



Bağırsak Mikrobiyotası ve İmmünogenetik

Intestinal Microbiota and Immunogenetic

Ekin Ece GÜRER¹ (iD), Zerrin AKTAŞ² (iD), Fatma SAVRAN OĞUZ¹ (iD), Mustafa Oral ÖNCÜL³ (iD)

¹ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Güner EE, Aktaş Z, Savran Oğuz F, Öncül MO. Bağırsak mikrobiyotası ve immünogenetik. FLORA 2021;26(4):573-83.

ÖZ

İnsan mikrobiyotası, konakçının belirli yüzeylerinde (barsak, deri, ağız vb.) konumlanmıştır ve 10^{13} ile 10^{14} kadar mikroorganizmaya ev sahipliği yapmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ürettikleri SCFA ("Short-Chain Fatty Acid"= SCFA)'lar ile insan fizyolojisinde, bağırsak mukozal bariyerinin yapısal bütünlüğünü koruyarak patojenlerin kolonizasyonunu engellemek, barsak-beyin eksenini iletişimine katılmak, bağışıklık sistemini hazırlamak ve besin sindirimine katkıda bulunmak gibi rollere sahiptir. Bağırsak mikrobiyotasının immün sistemle olan yakın ilişkisinin yanı sıra genetik faktörlerle de ilişkisi bulunur. MUC2, MyD88, IgA, NOD2, NLRP6 ve TLR5 gibi konakçı genlerindeki mutasyonlar, bağırsak mikrobiyal kompozisyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve bağırsak homeostazını veya disbiyozisi belirleyebilir. Konakçının bağışıklık sistemi bir ekosistem yöneticisi gibi çalışır ve mikrobiyal bileşimin çeşitliliğini kontrol etmede kritik bir rol oynar. MHC (Major Histocompatibility Complex) genleri de dahil olmak üzere konağın immün sistemi ile ilgili genetik faktörler, bağırsak mikrobiyal kompozisyonu üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak mikrobiyotası; İmmün sistem; Genetik; MHC; HLA

ABSTRACT

Intestinal Microbiota and Immunogenetic

Ekin Ece GÜRER¹, Zerrin AKTAŞ², Fatma SAVRAN OĞUZ¹, Mustafa Oral ÖNCÜL³

¹ Department of Medical Biology, İstanbul University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

² Department of Medical Microbiology, İstanbul University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Human microbiota is located on specific surfaces of the host (gut, skin, mouth, etc.), and includes 10^{13} - 10^{14} number of microorganisms. Intestinal microbiota has roles such as preventing the colonization of pathogens by protecting the structural integrity of the intestinal mucosal barrier, participating in the intestinal-brain axis communication, preparing the immune system for necessary situations and contributing to food digestion in human physiology with the short-chain fatty acid (SCFA) they produce. Intestinal microbiota has association with genetic factors in addition to its close relationship with the immune system. Mutations in host genes such as MUC2, MyD88, IgA, NOD2, NLRP6, and TLR5 have significant impact on gut microbial composition and can determine gut homeostasis or dysbiosis. The host's immune system functions like an ecosystem manager and plays a critical role in controlling the diversity of microbial

Geliş Tarihi/Received: 04/01/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 23/08/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 03.01.2022

composition. Genetic factors related to the host's immune system, including major histocompatibility complex (MHC) genes, have a strong effect on the gut microbial composition.

Key Words: Intestinal microbiota; Immune system; Genetic; MHC; HLA

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GIS), besin proteinleri, bakteriler, virüsler ve mantarlar gibi çevresel faktörlere sürekli maruz kalan büyük bir mukozal yüzeye sahiptir^[1-3]. İnsan mikrobiyotası, konağın belirli yüzeylerinde (bağırsak, deri, ağız, genital sistem vb.) konumlanmıştır^[4]. Bakteriler, insan bağırsak mikrobiyomunun büyük çoğunluğunu oluşturur^[5]. Kolon ve jejunum içinde 10^{11} - 10^{12} bakteri bulunurken, ileumda ise bu sayı 10^5 - 10^9 arasında değişkenlik gösterir^[6].

Bağırsaktaki mikroorganizmalar, konak ile birlikte gelişip, simbiyoz hale gelmiştir. Bu simbiyotik ilişki, konağı patojenik bakterilerin kolonizasyonundan korur, konağın sindirilemeyen gıdalardan enerji toplamasına yardımcı olur ve ayrıca bağırsak bakterileri için konak besininden kendine besin sağlar. Ayrıca, ortaya çıkan araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının aynı zamanda bağışıklık homeostazı, bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun gelişimi, otoantijenlere tolerans gelişimi ve uyarılabilir bağışıklık tepkilerini şekillendirme için de gerekli olduğunu göstermektedir^[7]. Komensal olarak bağırsakta bulunan mikroorganizmaların hem sağlıkta hem de hastalıkta insan bağışıklık sistemi üzerine etkileri hakkında bilgiler son teknolojik gelişmelerle birlikte artmaktadır. İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP) ile, ribozomal 16S rRNA dizilenmesi sayesinde bazı klinik fenotipler ile mikrobiyota bileşimi arasındaki ilişkiler bildirilmiştir^[8]. Yapılan bu çalışmalar ile hem bozulmuş ve hem de sağlıklı bağırsak mikrobiyotası çeşitliğinin çok geniş olduğu ve bağırsak florasına genel olarak anaerobik bakterilerin hakim olduğu gözlenmiştir^[9]. Bu organizmaların büyük çoğunluğunu çeşitli bakteriler oluşturmakla birlikte, floradaki virüsler ve mantarlarda da aynı çeşitlilik bulunmuştur^[5].

İnsan mikrobiyotası, insan sağlığına çok yönlü katkıda bulunur ve büyük ölçüde beslenmeden etkilenir. Bağırsak disbiyozunun (bağırsakta mikrobiyal dengesizlik) inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla (örneğin iltihaplı bağırsak hastalığı)

ilişkili olduğu düşünülmektedir. Düzenli fermente gıdaların tüketimi (örneğin kefir vb.), bağırsak disbiyozunun proinflamatuvar etkilerine karşı koymak için potansiyel bir koruyuculuk oluşturabilir^[10].

