanlı olarak baskılanması, bağırsak emiliminde bozulma ve metabolik değişikliklerle sonuçlanmaktadır (Shulzhenko ve ark., 2011; Earley ve ark., 2023). Nagashima ve ark. (2017), yaptıkları çalışmada NF- κ B ligand sitokinini ifade eden yeni bir subepitelyal mezenkimal hücre alt grubunun bağırsak M hücrelerini indüklediğini ve böylece IgA üretimini ve bağırsak mikrobiyotasının çeşitlenmesini teşvik ettiğini tespit etmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyomu ile CD4+ düzenleyici T hücreleri arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymuştur (Shim ve ark., 2023). Kolonik CD4+ düzenleyici T hücrelerinin bir alt grubu, lifleri kısa zincirli yağ asitlerine fermente edebilen bakteri gruplarının yokluğu nedeniyle GF (germ-free; mikropsuz) farelerde farklılaşmamaktadır (Arpaia ve ark., 2013; Smith ve ark., 2013). Bağırsak bakterilerine karşı reaksiyon, patojenlere karşı geniş bir koruyucu bağışıklık hücreleri havuzu sağlayarak homeostazı destekleyebilen bağırsak ve sistemik insan CD4+ T hücrelerinin 'sağlıklı' bir özelliği gibi görünmektedir (Hegazy ve ark., 2017; Jacobse ve ark., 2021). Bu hücreler arasında Th17 alt grubu, hem konakçı koruması hem de enflamatuar bozukluklardaki karmaşık rolleri nedeniyle yoğun bir şekilde incelenmektedir (Miossec ve Kolls, 2012). Bağırsakta işlevsel olarak farklı Th17 hücre popülasyonları bulunur ve bunların enflamatuar eğilimleri büyük ölçüde farklılaşmalarını

tetikleyen farklı bakteriler tarafından belirlenir. Örneğin, *Citrobacter* kaynaklı Th17 hücreleri güçlü bir enflamatuvar sitokin kaynağıdır (Omenetti ve ark., 2019). Mikrobiyotanın bağırsakta (Atarashi ve ark., 2015) ve deride (Naik ve ark., 2012) Th17 farklılaşmasında rol oynadığı iyi bilinmekle birlikte, ağız bariyerinde Th17 hücrelerinin gelişimi büyük ölçüde mikrobiyal kolonizasyondan bağımsız görünmektedir (Dutzan ve ark., 2017). Adaptif T hücresi yanıtlarının mikrobiyom tarafından düzenlenmesinin bir başka örneği, efektör fonksiyonları hücre içi patojenlerin ve kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasında çok önemli rol oynayan CD8⁺ (sitotoksik) T hücreleriyle ilgilidir. CD8⁺ T hücrelerinin etkinleşmesi, profesyonel antijen sunan hücreler tarafından gerçekleştirilen antijen sunumu ve CD4⁺ T hücrelerinden gelen yardımcı sinyallerle desteklenmelidir (Bedoui ve ark., 2016). Ancak bu şekilde aktive edilen CD8⁺ T hücreleri, GF farelerde bellek hücrelerine farklılaşamaz; çünkü bellek oluşumunun desteklenmesi için mikrobiyota kaynaklı kısa zincirli yağ asitlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Nagashima ve ark., 2017). Bağırsakta salgılanan primer safra asitlerinin bir kısmı kolona giderek mikrobiyota tarafından sekonder safra asitlerine dönüştürülür ve henüz tam olarak keşfedilmemiş çeşitli sinyal işlevlerine sahip olabilirler. Son çalışmalar, mikrobiyota kaynaklı ikincil safra asitlerinin bağırsak ROR γ + düzenleyici T hücrelerinin homeostazını düzenlediğini göstermiştir (Song ve ark., 2020). Foliküler yardımcı T (Tfh) hücreleri B hücrelerine yardımcı olma konusunda özelleşmiş olup, germinal merkez oluşumu, afinite olgunlaşması, yüksek afiniteli antikor yanıtlarının ve bellek B hücrelerinin üretilmesi için çok önemlidirler (Crotty, 2014). Proietti ve ark. (2014) tarafından yapılan araştırmalar, programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) koreseptörünün veya ATP kapılı iyonotropik reseptör P2RX7'nin ekspresyon eksikliğinden kaynaklanan Tfh hücre eksikliğinin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirebileceğini göstermiştir; bu bulgular ışığında Tfh hücrelerinin mikrobiyota homeostazının korunmasında rol oynadığı anlaşılmaktadır. GF farelerinde Tfh hücre farklılaşması bozulduğundan ve T hücrelerine özgü MyD88 sinyalini aktive eden TLR2 agonistlerinin uygulanmasıyla geri kazanılabildiğinden, Tfh hücreleri ile mikrobiyota arasındaki ilişki karşılıklıdır (Kubinak ve ark., 2015). Farelerde segmentli filamentöz bakteriler (SFB), IL-2'nin CD4⁺ T hücrelerine erişimini sınırlandırarak Peyer plaklarında Tfh hücre farklılaşmasını tetikleyebilir ve böylece Tfh hücrelerinde ana düzenleyici Bcl-6'yı güçlendirebilir (Zheng ve ark., 2020). Farelerde SFB kaynaklı Tfh hücre farklılaşmasının otoantikor üretimini uyarabildiği ve böylece artriti şiddetlendirebildiği göz önüne alındığında, mikrobiyota-Tfh ekseninin otoimmün hastalıklarla da ilgili olabileceği düşünülmektedir (Teng ve ark., 2016). Bu bilgilere ek olarak, son yapılan çalışmalar mikrobiyota ile, bağışıklık yanıtlarını şekillendiren önemli bir antijen sunan hücre sınıfı olan dokuda yerleşik DC'ler arasındaki ilişkileri ortaya koymuştur. DC'ler, bakterileri doğrudan yakalamak için dendritlerini epitel dışına gönderebilmektedir (Rescigno ve ark., 2001). Martínez-Ló-

