

A kép illusztráció / The picture is illustration

Biró György<sup>1</sup>

Érkezett/Received: 2014. november/November – Elfogadva/Accepted: 2015. február/February

## A bél-mikrobióta, a humán mikrokozmosz egészséget befolyásoló eleme - szakirodalmi áttekintés

### 1. Összefoglalás

A bélrendszer mikroorganizmusainak összessége, a mikrobióta dinamikus egységet alkot a gazdaszervezettel, kölcsönhatások szövevényén keresztül hat az élettani funkciókra, az egészségi állapotra, egyes betegségekre. A bél-mikrobióta az önálló élet első óráiban megjelenik, és kisebb-nagyobb változásokkal végigkíséri a gazdaszervezetet az utolsó életjelenségekig. Befolyásolja a bélrendszer funkcióit, a gyulladásos kórfolyamatokat, az elhízást. Idegi összeköttetéssel és kémiai távolhatással kapcsolatban van a központi idegrendszerrel, módosíthatja az agy bizonyos területeinek tevékenységét, a magatartást, közreműködhet idegrendszeri kórképek kialakulásában. Kapcsolódik – egyebek között – az allergiás, immunmodulációs folyamatokhoz, a rosszindulatú daganatokhoz, a 2-es típusú cukorbetegséghez. Számos összefüggés, hatásmechanizmus még felderítésre vár, mivel ennek a kiemelkedően fontos területnek az intenzív kutatása alig néhány évtizedes múltra tekinthet vissza. Mindenképpen érdemes azonban ezt a területet röviden áttekinteni, hiszen nagyon ígéretes tényezők ismerhetők meg, amelyek felhasználhatók a betegségek megelőzésében és gyógyításában.

### 2. Mikroorganizmusok az emberi szervezetben: a bélrendszer mikrobiótája

Az emberi test minden felületén mikroorganizmusok hatalmas tömege él, összes egyedszámuk legalább egy nagyságrenddel meghaladja szervezetünk sejtszámát [40]. Nyilvánvaló, hogy ilyen mértékű „invázió” nem maradhat biológiai következmények nélkül. Valójában az emberi sejtek és a mikroorganizmusok együttesen alkotnak egy közös organizmust, amely a két élővilág közös eredője, és amelyben a metabolikus szabályozás részben átkerül a szimbioták hatáskörébe [28]. Az ember saját mikrobiótájának tanulmányozása a bakteriológiai éra viszonylag korai időszakában, már a 19. század végén elkezdődött, de valójában a múlt század második feléig, a hatvanas évekig nem volt különösebb hatása az orvostudomány elméleti megfontolásaira és gyakorlatára. Azonban Escherich már 1885-ben írott munkájában

hangot adott annak a meggyőződésének, hogy a mikrobiológiai kutatások nemcsak az emésztés élettanának megismeréséhez nélkülözhetetlenek, hanem a mikrobiális bélbetegségek kórtanához és gyógyításához is, azaz a témához komplex módon kell közelíteni [41]. Az emberi test felületein és belső struktúráiban fellelhető mikroorganizmusok életközössége az emberré válás folyamán változott, alakult ki, és ennek felderítése a korszerű vizsgálati technikák felhasználásával válik lehetővé az archeológiai maradványokban is, mint a koprolit, fogkő, mumifikált maradványok, másodlagos lerakódások a csontokban [53]. A mikrobióta a mikroorganizmusok teljes repertoárjából tevődik össze: baktériumok, gombák, protozoonok, vírusok. Sőt egereken végzett modellkísérletek tanulsága szerint egyes vírusok képesek helyettesíteni a bakteriális kolonizációt: ilyen a calicivírusok családjába tartozó murin norovírus (MNV) [52] [27]

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Alkalmazott Egészségtudományi Intézet, Dietetikai és Táplálkozástudományi Tanszék

<sup>1</sup> Semmelweis University, Faculty of Health Sciences, Institute of Applied Health Sciences, Department of Dietetics and Nutrition Science