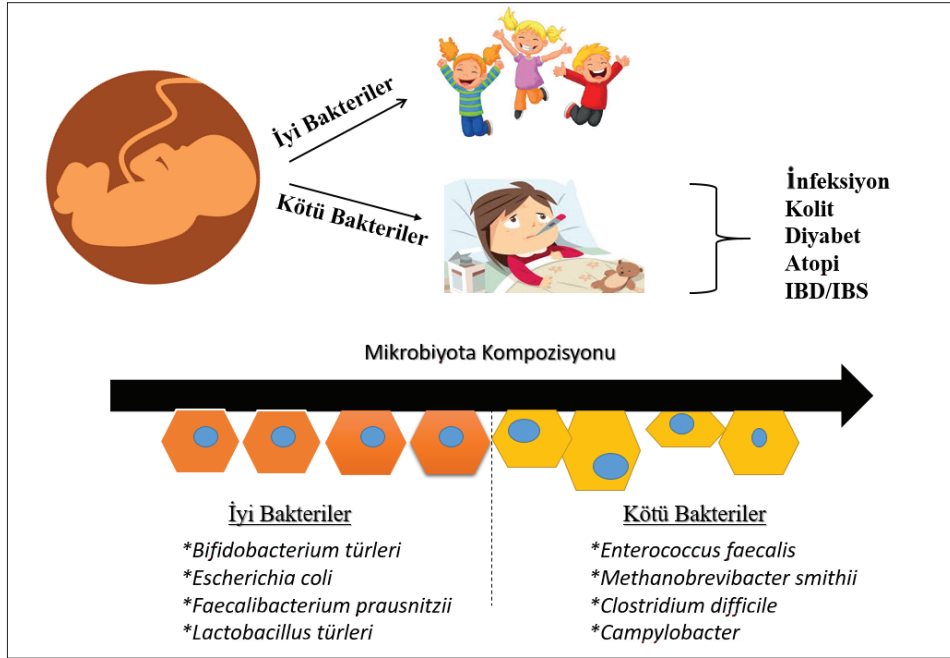
İnsan yenidoğan bağırsak florasının, doğum şekline bağlı olarak, başlangıçta vajinal veya deri bakterileri tarafından kolonize edildiği bilinmektedir ve özellikle *Helicobacter pylori* gibi spesifik bakteri türleri yenidoğanlarda oldukça baskın olarak gözlenmektedir. Bu da bebeklik döneminde *H. pylori* varlığına bağlı olarak bebek gastriti olarak kendini gösterebilmektedir^[11].

Bağırsakta kolonizasyonun rahimde başladığı ve kompozisyonun, hem çevresel hem de beslenme faktörlerine bağlı olarak yaşamın ilk birkaç yılında sürekli değiştiği bilinmektedir^[6]. Üç yaş civarına gelindiğinde, mikrobiyal kompozisyon stabil hale gelmektedir^[12].

Mikrobiyota-konak ilişkisi yaşamın erken dönemlerinde başlamakla birlikte, homeostazın kurulması, sürdürülmesi için kritik bir rol oynar ve uzun veya kısa vadede sağlığı etkiler (Şekil 1)^[13].

Bağırsak mikrobiyotası karmaşık bir bakteri bileşimini barındırır ve bazen bağırsak mikrobiyomu olarak da adlandırılır. Buna bağırsak mikrobiyal kolonizasyon bölgesi de denir, ancak ikincisi daha çok mikroorganizmaların kendisinden ziyade mikrobiyotanın toplam genetik yapısını ifade eder. Birçok fizyolojik etkisinden dolayı, bağırsak mikrobiyotası "tanımlanmamış organ" olarak da tanımlanmaktadır^[14]. Bağırsak mikrobiyotası, temel amino asitleri, vitaminleri sentezler ve bitki polisakkaritleri gibi aldığımız besinlerin sindirilemeyen bileşenlerini parçalar^[15].

İnsan bağırsaklarından alınan dışkı örneklerinde 1000'den fazla farklı bakteri türü tanımlanmıştır, ancak tür düzeyinde, mikrobiyota bireyler arasında büyük ölçüde farklılık gösterir. Mikrobiyota; dış etkenlerden (beslenme, yaşam tarzı, çevresel faktörler, ilaç kullanımı, stres, vs) etkilenir ve bu sebeple bir bireyde bulunan türlerin sayısı 160'a



Şekil 1. Bebek sağlığı ile mikrobiyota arasındaki ilişki.

kadar düşebilir^[5,16]. Bu dış etkenlerin yanı sıra mikrobiyota bileşimi; pH, konak salgısı, bulunduğu bölgedeki substrat seviyesi gibi etkenlerden etkilendir ve GIS'in bölümlerinde farklılık gösterir. Bu anlamda kranyokaudal (oral yoldan anüse kadar olan) yol boyunca aerobik bakteri türünde azalma ve anaerobik bakteri türünde progresif bir artış görülür^[17].

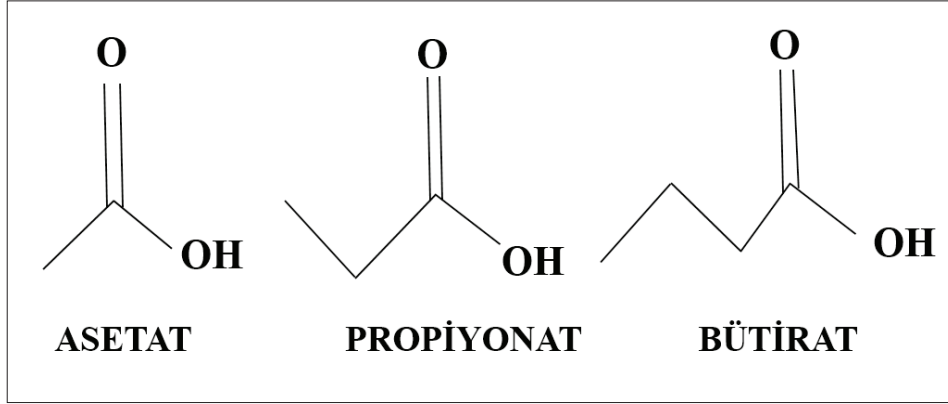
Sağlıklı insan bağırsak florasına genelde *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* filumları hakimdir. İlk iki filum, bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık %90'ını oluşturur. *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Enterococcus Firmicutes* sınıfındayken, *Bacteroides* ve *Prevotella* ise *Bacteroidetes* sınıfında yer alır. *Bifidobacterium* ise *Actinobacteria* sınıfındadır^[18]. *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Streptococcus* ve *Ruminococcus* cinsleri mikrobiyotadaki diğer baskın enterotiplerdir^[19].