pez ve ark. (2019), DC'lerdeki Syk kinaza bağlı bir sinyal yolunun, CD4⁺ T hücreleri tarafından mikrobiyota kaynaklı IL-17 ve IL-22 üretimi için kritik olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, nonkanonik bir NF- κ B-indükleyici kinazın (NIK) yakın zamanda mukozal DC'ler işlevinin önemli bir aracısı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, DC'lere özgü NIK eksikliğinin enterik IgA salgılanmasını ve mikrobiyota homeostazını değiştirerek fareleri enterik patojenlere karşı duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir (Jie ve ark., 2018). Kommensal mikrobiyota ile önemli ilişkileri olan ve nispeten daha az araştırılmış bir bağışıklık hücresi grubu da invaryant doğal öldürücü T hücreleridir (iNKT'ler). Bağırsak mikrobiyotası farelerde iNKT'lerin fenotiplerini ve fonksiyonlarını etkiler; GF hayvanlardan elde edilen iNKT'ler daha az olgun bir fenotip gösterir ve antijenler tarafından aktivasyonları azalır (Wingender ve ark., 2012). Yenidoğan GF farelerin kommensal *Bacteroides fragilis* ile mono-kolonizasyonu veya *B. fragilis* kaynaklı saflaştırılmış bir sfingolipide maruz bırakılması, GF farelerde iNKT hücre sayılarını restore edebilmiş ve hayvanları oksazolon kaynaklı kolitten koruyabilmiştir (An ve ark., 2014).

Konakçı Mikrobiyota Toleransı

Konakçı, immün tolerans olarak adlandırılan bir mekanizma sayesinde kendi bağırsak mikrobiyotasını tolere edebilmektedir. İmmün tolerans, bağışıklık sisteminin kommensal mikrobiyotası gibi zararsız antijenleri enflamatuvar yanıt tetiklemeden tanıma ve tolere etme yeteneğidir (Mowat, 2018). Bu tolerans, konakçı ile mikrobiyotası arasında dengeli bir ilişkinin sürdürülmesi için gereklidir. Birkaç temel mekanizma, konağın kendi mikrobiyotasını tolere etme yeteneğine katkıda bulunur. Konakçıların mikrobiyota ile ilişkilerini sürdürmek için kullandıkları ana stratejilerden biri, mikroorganizmalar ile epitel hücrelerinin yüzeyi arasındaki teması en aza indirmek ve böylece doku iltihabını ve mikrobiyal translokasyonu sınırlamaktır. En yüksek yoğunlukta kommensal içeren gastrointestinal sistemde bu segregasyon, epitel hücreleri, mukus, IgA, antimikrobiyal peptitler ve immün hücrelerin kombine etkisiyle sağlanır. Bu yapısal ve immünolojik bileşenler birlikte "Mucosal Firewall" olarak bilinir (Macpherson ve ark., 2009). Mukus, mikrobiyota ile konak dokular arasındaki teması sınırlayan ve mikrobiyal translokasyonu önleyen temel duvardır (Shan ve ark., 2013). Goblet hücreleri tarafından mukus üretimine ek olarak, tüm bağırsak epitel hücre çeşitleri, kommensal mikrobiyotaya maruz kalmayı sınırlamada önemli bir rol oynayan antimikrobiyal peptitler üretebilir (Arike ve ark., 2020). Doğumdan hemen sonra veya GF farelerin kolonizasyonunu takiben ortaya çıkan RegIII γ , en iyi karakterize edilmiş mukozal antimikrobiyal peptidlerden biridir (Cash ve ark., 2006). Bu lektinin (RegIII γ) üretimi MyD88'e bağlı bir şekilde flora tarafından kontrol edilir ve Gram-pozitif bakteriler üzerinde doğrudan mikrobisidal bir etkiye sahiptir (Ismail ve ark., 2011). Mukozada RegIII γ gibi antimikrobiyal peptitlerin birikmesi, mikrobiyota ile konak bağırsak arasındaki ayrımın korunmasına katkıda bulunarak "demilitari-