Az ember a saját mikrobiótájának felépítéséhez a kezdeti, passzív lépéseket már a születése során megteszi: azonnal akvirálja a szülőutak, a közvetlen környezet mikroflóráját. A császármetszés más összetételű mikrobiótát eredményez az újszülötteknél és ez a továbbiakban növelheti az elhízás és más betegségek kockázatát. Ennek az összefüggésnek mechanizmusa és kapcsolata a felnőttkori mikrobiótával, még ismeretlen [16]. A csecsemők mikrobiótája közreműködik a védőoltásokra adott immunválasz kialakításában. Amennyiben a domináns genus a Bifidobacterium, a hatékonyság sokkal erősebb, mint más jellegű összetevők esetében. A Bifidobacterium (phylum Actinobacteria) mellett más mikrobák is jelen vannak a csecsemő béltraktusában: Bacteroides (phylum Bacteroidetes), Clostridium és különféle coccusok (phylum Firmicutes), továbbá E. coli (phylum Proteobacteria). Ebben a vonatkozásban is fontos a csecsemő szoptatása, mert ez teremti meg a jellemző Bifidobacterium túlsúlyt. Míg a felnőtteknél a baktériumok diverzitása a kedvező, csecsemőknél a kisebb változatosság előnyös. 15 hetes korban a védőoltások sokkal nagyobb immunanyag termelést váltottak ki Actinobacteria dominancia mellett, mint Proteobacteria jelenlétében. Ezzel szemben hátrányos, de kevésbé kifejezett képet mutattak a Firmicutes és Bacteroidetes törzsek is [22] [44]. 1-10 éves gyermekeknél végzett vizsgálat szerint a bél-mikrobióta befolyásolja a testtömeg alakulását. A Bacteroides fragilis csoport halmozódása volt összefüggésben a nagyobb testtömegindexszel. A rostot bőségesen tartalmazó étrend ugyancsak kapcsolatban volt ezzel a jelenséggel, míg a kevés rostnál az index kisebb volt, ami nyilvánvalóan a rostok prebiotikus hatásának tudható be [42].

### 3. A táplálkozás módosítja a bél-mikrobiótát

Az idősök mikrobiótája az egyének között nagyobb variációjú, mint a fiataloké. A különbségeket befolyásolja a lakás helye a közösségben, kórházi ápolás, rehabilitáció, hosszas otthoni gondozás és természetesen a táplálkozás. Fontosak a gyulladásos markerek, a széklet víztartalmában kimutatható metabolitok. A tartósan gondozottak mikrobiótája szignifikánsan kevésbé változatos, mint a közösségben mozgóké: a szeparáltan élő idősök gyengébbek, esendőbbek. A romló egészségi állapotot jelzi az étrend okozta változás a mikrobióta struktúrájában [7]. A rostbevitel felnőtt korban is befolyásolja a bél-mikrobióta összetételét. Rostok hatására nő a Bacteroidetes/Firmicutes arány, az előbbiek számának emelkedése következtében, a testtömegindex azonban nincs ezzel összefüggésben. A rostfogyasztók bakteriális génjeinek összessége hasonló volt, a rostot mellőzők mikrobiómjától viszont eltérő [21]. A mikrobióta manipulálja az ételválasztást, ám ugyanakkor maga a mikrobióta is manipulálható. A bél mikrobái az idegi összeköttetésen (nervus vagus) keresztül képesek jelzést küldeni az agyba és ezzel arra ösztökélni az embereket, hogy olyan táplálékot fogyasszanak, amelyre a mikrobáknak van szükségük optimális

életfeltételeikhez, versengő társaik elnyomásához, függetlenül attól, hogy ez a „gazdának” kedvező-e vagy sem. A mikrobióta tagjai egyik részének megfelel a szokásos táplálkozás, másik részének esetleg nem és ezek módosíthatják az élelem iránti kívánságokat. Például a Prevotella-nak a szaporodásához szénhidrátokra van szüksége, míg az élelmi rostok a Bifidobacteria számára jelentenek kompetitív előnyt, és éppen ez a versengés határozza meg, hogy melyik csoport marad meg, válik dominánssá. A mikrobák saját érdekük érvényesítésére mintegy foglyul ejtik a gazdaszervezet idegrendszerét a mikrobiom-bél-agy tengely kihasználásával. Az idegi út mellett a mikrobák a hangulatot és magatartást befolyásoló hormonok (dopamin, szerotonin), illetve egyes receptorok (pl. ízérzés) elválasztását, működését is módosíthatják és megváltoztatják a táplálék-preferenciákat. Prebiotikumok, probiotikumok, széklet transzplantátumok, étrendi változtatások képesek akár egy napon belül megváltoztatni a mikrobiomot [20] [1].