Kısa zincirli yağ asitleri (Short-Chain Fatty Acid=SCFA); ince bağırsakta, sindirime ve emilmesi güç besin lifi, nişasta ve inülin gibi sindirilemeyen karbonhidrat (Non-Digestion Carbohydrate=NDC) moleküllerinin parçalanmasına yardım eden ve kolonda üretilen organik yağ asitleridir. İnce bağırsakta bulunan bakteriler, bakteri fermentasyonuna katılmak için kolona giderler. Oluşan SC-

FA'lar, kolondaki en baskın anyon olan asetat (iki karbon birimi) ve ardından propiyonat (üç karbon birimi) ve sonra bütirat (dört karbon birimi) olmak üzere bir ile yedi karbon birimi içerir (Şekil 2)^[20].

Propiyonik asit üreten ince bağırsak bakterileri, kobalamin (B12) emilimini değiştirebilir ve yağ asidi aracılı inflamatuvar tepkileri etkileyebilir. Bu nedenle kobalamin, bağırsak mikrobiyomu, metilasyon kofaktörleri ve kısa zincirli (propiyonik asit) ve çoklu doymamış yağ asitleri (n-3 PUFAs) ile epigenetik bir şekilde benzersiz bir etkileşim gösterir^[21]. Örneğin *Clostridium* cinsi bakterilerden üretilen SCFA'lar ve bütiratlar, Foxp3 + T regülatör (Treg) hücre indüksiyonunu destekler^[22]. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasından türetilen bu metabolitler, yani kısa zincirli yağ asitleri, çoklu ilaç direncine sebep olan Enterobacteriaceae ailesindeki bakterilerin kolonizasyonunu engellemeye yardımcı olabilir^[23].

Hücreler; çevre, diyet, komensal flora ve konak metabolizması tarafından sağlanan mikro çevrelerindeki moleküler değişikliklere sürekli olarak adapte olur ve bunlara yanıt verir. Hücresel ortamdaki değişiklikleri tespit etmeye birden fazla sensör katılır. Bu sensörlerden biri ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörü aril hidrokarbon reseptörüdür (AHR). AHR ve oksijen seviyelerini,



Şekil 2. Kısa zincirli yağ asitlerinin kimyasal yapısı.

redoks potansiyelini ve sirkadiyen ritimdeki değişiklikleri algılamaya dahil olan PAS (Periodic circadian protein-PER, AHR nuclear translocator-ARNT, single-minded protein -SIM) süper ailesinin diğer üyeleri, hücrel ortama adaptasyonu kontrol eder^[24].

Bağırsak mikrobiyomunun insan fizyolojisinde bağırsak mukozal bariyerinin yapısal bütünlüğünü korumak, böylece patojenlerin kolonizasyonunu engellemek, bağırsak-beyin eksenini iletişimine katılmak, bağışıklık sistemini hazırlamak ve besin sindirimine katkıda bulunmak gibi önemli rolleri vardır; böylece sağlıklı halin korunmasına yardımcı olur. Bunların yanı sıra, SCFA'lar sayesinde ATP üretimine katkıda bulunur, Vitamin K ve B (B5, B12) üretir, makrofaj gibi hücreleri regüle ederek patojenlerle savaşa katkı sağlar, tanıma ve modülasyonda rol oynar^[25].

Bağırsak Mikrobiyotası ve Genetik Faktörler

Mikrobiyal kompozisyonun düzenlenmesinde genetik faktörlerin rolünün anlaşılması, mikrobiyomun nesiller arası kalıtımının araştırılması ile mümkündür^[26]. İnsanlarda, mikrobiyotanın kalıtımsallığını belirlemek için monozygotik ve dizigotik ikizlerde mikrobiyom-konak genetik etki araştırılmıştır^[27]. Bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinde patojen taşıma konkordans oranının dizigotik ikizlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur^[28]. Ek olarak, dışkı mikrobiyotasının karşılaştırılması, monozygotik ikizlerin mikrobiyotası arasında dizigotik ikizlere göre daha büyük bir benzerlik olduğunu ortaya koymuştur^[29].

Pek çok genetik faktör bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. MUC2, MyD88, IgA, NOD2, NLRP6 ve TLR5, FUT2 gibi konak genlerindeki mutasyonlar, bağırsak mikrobiyal kompozisyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve bağırsak homeostazını veya disbiyosizi belirleyebilir. HLA (Human Leukocyte Antigen) genlerindeki polimorfizm, bağırsak boyunca sunulan çeşitli proteinlere karşı bağışıklık tepkisini belirler ve böylece kolonileşen bakterileri etkiler^[30]. Sekiz farklı rekombinant fare soyu ile yapılan bir çalışmada bağırsak mikrobiyotalarının, cinsiyetten daha çok genetik arka plandan daha güçlü bir şekilde etkilendiğini gösterilmiştir (Tablo 1)^[31].

Bakteriyel metabolitlerin reseptörlerine odaklanan bir çalışma, IEC (Intestinal Epithelial Cells=IEC)'ler üzerinde mikrobiyotadan türetilmiş kısa zincirli yağ asitlerinin, bütirat ve propiyonatı tanıyan bir G-protein bağlı reseptör olan GPR43 ile ilişkili GVHD (Graft-Versus-Host Disease) geliştirilmede önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Mürin modellerinde mikrobiyal metabolitlerin GPR43 ile tanınması, ERK fosforilasyonu yoluyla alıcı hematopoetik olmayan hücrelerde inflamasyonu aktive ederek GVHD şiddetini ve mortalitesini azaltmıştır^[32].

Diğer bir genetik aktivasyon olan histon asetilasyonu, bir genin kopyalanma veya baskılanma eğilimini değiştirmek için kromatine bağlanan ve kromatin yapısını etkileyen proteinlerin transkripsiyonunu sonucu olan bir modifikasyondur. Asetillenmiş histonlar, histon proteinleri ile DNA arasındaki elektrostatik çekimi zayıflatarak, kromatin yapısının gevşemesine neden olur. Bu süreç, transkripsiyon

Tablo 1. Murin modellerinde çeşitli konakçı genlerle ilişkili mikrobiyota değişiklikleri *Saf Fare Soy ile