ze bölge” olarak adlandırılan fiziksel bir ayrım oluşturur (Vaishnava ve ark., 2011). Bağırsak bakterilerinin bölümlere ayrılması aynı zamanda IgA sekresyonuna bağlıdır. Kommensal spesifik IgA, epitel ile ilişkili kommensalleri örnekleyen ve kommensal kaynaklı antijenlere spesifik IgA üretmek için Peyer plaklarında B ve T hücreleri ile etkileşime giren bağırsak DC’ler yardımıyla üretilir. Buna ek olarak, bağırsak epitel hücre bariyerini geçen kommensal bakteriler, lamina propriada bulunan makrofajlar tarafından hızla yutulup ortadan kaldırılabilir veya DC’ler tarafından taşınabilir. Bakteri yüklü DC’ler bağırsak lenfatikleri yoluyla mezenterik lenf düğümüne gider, ancak daha fazla nüfuz etmeyerek mukozada bölümlere ayrılmış bir IgA yanıtının indüklenmesine yol açar (Macpherson ve Uhr, 2004). IgA ve B hücreleri bağırsak lamina propriasına göç eder ve daha sonra epitel hücreleri aracılığıyla transitoze edilen IgA salgılar. Bu transsitoz IgA’lar, kommensal genlerin ekspresyonunu etkileyerek (Peterson ve ark., 2007) ve kommensal bakterilerin epitel yüzeylerine yapışmasını önleyerek konakçının kommensal bakterilerle etkileşimini kontrol eder (Wei ve ark., 2011). Aktif veya bellek T hücrelerinin çoğu, deri ve gastrointestinal sistem gibi kommensaller tarafından sürekli olarak kolonize edilen dokularda bulunur. Özellikle, sağlıklı koşullarda IL-17 (Th17) ve IFN γ (Th1) T hücrelerinin çoğu gastrointestinal sistemde bulunur ve mikrobiyotadan gelen sinyallerle gelişir (Gaboriau-Routhiau ve ark., 2009). Özellikle Th17 hücreleri, IL-17 ve özellikle IL-22 gibi sitokinler üretir ve bu sitokinlerin epitel hücrelerinin fonksiyonu üzerinde etki etme kabiliyeti sayesinde kommensallerle homeostatik diyaloga katkıda bulunur. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) veya Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS) enfeksiyonu sırasında gözlenen bağırsakta Th17 soyunun sürdürülememesi, virüsün yayılmasına katkıda bulunan mikrobiyal translokasyon ile ilişkilidir (Klatt ve ark., 2013; Schnell ve ark., 2023). IL-22’nin mukozal bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi oldukça pleiotropiktir ve antimikrobiyal peptit üretimini teşvik eder. Ayrıca yara onarımını düzenler, epitelyal rejenerasyonu ve mukus üretimini artırır (Zenewicz ve Flavell, 2011). Bu sitokin diğer hücre soyları tarafından ve daha spesifik olarak bağırsakta bulunan ve grup 3 doğal lenfoid hücreler (ILC) olarak bilinen doğal bir hücre popülasyonu tarafından da üretilir. Bazı araştırmalar bu hücrelerin gelişiminin mikrobiyotadan gelen sinyallerden bağımsız olduğunu öne sürse de fenotipleri ve işlevsel kapasiteleri doğumda mikrobiyal kolonizasyonu takiben bağırsak ortamındaki fizyolojik değişikliklere uyum sağlayacak şekilde gelişebilir (Qiu ve ark., 2013). ILC’ler tarafından IL-22 üretimi, mikrobiyota topluluğunun belirli üyelerinin ve daha spesifik olarak *Alcaligenes* cinsi bakteriler gibi mukozanın lenfoid yapılarında bulunan mikroorganizmaların hapsedilmesini teşvik eder (Qiu ve ark., 2013).

SONUÇ

Sonuç olarak, mikrobiyota ve bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık ilişki, bağışıklık homeostazı ve toleransının sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

Çeşitli mikrobiyal toplulukların varlığı, T lenfositler ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere, uygun bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesi için gerekli olan çeşitli bağışıklık hücrelerinin gelişimini ve işlevini etkiler. Bu dengedeki aksaklıklar immün disfonksiyona ve otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilir. Mikrobiyom ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlerin anlaşılması, bağışıklık sistemini güçlendirmek ve hastalıkları önlemek için mikrobiyotanın modüle edilmesini amaçlayan potansiyel terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlayacaktır. Gelecekteki araştırmalar, bu etkileşimlerin altında yatan mekanizmaları ve bunların insan ve hayvan sağlığı üzerindeki etkilerini incelemeyi desteklemelidir.

KAYNAKLAR

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J. & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6(237), 237ra65.
- Ahuja, M., Schwartz, D. M., Tandon, M., Son, A., Zeng, M., Swaim, W., Eckhaus, M., Hoffman, V., Cui, Y., Xiao, B., Worley, P. F. & Muallem, S. (2017). Orai1-mediated antimicrobial secretion from pancreatic acini shapes the gut microbiome and regulates gut innate immunity. *Cell Metabolism*, 25(3), 635–646.
- Amarante-Mendes, G. P., Adjemian, S., Branco, L. M., Zanetti, L. C., Weinlich, R. & Bortoluci, K. R. (2018). Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery. *Frontiers in Immunology*, 9, 2379.
- An, D., Oh, S. F., Olszak, T., Neves, J. F., Avci, F. Y., Erturk-Hasdemir, D., Lu, X., Zeissig, S., Blumberg, R. S. & Kasper, D. L. (2014). Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell*, 156(1–2), 123–133.
- Arike, L., Seiman, A., van der Post, S., Rodriguez Piñeiro, A. M., Ermund, A., Schütte, A., Bäckhed, F., Johansson, M. E. V. & Hansson, G. C. (2020). Protein turnover in epithelial cells and mucus along the gastrointestinal tract is coordinated by the spatial location and microbiota. *Cell Reports*, 30(4), 1077–1087.e3.
- Arpaia, N. & Rudensky, A. Y. (2014). Microbial metabolites control gut inflammatory responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(6), 2058–2059.
- Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veeken, J., deRoos, P., Liu, H., Cross, J. R., Pfeffer, K., Coffey, P. J. & Rudensky, A. Y. (2013). Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 504(7480), 451–455.
- Atarashi, K., Tanoue, T., Ando, M., Kamada, N., Nagano, Y., Narushima, S., Suda, W., Imaoka, A., Setoyama, H., Nagamori, T., Ishikawa, E., Shima, T., Hara, T., Kado, S., Jinnohara, T., Ohno, H., Kon-