Genetik Model	Konakçı Genin Mikrobiyota Üzerindeki Etkisi
IgA susturma	Sistemik bağışıklık sisteminin aktivasyonunu gösteren barsak kommensallerine IgG aracılı yanıt (etkisiz bölümlendirme); artan sayıda segmentli filamentöz bakteri
TLR-5 susturma	Bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerle ilişkili metabolik sendrom; aşılama ya da bağışıklık yanıtı, inaktive edilmiş grip aşısı ve çocuk felci
MyD88 susturma	Patojenlere etkisiz yanıt, üç bakteri ailesine (<i>Lactobacillaceae</i> , <i>Rikenellaceae</i> ve <i>Porphyromonadaceae</i>) göre disbiyozis ve tip I diyabetten korunma
NOD2 susturma	Azalan savunma üretimi; <i>Bacteroides</i> , <i>Firmicutes</i> ve <i>Bacillus</i> sayısında artış ve <i>Helicobacter hepaticus</i> 'u yok etme kabiliyetinde azalma
RELMB susturma	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> ve <i>Firmicutes</i> kaynaklı soylarda, kontrollere kıyasla farklı soyların varlığı
OB-susturma	Kontrollere kıyasla <i>Bacteroides</i> sayısında artma
C57/BL6 doğuştan gelen NMRI soydışına karşı	Doğuştan yetiştirilmiş C57/BL6 farelerinde, soydışı NMRI farelerine kıyasla daha yüksek mikrobiyota benzerlik indeksi
MHC geni	Genotip, mikrobiyomun cinsiyetten daha güçlü belirleyicisi
'Humanized' Fare ile a-Defensin-5 aşırı ekspresyonu	Salmonella Typhimurium ile mücadeleye direnç; Kontrollere kıyasla bağırıktan segmentli filamentöz bakteri kaybı
HLA-DRB1*04	Th17 ile ilişkili barsakta düşük <i>Porphyromonadaceae</i> familyası ve <i>Clostridium</i> benzeri bakterilerin baskınlığı; yaşa ve cinsiyete bağlı bağırıksak mikrobiyotası kaybı

faktörlerinin ve bazal transkripsiyon mekanizmasının transkripsiyonu bağlamasını ve artırmasını sağlar. Bu anlamda mikrobiyotadaki bazı mikroorganizmalar da histon asetilasyonu ile ilişkilidir^[33]. Mikrobiyota tarafından üretilen metabolitlere odaklanan başka bir çalışma, kısa zincirli yağ asidi bütiratının, allo-HSCT (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant) sonrası murin bağırıksak dokusunda, bağırıksak epitel hücrelerinde azalmış histon asetilasyonu ile sonuçlandığını göstermiştir^[34].

Bağırsak Mikrobiyotası ve İmmünogenetik İlişki

Bağırsak epitelinin altında, B ve T lenfositleri açısından zengin bir alan olan lamina propria bulunur^[35]. Burada plazma hücreleri, bağırıksak mikroorganizmalarının kontrol mekanizması olarak görev yapan immünoglobulin A (IgA) salgılar. Patojen antijenleri, IgA molekülleri ile yüksek afiniteli bağlanma sağlayabilirler bununla birlikte, mikrobiyal simbiyontların IgA molekülleri ile afinitesi genellikle patojen bakterilerine göre çok daha düşüktür^[36].

Bağırsak, iç yüzeyinde yer alan ve lümeneye maruz kalan karmaşık bir mukozal bağışıklık sistemi ile vücuttaki en büyük bağışıklık organıdır. Lenfositler ve makrofajlar ve dendritik hücreler gibi do-

ğuştan gelen bağışıklık hücreleri epitel tabakaları boyunca bulunur. Mukozal bağışıklık, kan ve bağırıksak lenfleri arasında bir arayüz oluşturan, ayrı ayrı bölümlere ayrılmış bağırıksakla ilişkili lenfoid dokular (Gut Associated Lymphoid Tissue=GALT) ile karakterize edilir. Bu yapısal özellik, GALT'ın, mukozal bağışıklık tepkileri ve tolerans geliştirmek için bağırıksak mikrobiyotası ile etkileşime girdiği bağırıksak epiteline ve lamina propriaya sürekli olarak olgun bağışıklık hücreleri sağlamasına olanak tanır^[37]. GALT, bir bileşeni olan mukoza ile ilişkili lenfoid doku ile beraber çalışır (Mucosa Associated Lymphoid Tissue=MALT). Fizyoloji ile uyumlu bu immünolojik yanıtlar, bağırıksak ve sistemik homeostazi sağlar. Bağırsak mikrobiyotası bu nedenle sadece yerel bağışıklıkta değil, aynı zamanda sistemik fizyolojinin sürdürülmesinde de kritik bir role sahiptir^[38].

Filamentöz bakterilerin (Segmented Filamentous Bacteria=SFB) bağırıksak T yardımcı tip 17 (T helper-17) yanıtlarını teşvik etmede önemli bir rolü vardır. SFB, ince barsağın epitel hücreleri ile yakından ilişkilidir ve terminal ileumdaki SFB varlığı, bağırıksak lamina propria hem IL-17 hem de IL-22 eksprese edebilen Th17 hücrelerinin sayısında artışla ilişkilidir. SFB ile kolonize

olan hayvanlar kalın bağırsak patojeni *Citrobacter rodentium*'un neden olduğu enfeksiyona dirençli olduğundan, bu durum konak için koruyucu gibi görünmektedir^[39,40].

Pro-inflamatuvar Th17 hücrelerinin bağırsak infiltrasyonu, segmentlere ayrılmış filamentli bakteriler tarafından indüklenir ve bağırsak mikrobiyal çeşitliliği, özellikle *Bacteroidetes* tarafından kolonizasyonu, Th1 ve Th2 yanıtlarının dengelenmesi için kritiktir^[39,41]. Treg hücreleri, çeşitli bakteri grupları ve bakteriyel fermentasyon ile üretilen butirat tarafından indüklenir^[42,22]. Yani çoğu immün yanıt, bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenir^[43].

Son yıllarda, bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi, Treg ve Th17 hücrelerinin mukozal hücre yanıtlarının düzenlenmesindeki rolünün anlaşılmasıyla önemini artırmıştır^[44]. Örneğin, kommensal *Bacteroides fragilis*'in kolon içinde indüklenebilir Treg hücreleri teşvik ettiği gösterilmiştir^[45].

Bazı durumlarda, mikroorganizmaların yapısal molekülleri, immünomodülatör etkilerden sorumludur. *Bacteroides fragilis*'ten türetilen polisakkarit A (PSA) ve glikosfingolipidler böyle bir örnektir^[46]. *B. fragilis*'ten türetilen glikosfingolipidler, lamina propria'da bağırsak doğal öldürücü T hücrelerinin (Nature Killer T Cell=NKTC) proliferasyonunu inhibe ederek hayvan modellerinde kolitin şiddetini azaltmıştır^[47]. Mekanik olarak PSA, dendritik hücreler üzerinde TLR2 (Toll-Like Receptor 2)'yi devreye sokmak için dış zar vezikülleriyle birleşir ve bu da CD4+ CD25+ Treg hücrelerinde IL-10 ekspresyonunu indükler^[48]. Bunun yanı sıra IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler ise sadece bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu doğrudan değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda önemli MHC immün kostimülatör moleküllerin up-regülasyonu ile GvHD'nin gelişimi için en uygun koşulları yaratır. Doku hasarının neden olduğu artan bağırsak geçirgenliği, endotoksinlerin bağırsak mukozası boyunca translokasyonuna izin vererek, konağın doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunu ve sitokin salınımını daha da güçlendirir^[49]. Mikrobiyota tarafından hasarlı hücrelerden ve patojenle ilişkili moleküler modellerden (Pathogen-Associated Molecular Pattern=PAMP) salınan bir dizi hasarla ilişkili moleküler model (Damage Associated Molecular

Patterns=DAMP), bu aktivasyon kaskadı için ek başlatma yolları sağlar^[50].

Enterositler mikroorganizmaların ve mikrobiyal ürünlerin alttaki dokulara nüfuz etmesini önler aynı zamanda inflamatuvar yanıtları başlatıp yönlendirmede de önemli rol oynar. Doğal lenfoid hücreler (Innate lymphoid cells=ILC), lamina propria'da bulunan diğer bir hücresel popülasyondur ve mukozal inflamasyon bölgelerinde bulunabilirler^[51]. ILC'ler doğal bağışıklığın önemli efektörleri olarak ortaya çıkmakta ve dokunun yeniden modellenmesinde merkezi bir role sahiptir^[52].

Interepityal lenfositlerin (IEL) epitelyal hücrelere yapışmasına, IEL'de ifade edilen CD103 ile epitel hücrelerinde ifade edilen E-kaderin arasındaki etkileşimler aracılık eder^[53]. Bununla birlikte, stimülasyonu takiben IEL'ler aktive olur ve Interferon- γ (IFN- γ) ve keratinosit büyüme faktörü dahil olmak üzere efektör sitokinleri salgılar^[54].

ILC'ler üç ana özellikle tanımlanır: rekombinasyon aktive edici gen (RAG) bağımlı yeniden düzenlenmiş antijen reseptörlerinin olmaması; miyeloid hücre ve dendritik hücre fenotipik belirteçlerinin eksikliği; ve bunların lenfoid morfolojileri. Grup 1 ILC'ler, IFN- γ 'nin üretiminden sorumludur. Grup 1 ILC'lerin çoğu aynı zamanda T-bet +'dır ve mukozal inflamasyon bölgelerinde bulunabilirler. Grup 2 ILC'lerde ise GATA3 ve ROR α transkripsiyon faktörleri ve IL-5 ve IL-13 sitokinleri öne çıkmaktadır. Grup 3 ILC'lerde de birincil olarak IL-22 ve IL-17 sitokinleri öne çıkmaktadır. Bu grup özellikle bağırsak kanalıyla ilişkilidir ve aktivasyonu ROR γ t'e bağlıdır^[55].

Mikrobiyota, diğer ILC alt kümelerinin aktivitesini de etkileyebilir. Örneğin ILC 2'ler, mikrobiyota ile ilişkili epitelyal hücrelerinden türetilen IL-25 tarafından aktive edilebilir^[56,57]. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde Grup 1 ILC T-bet + (aynı zamanda T-box transkripsiyon faktörü TBX21 olarak da bilinir)'nin down regülasyonu sonucunda buna bağlı olarak *Helicobacter typhlonius* artışı, bağırsakta inflamasyon başlatabilir^[58].

ILC'ler, mikrobiyota modülasyonu sayesinde epitel hücreleri ile iletişim halindedir. ILC 3'ler tarafından mikrobiyota ile indüklenen IL-22 üretimi, fukosiltransferaz 2 enziminin (Galaktosid 2- α -L-fukosiltransferaz 2) ekspresyonunu ve bağırsak epitel

hücreleri tarafından yüzey proteinlerinin fukosilasyonunu indükler, bu da enterik patojenlere karşı konak savunması için gereklidir^[59].

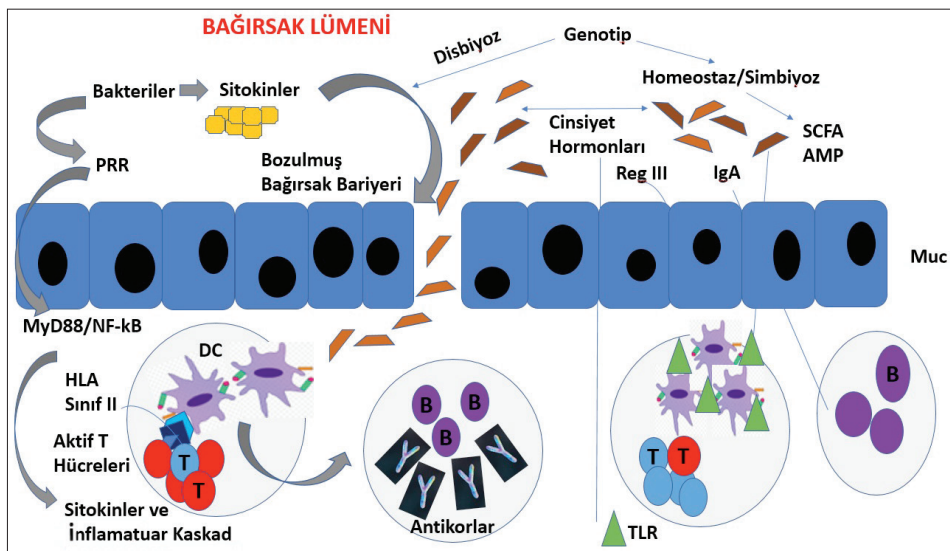
Mikrobiyotanın ILC'ler üzerindeki etkisini inceleyen çoğu çalışma, ILC 3'e odaklanmıştır. Konak-mikrobiyota etkileşimlerindeki ILC 3 hücrelerinin önemi, tükenmelerinin ve bunun sonucunda IL-22 üretiminin ortadan kalkmasının, bağırsakta bakterilerin kaybına neden olduğu gösterildiğinde netleşmiştir^[60].