- do, T., Toyooka, K., Watanabe, E., Yokoyama, S. & Honda, K. (2015). Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*, 163(2), 367–380.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y. S., Kotowska, D., Colding, C., Tremaroli, V. & Wang, J. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 690–703.
- Bauer, H., Horowitz, R. E., Levenson, S. M. & Popper, H. (1963). The response of the lymphatic tissue to the microbial flora: Studies on germfree mice. *American Journal of Pathology*, 42(4), 471–483.
- Bedoui, S., Heath, W. R. & Mueller, S. N. (2016). CD4(+) T-cell help amplifies innate signals for primary CD8(+) T-cell immunity. *Immunological Reviews*, 272(1), 52–64.
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., Mitter, B. & Schlöter, M. (2020). Microbiome definition revisited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103.
- Bevins, C. L. & Salzman, N. H. (2011). Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 9(5), 356–368.
- Bianchi, M. E. (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: All we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*, 81(1), 1–5.
- Bouskra, D., Brézillon, C., Bérard, M., Werts, C., Varona, R., Boneca, I. G. & Eberl, G. (2008). Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*, 456(7221), 507–510.
- Butler, J. E., Santiago-Mateo, K., Wertz, N., Sun, X., Sinkora, M. & Francis, D. L. (2016). Antibody repertoire development in fetal and neonatal piglets. XXIV. Hypothesis: The ileal Peyer patches (IPP) are the major source of primary, undiversified IgA antibodies in newborn piglets. *Developmental and Comparative Immunology*, 65, 340–351.
- Cash, H. L., Whitham, C. V., Behrendt, C. L. & Hooper, L. V. (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, 313(5790), 1126–1130.
- Chen, L., Zheng, L., Chen, P. & Liang, G. (2020). Myeloid differentiation primary response protein 88 (MyD88): The central hub of TLR/IL-1R signaling. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(22), 13316–13329.
- Cheng, J., Lei, H., Xie, C., Chen, J., Yi, X., Zhao, F., Yuan, Y., Chen, P., He, J., Luo, C., Shu, D., Qu, H. & Ji, J. (2023). B lymphocyte development in the bursa of Fabricius of young broilers is influenced by the gut microbiota. *Microbiology Spectrum*, 11(2), e0479922.
- Chua, H. H., Chou, H. C., Tung, Y. L., Chiang, B. L., Liao, C. C., Liu, H. H. & Ni, Y. H. (2018). Intestinal dysbiosis featuring abundance of *Ruminococcus gnavus* associates with allergic diseases in infants. *Gastroenterology*, 154(1), 154–167.
- Chudnovskiy, A., Mortha, A., Kana, V., Kennard, A., Ramirez, J. D., Rahman, A., Remark, R., Mogno, I., Ng, R., Gnajatic, S., Amir, E. A. D., Solovov, A., Greenbaum, B., Clemente, J., Faith, J., Belkaid, Y., Grigg, M. E. & Merad, M. (2016). Host-protozoan interactions protect from mucosal infections through activation of the inflammasome. *Cell*, 167(2), 444–456.e14.
- Chun, E., Lavoie, S., Fonseca-Pereira, D., Bae, S., Michaud, M., Hoveyda, H. R., Fraser, G. L., Gallini Comeau, C. A., Glickman, J. N., Fuller, M. H., Layden, B. T. & Garrett, W. S. (2019). Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity. *Immunity*, 51(5), 871–884.e6.
- Constantinides, M. G., McDonald, B. D., Verhoef, P. A. & Bendelac, A. (2014). A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature*, 508(7496), 397–401.
- Crotty, S. (2014). T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity*, 41(4), 529–542.
- Danne, C., Ryzhakov, G., Martínez-López, M., Ilott, N. E., Franchini, F., Cuskin, F., Lowe, E. C., Bullers, S. J., Arthur, J. S. C. & Powrie, F. (2017). A large polysaccharide produced by *Helicobacter hepaticus* induces an anti-inflammatory gene signature in macrophages. *Cell Host & Microbe*, 22(6), 733–745.e5.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N. & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971–11975.
- Dutzan, N., Abusleme, L., Bridgeman, H., Greenwell-Wild, T., Zangerle-Murray, T., Fife, M. E., Bouladoux, N., Linley, H., Brenchley, L., Wemyss, K., Calderon, G., Hong, B. Y., Break, T. J., Bowdish, D. M. E., Lionakis, M. S., Jones, S. A., Trinchieri, G., Diaz, P. I., Belkaid, Y., Konkel, J. E. & Moutsopoulos, N. M. (2017). On-going mechanical damage from mastication drives homeostatic Th17 cell responses at the oral barrier. *Immunity*, 46(1), 133–147.
- Earley, Z. M., Lisicka, W., Sifakis, J. J., Aguirre-Gamboa, R., Kowalczyk, A., Barlow, J. T., Shaw, D.