Bağırsak bağırsıklık sistemi, tabakalandırma ve bölümlendirme yoluyla konağın patojenik bakterilere maruz kalmasını korur. Beslenme ve enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler mikrobiyal ekosistemdeki belirli taksonların bulunma sıklığını değiştirir. Bağırsak peptit taşıyıcısı PEPT 1'in ifadesi, östrojen tarafından modifiye edilir, böylece cinsiyete özgü etkiler sağlar^[61]. Genetik olarak yatkın bir konakta, bir enfeksiyon veya bir olay, patojenik mikroorganizmaların genişlemesine veya yararlı kommensallerin yok olmasına neden olarak bağırsakta disbiyoz ve pro-inflamatuvar koşullara yol açabilir. Bağırsaktaki inflamasyon, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun azalmasına, bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve ardından bağırsak bütünlüğünün bozulmasına neden olabilir. Bu sebeple artan geçirgenlik sonucunda, kommensallerin ve mikrobiyal ürünlerin, antijen sunan hücreler tarafından sunulmaları ve pro-inflamatuvar yanıtı arttırmaları ile sonuçlanabilir. Sağlıklı ve dengeli

bir mikrobiyota, dengeli bir mukozal bağışıklık tepkisinin oluşmasına yol açarken, disbiyoz, T hücrelerinin aktivasyonuna ve bağırsak lümeninde bulunan mikrobiyal ürünler için özel antikörlerin üretimine neden olur. Bağırsakta, adaptif immün yanıtın aktive edilmiş hücreleri, inflamatuvar kas-kadı daha da aktive edebilen pro-inflamatuvar sitokinler üretecektir. Bağırsak adaptif bağışıklık sisteminin hücreleri bağırsak dışında patolojiye neden olabilir (Şekil 3)^[62].

Epitel hücreler, bağırsakta immünolojik ve ko-nak yanıtlarının yönlendirilmesine doğrudan katılır. Epitel hücreleri, TLR5 (Toll benzeri reseptör), TLR1, TLR2, TLR3, TLR9 ve nükleotid oligome-rizasyon alanı 2 (NOD2), dahil olmak üzere çok sayıda patern tanıma reseptörünü eksprese edebil-ir ve inflamasyon uyarımını takiben hem miyeloid hem de lenfoid hücreler için kemotaktik faktör-ler üretebilirler^[63-66]. Bağırsak epitel hücrelerinin IL-17 stimülasyonu, nötrofiller tarafından salınan kemokinlerin ekspresyonunu tetikleyebilir^[67]. Epitel hücreleri, lümen içindeki mikrobiyal popülasyonları doğrudan etkilemek için anti-mikrobiyal peptidler üretebilir^[68]. Ek olarak, bağırsak epitel hücreleri hem lökosit popülasyonlarıyla hem de MHC II (Major Histocompatibility Complex) ve MHC I ile etkileşime girebilir^[69,70].

MHC genlerinin evrim süreciyle ilgili hipotezler, patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların MHC'ler ile ilişkili olduğu yönündedir. Bununla



Şekil 3. Bağırsak lümeni ve bağırsıklık sistemi ile ilişkisi TLR-Toll benzeri reseptör; PRR-örüntü tanıma reseptörü; DC-dendritik hücre.

birlikte, vücuttaki bazı organizmalar, yaşamları boyunca konaklarının temel metabolik hizmetler sağlayan ve enfeksiyona karşı direnci artıran canlılar olarak var olmaktadır^[71,72]. MHC'lerde heterozigot avantajı ise, MHC heterozigotlarının MHC homozigotlarından daha etkili bir bağışıklık tepkisine sahip olduğu ve sonuç olarak enfeksiyona karşı direncin arttığı argümanına dayanan patojen merkezli bir MHC evrim modelidir^[73].

Ayrıca, hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, MHC polimorfizmi ve mikrobiyota bileşimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. İlk çalışmalarda, kısa zincirli yağ asidi profilleri karşılaştırılmıştır. MHC'leri farklı konjenik murinlerin dışı bakteri florasının bileşiminde farklılıklar görülmüştür^[74].

Klasik olmayan MHC Sınıf Ib (MHC Ib) moleküllerinin, T hücrelerine eşleştirilmiş antijenleri sunmak için işlev görebildiği ve dolayısıyla, konak ile mikrobiyotası arasındaki etkileşimde doğrudan aracı oldukları düşünülmektedir^[75].

HLA genleri, MHC gen kompleksi içinde yer almaktadır. Bu kompleks 6. kromozomun kısa kolu üzerinde (6p21.31) lokalize olup, 3.78 Mb büyüklüğünde bir alanı kapsamaktadır. Gen açısından oldukça zengin olan bu bölgede toplam 283 lokus tanımlanmıştır. HLA gen lokusu, kodlanan proteinlerin özellikleri, dokulardaki dağılımı ve fonksiyonuna göre sınıf I, sınıf II ve sınıf III olarak bölümlere ayrılmıştır^[76].

Konağın bağışıklık sistemi bir ekosistem yöneticisi gibi çalışır ve mikrobiyal bileşimin çeşitliliğini kontrol etmede kritik bir rol oynar. HLA genleri de dahil olmak üzere konağın immün sistemi ile ilişkili genetik faktörleri, bağırsak mikrobiyal kompozisyonu üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte, HLA moleküllerinin mikrobiyomun bileşimini bağışıklık aracılı eliminasyonla mı, yoksa bakteriyel kolonizasyonu doğrudan etkileyerek mi kontrol ettiği bilinmemektedir. Pek çok durumda, HLA allelleri, genom ilişkili çalışmalarda belirlenen diğer genetik faktörlerden daha fazla hastalık riski (çölyak, Behçet, üveit gibi) taşır^[77].

Son on yılda, gıdalar (probiyotikler ve prebiyotikler dahil), mikroorganizmalar ve bunların metabolitleri ile mukozal ve sistemik bağışıklık

sistemleri arasındaki etkileşimi insanlarda ve hayvan modelleri kullanarak değerlendirilen çalışmalar artmıştır^[78].

Anatomik olarak bağırsağa bağlı organlar, özellikle pankreas ve karaciğer, mikrobiyotaya bağlı otoimmüniteden etkilenebilir ve çeşitli bağırsak dışı organlarda sistemik otoimmün hastalıklar için amplifikatör görevi görebilir^[79].

Mikrobiyom çalışmaları, bağırsak mikroorganizmalarının ve biyoaktif moleküllerinin insan fizyolojisini lokal ve sistematik nasıl etkilediğini ortaya koyulmuştur. Bu çalışmalar, mikrobiyomun etki mekanizmasının modellenmesini geliştirecek ve tedavi amaçlı hassas mikrobiyom müdahalelerini kolaylaştıracaktır^[80].