- G., Discepolo, V., Tan, I. L., Gona, S., Ernest, J. D., Matzinger, P., Barreiro, L. B., Morgun, A., Bendelac, A., Ismagilov, R. F., Shulzhenko, N., Riesenfeld, S. J. & Jabri, B. (2023). GATA4 controls regionalization of tissue immunity and commensal-driven immunopathology. *Immunity*, 56(1), 43–57.e10.
- Ehmann, D., Wendler, J., Koeninger, L., Larsen, I. S., Klag, T., Berger, J., Marette, A., Schaller, M., Stange, E. F., Malek, N. P., Jensen, B. a. H., & Wehkamp, J. (2019). Paneth cell α -defensins HD-5 and HD-6 display differential degradation into active antimicrobial fragments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(9), 3746–3751.
- Elinav, E., Strowig, T., Kau, A. L., Henao-Mejia, J., Thaïss, C. A., Booth, C. J., Peaper, D. R., Bertin, J., Eisenbarth, S. C., Gordon, J. I. & Flavell, R. A. (2011). NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 145(5), 745–757.
- Franchi, L., Amer, A., Body-Malapel, M., Kanneganti, T. D., Özören, N., Jagirdar, R., Inohara, N., Vandenabeele, P., Bertin, J., Coyle, A., Grant, E. P. & Núñez, G. (2006). Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in salmonella-infected macrophages. *Nature Immunology*, 7(6), 576–582.
- Fulde, M., Sommer, F., Chassaing, B., van Vorst, K., Dupont, A., Hensel, M., Basic, M., Klopffleisch, R., Rosenstiel, P., Bleich, A., Bäckhed, F., Gewirtz, A. T. & Hornef, M. W. (2018). Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature*, 560(7719), 489–493.
- Gaboriau-Routhiau, V., Rakotobe, S., Lécuyer, E., Mulder, I., Lan, A., Bridonneau, C., Rochet, V., Pisi, A., De Paepe, M., Brandi, G., Eberl, G., Snel, J., Kelly, D. & Cerf-Bensussan, N. (2009). The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity*, 31(4), 677–689.
- Gálvez, E. J. C., Iljazovic, A., Gronow, A., Flavell, R. & Strowig, T. (2017). Shaping of intestinal microbiota in Nlrp6- and Rag2-deficient mice depends on community structure. *Cell Reports*, 21(13), 3914–3926.
- Gomez de Agüero, M., Ganai-Vonarburg, S. C., Fuhrer, T., Rupp, S., Uchimura, Y., Li, H., Steinert, A., Heikenwalder, M., Hapfelmeier, S., Sauer, U., McCoy, K. D. & Macpherson, A. J. (2016). The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, 351(6279), 1296–1302.
- Guo, X., Liang, Y., Zhang, Y., Lasorella, A., Kee, B. L. & Fu, Y. X. (2015). Innate lymphoid cells control early colonization resistance against intestinal pathogens through ID2-dependent regulation of the microbiota. *Immunity*, 42(4), 731–743.
- Gury-BenAri, M., Thaïss, C. A., Serafini, N., Winter, D. R., Giladi, A., Lara-Astiaso, D., Levy, M., Salame, T. M., Weiner, A., David, E., Shapiro, H., Dori-Bachash, M., Pevsner-Fischer, M., Lorenzo-Vivas, E., Keren-Shaul, H., Paul, F., Harmelin, A., Eberl, G., Itzkovitz, S., Tanay, A. & Amit, I. (2016). The spectrum and regulatory landscape of intestinal innate lymphoid cells are shaped by the microbiome. *Cell*, 166(5), 1231–1246.e13.
- Güçlü Durgun, S. & Deveci Özkan, A. (2021). Bağırsak mikrobiyotası ve toll benzeri reseptörler arasındaki ilişki: Bağışıklık ve metabolizma. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 5(1), 12–21.
- Haase, S., Haghikia, A., Wilck, N., Müller, D. N. & Linker, R. A. (2018). Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*, 154(2), 230–238.
- Hapfelmeier, S., Lawson, M. A., Slack, E., Kirundi, J. K., Stoel, M., Heikenwalder, M., Cahenzli, J., Velykoredko, Y., Balmer, M. L., Endt, K., Geuking, M. B., Curtiss, R., McCoy, K. D. & Macpherson, A. J. (2010). Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*, 328(5986), 1705–1709.
- Hegazy, A. N., West, N. R., Stubbington, M. J. T., Wendt, E., Suijker, K. I. M., Datsi, A., This, S., Danne, C., Campion, S., Duncan, S. H., Owens, B. M. J., Uhlig, H. H., McMichael, A., Oxford IBD Cohort Investigators, Berghaler, A., Teichmann, S. A., Keshav, S. & Powrie, F. (2017). Circulating and tissue-resident CD4⁺ T cells with reactivity to intestinal microbiota are abundant in healthy individuals and function is altered during inflammation. *Gastroenterology*, 153(5), 1320–1337.e16.
- Heidari, M., Maleki Vareki, S., Yaghobi, R. & Karimi, M. H. (2024). Microbiota activation and regulation of adaptive immunity. *Frontiers in Immunology*, 15, 1498765.
- Hornung, V., Hartmann, R., Ablasser, A. & Hopfner, K. P. (2014). OAS proteins and cGAS: Unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nature Reviews Immunology*, 14(8), 521–528.
- Ignacio, A., Czyz, S. & McCoy, K. D. (2024). Early life microbiome influences on development of the mucosal innate immune system. *Seminars in Immunology*, 73, 101885.
- Ismail, A. S., Severson, K. M., Vaishnava, S., Behrendt, C. L., Yu, X., Benjamin, J. L., Ruhn, K. A., Hou, B., DeFranco, A. L., Yarovsky, F. & Hooper, L. V. (2011). Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

- United States of America*, 108(21), 8743–8748.
- Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E. L., Shima, T., Karaoz, U., Wei, D., Goldfarb, K. C., Santee, C. A., Lynch, S. V., Tanoue, T., Imaoka, A., Itoh, K., Takeda, K., Umesaki, Y., Honda, K. & Littman, D. R. (2009). Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 139(3), 485–498.
- İspir, F. & Yücelik, Ş. S. (2019). İnflamazomların karaciğer toksisitesindeki rolü. *HUJPHARM*, 39(2), 90–97.
- Jacobse, J., Li, J., Rings, E. H. H. M., Samsom, J. N. & Goettel, J. A. (2021). Intestinal regulatory T cells as specialized tissue-restricted immune cells in intestinal immune homeostasis and disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 716499.
- Jie, Z., Yang, J. Y., Gu, M., Wang, H., Xie, X., Li, Y., Liu, T., Zhu, L., Shi, J., Zhang, L., Zhou, X., Joo, D., Brightbill, H. D., Cong, Y., Lin, D., Cheng, X. & Sun, S. C. (2018). NIK signaling axis regulates dendritic cell function in intestinal immunity and homeostasis. *Nature Immunology*, 19(11), 1224–1235.
- Jing, X., Zulfiqar, F., Park, S. Y., Núñez, G., Dziarski, R. & Gupta, D. (2014). Peptidoglycan recognition protein 3 and Nod2 synergistically protect mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *Journal of Immunology*, 193(6), 3055–3069.
- Jordan, C. K. I. & Clarke, T. B. (2024). How does the microbiota control systemic innate immunity? *Trends in Immunology*, 45(2), 94–102.
- Kawamoto, S., Maruya, M., Kato, L. M., Suda, W., Atarashi, K., Doi, Y., Tsutsui, Y., Qin, H., Honda, K., Okada, T., Hattori, M. & Fagarasan, S. (2014). Foxp3(+) T cells regulate immunoglobulin A selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis. *Immunity*, 41(1), 152–165.
- Klatt, N. R., Funderburg, N. T. & Brenchley, J. M. (2013). Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends in Microbiology*, 21(1), 6–13.
- Kubinak, J. L., Petersen, C., Stephens, W. Z., Soto, R., Bake, E., O'Connell, R. M. & Round, J. L. (2015). MyD88 signaling in T cells directs IgA-mediated control of the microbiota to promote health. *Cell Host & Microbe*, 17(2), 153–163.
- Lauder, A. P., Roche, A. M., Sherrill-Mix, S., Bailey, A., Laughlin, A. L., Bittinger, K., Leite, R., Elovitz, M. A., Parry, S. & Bushman, F. D. (2016). Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome*, 4(1), 29.
- Levy, M., Thaïss, C. A., Zeevi, D., Dohnalová, L., Zilberman-Schapira, G., Mahdi, J. A., David, E., Savidor, A., Korem, T., Herzig, Y., Pevsner-Fischer, M., Shapiro, H., Christ, A., Harmelin, A., Halpern, Z., Latz, E., Flavell, R. A., Amit, I., Segal, E. & Elinav, E. (2015). Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell*, 163(6), 1428–1443.
- Liu, Y., Zhang, J., Yang, G., Tang, C., Li, X., Lu, L., Long, K., Sun, J., Ding, Y., Li, X., Li, M., Ge, L. & Ma, J. (2024). Effects of the commensal microbiota on spleen and mesenteric lymph node immune function: Investigation in a germ-free piglet model. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1398631.
- Macpherson, A. J. & Uhr, T. (2004). Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*, 303(5664), 1662–1665.
- Macpherson, A. J., Slack, E., Geuking, M. B. & McCoy, K. D. (2009). The mucosal firewalls against commensal intestinal microbes. *Seminars in Immunopathology*, 31(2), 145–149.
- Martínez-López, M., Iborra, S., Conde-Garrosa, R., Mastangelo, A., Danne, C., Mann, E. R., Reid, D. M., Gaboriau-Routhiau, V., Chaparro, M., Lorenzo, M. P., Minnerup, L., Saz-Leal, P., Slack, E., Kemp, B., Gisbert, J. P., Dzionek, A., Robinson, M. J., Rupérez, F. J., Cerf-Bensussan, N. & Sancho, D. (2019). Microbiota sensing by Mincle-Syk axis in dendritic cells regulates interleukin-17 and -22 production and promotes intestinal barrier integrity. *Immunity*, 50(2), 446–461.
- Mazmanian, S. K., Liu, C. H., Tzianabos, A. O. & Kasper, D. L. (2005). An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 122(1), 107–118.
- Miossec, P., & Kolls, J. K. (2012). Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nature reviews. Drug discovery*, 11(10), 763–776.
- Mosser, D. M., & Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature reviews. Immunology*, 8(12), 958–969.
- Mowat, A. M. (2018). To respond or not to respond: A personal perspective of intestinal tolerance. *Nature Reviews Immunology*, 18(6), 405–415.
- Nagashima, K., Sawa, S., Nitta, T., Tsutsumi, M., Okamura, T., Penninger, J. M., Nakashima, T. & Takayanagi, H. (2017). Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nature Immunology*, 18(6), 675–682.
- Naik, S., Bouladoux, N., Wilhelm, C., Molloy, M. J., Salcedo, R., Kastenmuller, W., Deming, C., Quinones, M., Koo, L., Conlan, S., Spencer, S., Hall, J. A., Dzutsev, A., Kong, H., Campbell, D. J., Trinchieri, G., Segre, J. A. & Belkaid, Y. (2012). Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*, 337(6098), 1115–1119.
- Nigro, G., Rossi, R., Commere, P. H., Jay, P. & Sansonetti, P. J. (2014). The cytosolic bacterial peptidoglycan sensor Nod2 affords stem cell protection