Konak-mikrobiyota etkileşimleri, bağışıklık sisteminin gelişimi için esastır. Son zamanlarda yaşam tarzlarında meydana gelen keskin değişiklikler, evrimsel süreçte bir dengesizliğe yol açmıştır ve otoimmün, alerjik ve kronik inflamatuvar bozukluklar gibi immün aracılı hastalıklarda ani bir artışa sebep olmuştur. Hücresel mekanizmalar (otoantijenlerle çapraz reaktivite ve bunların modifikasyonu gibi) sonucunda simbiyotik ilişki içerisindeki bakteriler pathobiontlara dönüşebilir. Bununla birlikte, konak genetiği ve epigenetik faktörler, immün aracılı hastalıklarda hangi kommensallerin patojenlere dönüşeceğini belirler. Bu, neden bazı bakterilerin bir hastalıkta yararlı, diğerinde patojenik olabileceğini açıklamaya yardımcı olur^[81].

Bifidobacterium ve *Lactobacillus* türleri, GIS dengesini geri kazanmak için en çok çalışılan türlerdir. *Bifidobacterium* türleri *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Bifidobacterium breve* ile *Lactobacillus* türleri *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus curvatus* ve *Lactobacillus sakei*, insanlar tarafından tüketim için genel olarak güvenli (GRAS) olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından nitelikli güvenlik karinesi (QPS) statüsüne sahiptir^[82].

SONUÇ

Mikrobiyota insan vücudunun en önemli metabolik regülatörüdür. Mekanizması çözülmüş işlevlerinin yanı sıra henüz araştırma aşamasında olan mekanizmaların da vücutta kritik rolü olduğu düşünülmektedir. İnsan vücudunun fizyolojisi ile bireyin mevcut mikrobiyotası arasında kuvvetli bir bağ vardır. Mikrobiyota genlerle ve immün sistemle olan ilişkileri sonucunda birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. MHC genleri de bu ilişkili olduğu genlerden en önemlisidir. Çoğu otoimmün hastalıkla da ilişkili olduğu bilinen HLA genleri ile mikrobiyota arasında anlamlı bir bağlantı bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının hastalıklardaki rolü ile ilgili araştırmalar son yirmi yılda hızla genişlemiştir. Bağırsak mikrobiyotası ve etki mekanizmaları hakkında bilgi sağlamak, mikrobiyotanın bağırsağın ötesinde rolünün anlaşılmasını sağlamak, mikrobiyotaya dayalı tedavilerin geliştirilmesini ilerletmek ve bunların klinikte kullanılır hale gelmesi için çalışmalar devam etmektedir. Gelişen teknoloji ve artan çalışma sayısı ile mikrobiyotanın insan vücuduna olan etkileri ve hastalıklarla olan yakın ilişkisi gün geçtikçe artmaktadır. Böylece mikrobiyotanın modülasyonu sayesinde henüz cevap bulamamış problemlerin soru işaretlerini de gidermesi beklenmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JL. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:776-88.
2. Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol* 2013;14:654-9.
3. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol* 2014;14:405-16.
4. Lederberg J, McCray AT. 'Ome sweet 'Omics - a genealogical treasury of words. *Scientist* 2001;15(7):8.
5. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf SK, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
6. Koren O, Goodrich KJ, Cullender CT, Spor A, Laitinen K, Bäckhed KH, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012;150:470-80.
7. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268-73.
8. NIH HMPAT. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016. *Microbiome* 2019;7(1):31.
9. Human Microbiome Project Consortium (HMP). Erişim İzni: 13 Haziran 2012. *Nature* 2012;486(7402):207-214.
10. Leah TS, Reine EN, Jennifer GN, Karin BM. Does consumption of fermented foods modify the human gut microbiota? *J Nutr* 2020;00:1-13.
11. Moodley Y, Linz B, Yamaoka Y, Windsor MH, Breurec S, Wu YJ, et al. The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. *Science* 2009;323:527-30.
12. Cox LM and Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(3):182-90.
13. Christian H, Zubrick SR, Foster S, Giles-Corti B, Bull F, Wood L, et al. The influence of the neighborhood physical environment on early child health and development: A review and call for research. *Health Place* 2015;33:25-36.
14. Balmer ML, Schurch CM, Saito Y, Geuking MB, Li H, Cuenca M, et al. Microbiota-derived compounds drive steady-state granulopoiesis via MyD88/TICAM signaling. *J Immunol* 2014;193:5273-83.
15. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
16. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg JE, Button EB, Wolfe AV, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-63.
17. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:577-89.
18. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
19. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2015;7(1):17-44.
20. Darzi J, Gary S, Robertsen DM. SCFA have a role in appetite regulation? Article in *Proceedings of The Nutrition Society* 2011;70(1):119-28.
21. Jory J. Cobalamin, Microbiota and Epigenetics, Springer International Publishing AG V.R. Preedy, V.B. Patel (eds.), *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics*, 2017.
22. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo A, T, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504:446-50.
23. Sorbara MT, Dubin K, Littmann ER, Moody TU, Fontana E, Seok R, et al. Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae by microbiota-mediated intracellular acidification. *J Exp Med* 2019;216(1):84-98.
24. McIntosh BE, Hogenesch JB, Bradfield CA. Mammalian PerArnt-Sim proteins in environmental adaptation. *Annu Rev Physiol* 2010;72:625-45.

25. Kho ZY, Laf SK. The human gut microbiome a potential controller of wellness and disease. *Front Microbiol* 2018;9:1835.
26. Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL, Ochman H, Francino MP. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol* 2010;2:53-66.
27. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:279-90.
28. De Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL Study. *PLoS ONE* 2012;7:e30791.
29. Benson KA, Kelly AS, Legge R, Ma F, Low JS, Kim J, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18933-8.
30. Der-Boghossian HA., Saad RS, Perreault C, Provost C, Jacques Danielle, Kadi NL, et al. Role of insulin on jejunal PepT1 expression and function regulation in diabetic male and female rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2010;88:753-9.
31. Kovacs A, Ben-Jacob N, Tayem H, Halperin E, Iraqi FA, Gophna U. Genotype is a stronger determinant than sex of the mouse gut microbiota. *Microb Ecol* 2011;61:423-8.
32. Fujiwara H, Docampo MD, Riwe M, Peltier D, Toubai T, Henig I, et al. Microbial metabolite sensor GPR43 controls severity of experimental GVHD. *Nat Commun* 2018;9:3674.
33. Sleiman SF, Basso M, Mahishi L, Kozikowski AP, Donohoe ME, Langley B, et al. Putting the "HAT" back on survival signalling: the promises and challenges of HDAC inhibition in the treatment of neurological conditions. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:573-84.
34. Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, Koenigsnecht M, Hanash A, Toubai T, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol* 2016;17:505-13.
35. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010;10:131-44.
36. Palm WN, Zoete de RM, Cullen WT, Barry AN, Stefanowski J, Hao L, et al. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell* 2014;158:100010.
37. McDermott AJ, Huffnagle GB The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology* 2014;142:24-31.
38. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A & Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010;107:243-74.
39. Ivanov II, Frutos L de R, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin BD, Sartor BR, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2009;4:337-49.
40. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie LE, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009;139:485-98.
41. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107-18.
42. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011;331:337-41.
43. Erny D, Angelis de HLA, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015;18:965-77.
44. Xu H, Liu M, Cao J, Li X, Fan D, Xia Y, et al. The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *J Immunol Res* 2019;7546047.
45. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(27):12204-9.
46. Surana NK, Kasper DL. Deciphering the tete- a-tete between the microbiota and the immune system. *J Clin Invest* 2014;124:197-203.
47. An D, Oh FS, Olzsak T, Neves FJ, Avci YF, Hasdemir ED, et al. Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell* 2014;156:123-33.
48. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008;453:620-5.
49. Teshima T, Ordemann R, Reddy P, Gagin S, Liu C, Cooke RK, et al. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med* 2002;8:575-81.
50. Ramadan A, Paczesny S. Various forms of tissue damage and danger signals following hematopoietic stem-cell transplantation. *Front Immunol* 2015;6:14.
51. Satoh-Takayama N, Lesjean-Pottier S, Sawa S, Vosshenrich JAC, Santo di PJEG. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity* 2008;29:958-70.
52. Cheroutre H, Lambolez F, Mucida D. The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2011;11:445-56.
53. Cepek KL, Shaw SK, Parker CM, Russell GJ, Morrow JS, Rimm DL, et al. Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the α Eb7 integrin. *Nature* 1994;372:190-3.
54. Young-Ha L, Dae-Whan S. T cell phenotype and intracellular IFN- γ production in peritoneal exudate cells and gut intraepithelial lymphocytes during acute *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Korean J Parasitol* 2002;Sep;40(3):119-29.
55. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Santo di P.J., Eberl G, et al. Innate lymphoid cells - a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013;13:145-9.
56. von Moltke J, Ji M.Liang, H.E. & Locksley, R.M. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit. *Nature* 2016;529:221-5.

57. Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, Dulauroy S, Bérard M, Kleinschek M, et al. ROR γ t⁺ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nature Immunol* 2011;12:320-6.
58. Powell N, Walker WA, Stolarczyk E, Canavan BJ, Gokmen RM, Marks E, et al. The transcription factor T-bet regulates intestinal inflammation mediated by interleukin-7 receptor⁺ innate lymphoid cells. *Immunity* 2012;37:674-84.
59. Goto Y, Obata T, Kunisawa J, Sato S, Ivanov I, Lamichane A, et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* 2014;345(6202):1254009.
60. Sonnenberg GF, Monticelli AL, Alenghat T, Fung CT, Hutnick AN, Kunisawa J, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science* 2012;336:1321-5.
61. Der-Boghossian HA, Saad RS, Perreault C, Provost C, Jacques Danielle, Kadi NL, et al. Role of insulin on jejunal PepT1 expression and function regulation in diabetic male and female rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2010;88:753-9.
62. Marietta E, Rishi A, Taneja V. Immunogenetic control of the intestinal microbiota. *Immunology* 2015;145:313-22.
63. Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, Godowski PJ, Madara JL. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol* 2001;167:1882-5.
64. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010;10:131-44.
65. Yen TH, Wright NA. The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Rev* 2006;2:203-12.
66. Yang SK, Eckmann L, Panja A, Kagnoff MF. Differential and regulated expression of C-X-C, C-C, and C-chemokines by human colon epithelial cells. *Gastroenterology* 1997;113:1214-23.
67. Awane M, Andres PG, Li DJ, Reinecker HC. NF- κ B-inducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF- α -, and IL-1 β -induced chemokine promoter activation in intestinal epithelial cells. *J Immunol* 1999;162:5337-44.
68. Iimura M, Gallo RL, Hase K, Miyamoto Y, Eckmann L, Kagnoff MF. Cathelicidin mediates innate intestinal defense against colonization with epithelial adherent bacterial pathogens. *J Immunol* 2005;174:4901-7.
69. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med* 1987;166:1471-83.
70. Parr EL, Kirby WN. An immunoferritin labeling study of H-2 antigens on dissociated epithelial cells. *J Histochem Cytochem* 1979;27:1327-36.
71. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11(4):227-38.
72. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(11):790-801.
73. Rodriguez-Concepcion M, Boronat A. Elucidation of the methylerythritol phosphate pathway for isoprenoid biosynthesis in bacteria and plastids. A metabolic milestone achieved through genomics. *Plant Physiol* 2002;130(3):1079-89.
74. Toivanen P, Vaahtovuori J, Eerola E. Influence of major histocompatibility complex on bacterial composition of fecal flora. *Infect Immun* 2001;69(4):2372-7.
75. Linehan LJ, Harrison JO, Han Ji-S, Byrd L, Cvijin VI, Villarino VA, et al. Non-classical immunity controls microbiota impact on skin immunity and tissue repair. *Cell* 2018;172(4):784-796.e18.
76. Shiina T, Blancher A, Inoko H, Kulski JK. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex. *Immunology* 2017;150:127-38.
77. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. *Curr Genomics* 2007;8:453-65.
78. Han Y, Xiao H. Whole food-based approaches to modulating gut microbiota and associated diseases. *Ann Rev Food Sci Techn* 2020;11(1):119-43.
79. Fine RL, Manfredo Vieira S, Gilmore MS, Kriegel MA. Mechanisms and consequences of gut commensal translocation in chronic diseases. *Gut Microbes* 2020;11:217-30.
80. Lynch SV, Ng SC, Shanahan F, Tilg H. Translating the gut microbiome: ready for the clinic? *Nature Reviews Gastroenterol Hepatol* 2019;16:656-61.
81. William ER, Teri MG, Martin AK. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases, *Nat Rev Microbiol* 2020;21:538.
82. FDA-GRAS notice. Accessed January 30, 2020. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices>.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ekin Ece GÜRER

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,

İstanbul-Türkiye

E-posta: ekinecegurer@gmail.com