- and links microbes to gut epithelial regeneration. *Cell Host & Microbe*, 15(6), 792–798.
- Omenetti, S., Bussi, C., Metidji, A., Iseppon, A., Lee, S., Tolaini, M., Li, Y., Kelly, G., Chakravarty, P., Shoaie, S., Gutierrez, M. G. & Stockinger, B. (2019). The intestine harbors functionally distinct homeostatic tissue-resident and inflammatory Th17 cells. *Immunity*, 51(1), 77–89.e6.
- Palm, N. W., de Zoete, M. R., Cullen, T. W., Barry, N. A., Stefanowski, J., Hao, L., Degnan, P. H., Hu, J., Peter, I., Zhang, W., Ruggiero, E., Cho, J. H., Goodman, A. L. & Flavell, R. A. (2014). Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*, 158(5), 1000–1010.
- Pannaraj, P. S., Li, F., Cerini, C., Bender, J. M., Yang, S., Rollie, A., Adisetiyo, H., Zabih, S., Lincez, P. J., Bittinger, K., Bailey, A., Bushman, F. D., Sleasman, J. W. & Aldrovandi, G. M. (2017). Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatrics*, 171(7), 647–654.
- Peterson, D. A., McNulty, N. P., Guruge, J. L. & Gordon, J. I. (2007). IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host & Microbe*, 2(5), 328–339.
- Proietti, M., Cornacchione, V., Rezzonico Jost, T., Romagnani, A., Faliti, C. E., Perruzza, L., Rigoni, R., Radaelli, E., Caprioli, F., Preziuso, S., Brannetti, B., Thelen, M., McCoy, K. D., Slack, E., Traggi, E. & Grassi, F. (2014). ATP-gated ionotropic P2X7 receptor controls follicular T helper cell numbers in Peyer's patches to promote host-microbiota mutualism. *Immunity*, 41(5), 789–801.
- Qiu, J., Guo, X., Chen, Z. M., He, L., Sonnenberg, G. F., Artis, D., Fu, Y. X. & Zhou, L. (2013). Group 3 innate lymphoid cells inhibit T-cell-mediated intestinal inflammation through aryl hydrocarbon receptor signaling and regulation of microflora. *Immunity*, 39(2), 386–399.
- Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S. & Medzhitov, R. (2004). Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 118(2), 229–241.
- Ramakrishna, C., Kujawski, M., Chu, H., Li, L., Mazmanian, S. K. & Cantin, E. M. (2019). *Bacteroides fragilis* polysaccharide A induces IL-10 secreting B and T cells that prevent viral encephalitis. *Nature Communications*, 10(1), 2153.
- Ramanan, D., Tang, M. S., Bowcutt, R., Loke, P. & Cadwell, K. (2014). Bacterial sensor Nod2 prevents inflammation of the small intestine by restricting the expansion of the commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity*, 41(2), 311–324.
- Rankin, L. C., Girard-Madoux, M. J., Seillet, C., Mielke, L. A., Kerdiles, Y., Fenis, A., Wieduwild, E., Putoczki, T., Mondot, S., Lantz, O., Demon, D., Papenfuss, A. T., Smyth, G. K., Lamkanfi, M., Carotta, S., Renauld, J. C., Shi, W., Carpenter, S., Soos, T., Arendt, C. & Vivier, E. (2016). Complementarity and redundancy of IL-22-producing innate lymphoid cells. *Nature Immunology*, 17(2), 179–186.
- Ratsimandresy, R. A., Indramohan, M., Dorfleutner, A. & Stehlik, C. (2017). The AIM2 inflammasome is a central regulator of intestinal homeostasis through the IL-18/IL-22/STAT3 pathway. *Cellular & Molecular Immunology*, 14(1), 127–142.
- Rescigno, M., Rotta, G., Valzasina, B. & Ricciardi-Castagnoli, P. (2001). Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology*, 204(5), 572–581.
- Saha, S., Jing, X., Park, S. Y., Wang, S., Li, X., Gupta, D. & Dziarski, R. (2010). Peptidoglycan recognition proteins protect mice from experimental colitis by promoting normal gut flora and preventing induction of interferon-gamma. *Cell Host & Microbe*, 8(2), 147–162.
- Schnell, A., Littman, D. R. & Kuchroo, V. K. (2023). TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. *Nature Immunology*, 24(1), 19–29.
- Seo, S. U., Kamada, N., Muñoz-Planillo, R., Kim, Y. G., Kim, D., Koizumi, Y., Hasegawa, M., Himpfl, S. D., Browne, H. P., Lawley, T. D., Mobley, H. L., Inohara, N. & Núñez, G. (2015). Distinct commensals induce interleukin-1 β via NLRP3 inflammasome in inflammatory monocytes to promote intestinal inflammation in response to injury. *Immunity*, 42(4), 744–755.
- Shan, M., Gentile, M., Yeiser, J. R., Walland, A. C., Bornstein, V. U., Chen, K., He, B., Cassis, L., Bigas, A., Cols, M., Comerma, L., Huang, B., Blander, J. M., Xiong, H., Mayer, L., Berin, C., Augenthal, L. H. & Cerutti, A. (2013). Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science*, 342(6157), 447–453.
- Shao, T., Hsu, R., Rafizadeh, D. L., Wang, L., Bowlus, C. L., Kumar, N., Mishra, J., Timilsina, S., Ridgway, W. M., Gershwin, M. E., Ansari, A. A., Shuai, Z. & Leung, P. S. C. (2023). The gut ecosystem and immune tolerance. *Journal of Autoimmunity*, 141, 103114.
- Shim, J. A., Ryu, J. H., Jo, Y. & Hong, C. (2023). The role of gut microbiota in T cell immunity and immune mediated disorders. *International Journal of Biological Sciences*, 19(4), 1178–1191.
- Shulzhenko, N., Morgun, A., Hsiao, W., Battle, M., Yao, M., Gavrilova, O., Orandle, M., Mayer, L., Macpherson, A. J., McCoy, K. D., Fraser-Liggett, C. & Matzinger, P. (2011). Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nature Medicine*, 17(12), 1585–1593.

- Sims, M. C., Mayer, L., Collins, J. H., Bariana, T. K., Megy, K., Lavenu-Bombled, C., Seyres, D., Kolipara, L., Burden, F. S., Greene, D., Lee, D., Rodriguez-Romera, A., Alessi, M. C., Astle, W. J., Bahou, W. F., Bury, L., Chalmers, E., Da Silva, R., De Candia, E., Deevi, S. V. V. & Guerrero, J. A. (2020). Novel manifestations of immune dysregulation and granule defects in gray platelet syndrome. *Blood*, 136(17), 1956–1967.
- Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly-Y, M., Glickman, J. N. & Garrett, W. S. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341(6145), 569–573.
- Song, X., Sun, X., Oh, S. F., Wu, M., Zhang, Y., Zheng, W., Geva-Zatorsky, N., Jupp, R., Mathis, D., Benoist, C. & Kasper, D. L. (2020). Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ ⁺ regulatory T cell homeostasis. *Nature*, 577(7790), 410–415.
- Sutherland, D. B., Suzuki, K. & Fagarasan, S. (2016). Fostering of advanced mutualism with gut microbiota by immunoglobulin A. *Immunological Reviews*, 270(1), 20–31.
- Tan, T. G., Sefik, E., Geva-Zatorsky, N., Kua, L., Nasrkar, D., Teng, F., Pasman, L., Ortiz-Lopez, A., Jupp, R., Wu, H. J., Kasper, D. L., Benoist, C. & Mathis, D. (2016). Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(50), E8141–E8150.
- Teng, F., Klinger, C. N., Felix, K. M., Bradley, C. P., Wu, E., Tran, N. L., Umesaki, Y. & Wu, H. J. (2016). Gut microbiota drive autoimmune arthritis by promoting differentiation and migration of Peyer's patch T follicular helper cells. *Immunity*, 44(4), 875–888.
- Tizard, I. R. & Jones, S. W. (2018). The microbiota regulates immunity and immunologic diseases in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(2), 307–322.
- Umesaki, Y., Setoyama, H., Matsumoto, S. & Okada, Y. (1993). Expansion of alpha beta T-cell receptor-bearing intestinal intraepithelial lymphocytes after microbial colonization in germ-free mice and its independence from thymus. *Immunology*, 79(1), 32–37.
- Vaishnava, S., Yamamoto, M., Severson, K. M., Ruhn, K. A., Yu, X., Koren, O., Ley, R., Wakeland, E. K. & Hooper, L. V. (2011). The antibacterial lectin RegIII γ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science*, 334(6053), 255–258.
- Wang, R., Lan, C., Benlagha, K., Camara, N. O. S., Miller, H., Kubo, M., Heegaard, S., Lee, P., Yang, L., Forsman, H., Li, X., Zhai, Z. & Liu, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(10), e714.
- Wang, S., Charbonnier, L. M., Noval Rivas, M., Georgiev, P., Li, N., Gerber, G., Bry, L. & Chatila, T. A. (2015). MyD88 adaptor-dependent microbial sensing by regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism. *Immunity*, 43(2), 289–303.
- Wei, M., Shinkura, R., Doi, Y., Maruya, M., Fagarasan, S. & Honjo, T. (2011). Mice carrying a knock-in mutation of Aicda resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nature Immunology*, 12(3), 264–270.
- Wen, L., Ley, R. E., Volchkov, P. Y., Stranges, P. B., Avanesyan, L., Stonebraker, A. C., Hu, C., Wong, F. S., Szot, G. L., Bluestone, J. A., Gordon, J. I. & Chervonsky, A. V. (2008). Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature*, 455(7216), 1109–1113.
- Wesemann, D. R., Portuguese, A. J., Meyers, R. M., Gallagher, M. P., Cluff-Jones, K., Magee, J. M., Panchakshari, R. A., Rodig, S. J., Kepler, T. B. & Alt, F. W. (2013). Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria. *Nature*, 501(7465), 112–115.
- Wingender, G., Hiss, M., Engel, I., Peukert, K., Ley, K., Haller, H., Kronenberg, M. & von Vietinghoff, S. (2012). Neutrophilic granulocytes modulate invariant NKT cell function in mice and humans. *Journal of Immunology*, 188(7), 3000–3008.
- Zenewicz, L. A. & Flavell, R. A. (2011). Recent advances in IL-22 biology. *International Immunology*, 23(3), 159–163.
- Zhang, C., Liu, H., Sun, L., Wang, Y., Chen, X., Du, J., Sjöling, Å., Yao, J. & Wu, S. (2023). An overview of host-derived molecules that interact with gut microbiota. *iMeta*, 2(2), e88.
- Zheng, D., Liwinski, T. & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 30(6), 492–506.
- Zheng, W., Zhao, W., Wu, M., Song, X., Caro, F., Sun, X., Gazzaniga, F., Stefanetti, G., Oh, S., Mekalanos, J. J. & Kasper, D. L. (2020). Microbiota-targeted maternal antibodies protect neonates from enteric infection. *Nature*, 577(7791), 543–548.
- Zhu, H., Xu, W. Y., Hu, Z., Zhang, H., Shen, Y., Lu, S., Wei, C. & Wang, Z. G. (2017). RNA virus receptor RIG-I monitors gut microbiota and inhibits colitis-associated colorectal cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36(1), 2.