### 4. Mikrobióta és a gyulladásos bélbetegségek

Azoknál az egyéneknél, akik genetikusan egyébként is fogékonyak a gyulladásos bélbetegséggel (IBD, inflammatory bowel disease) szemben, a gyomor-bélrendszer normálistól eltérő mikrobiális kolonizációja ilyen állapot kialakulásához vezethet. Az IBD valójában gyűjtőfogalom, amelybe a fekélyes vastagbél-gyulladás (ulcerativ colitis) és a vékonybelet érintő Crohn-betegség tartozik [34]. Nem egyedül az IBD esetében változik a mikrobióta Bacteroidetes, Proteobacteria és Firmicutes kolonizációjának aránya, azonban ennek diverzitása kisebb a betegekénél, mint az egészséges kontroll személyeknél. A táplálkozás módosítja a mikrobiótát: Crohn-betegségben szenvedő serdülőknél sok fehérjét, antioxidáns és gyulladáscsökkentő zsírsavat tartalmazó étrenddel, illetve tápszerrel sikerült a bélflóra egyensúlyát helyreállítani és a tüneteket eliminálni [9]. Bár a témával foglalkozó közlemények részleteikben eltérnek, abban azonban következetesek, hogy a Crohn betegek mikrobiótája megváltozik: nagyobb arányban jelennek meg Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonaceae és Fusobacteriaceae, ugyanakkor megfogytatkozik az Erysipelotrichales, Bacteroidales, Clostridiales száma [15]. Az étrend jellemzői viszonylag gyorsan okoznak változást a bél mikrobiótában. Az állati eredetű összetevőkre alapozott étrend kedvez az epesavat túró mikrobák dominanciájának (Alistipes, Bilophila, Bacteroides), és csökkenti a Firmicutes arányát (Roseburia, Eubacterium rectale, Ruminococcus bromii), amelyek a növényi poliszacharidokat metabolizálják. A Bilophila wadsworthia képezi az összekötő kapcsolatot a táplálék zsírja, az epesavak és a bél gyulladásos folyamatát elősegítő mikroorganizmusok között [11]. A „nyugati”, zsírban és szénhidrátokban gazdag étrend a mikrobióta közvetítésével elősegíti és fenntartja azokat az autoimmun elváltozásokat, amelyek az IBD-ben szerepet játszanak [32]. Kapcsolat deríthető fel a gazdaszervezet és a mikrobióta genetikai tulajdonságai (tehát a genom és a mikro-

## Gut microbiota, an element of human microcosm affecting health – literature review

György Biró<sup>1</sup>

### 1. Summary

The sum total of the microorganisms of the intestinal tract, the microbiota forms a dynamic unit with the host organism, affecting physiological functions, health status and certain diseases through a web of interactions. Gut microbiota appears in the first hours of independent life, and accompanies the host organism, with greater or lesser changes, until its last vital signs. It affects intestinal functions, inflammatory disease processes, obesity. It is in connection with the central nervous system through neural connections and chemical contact, it can modify the activities of certain areas of the brain and the behavior, and it can contribute to the development of neurological diseases. It is linked to allergic and immune modulation processes, malignant tumors and type 2 diabetes, among other things. There are still many connections and mechanisms of action to be explored, because the history of intensive research in this extremely important area is only a few decades long. It is definitely worthwhile to review this area briefly, because very promising factors can be revealed, that can be used in the prevention and treatment of diseases.

### 2. Microorganisms in the human body: the gut microbiota

On all surfaces of the human body, there is a plethora of microorganisms, their total number exceeds the number of cells in our bodies by at least an order of magnitude [40]. It is obvious that an „invasion” on such a scale cannot remain without biological consequences. Indeed, a joint organism is formed by human cells and microorganisms together, which is the common force of the two life forms, and in which metabolic regulation is partly transferred to the power of the symbionts [28]. Studying man’s own microbiota started at a relatively early stage of the bacteriological era, already at the end of the 19th century, but in fact until the second half of the last century, until the 60s it had no pronounced effect on the theoretical considerations and practice of medicine. However, already in a work written in 1885, Escherich expressed his conviction that microbiological research is essential not only for gaining knowledge about the physiology of digestion, but also for the pathology and treatment of intestinal diseases, i.e., the topic should be approached in a complex way [41]. The living community of microorganisms found on the surfaces and in the internal structures of the human body developed and changed during the evolution of mankind, and its exploration is made possible by the use of state-of-the-art analytical techniques in archeological remains as well, such as coprolite, plaque, mummified remains and secondary deposits in bones [53]. Microbiota consists of the full range of microorganisms: bacteria, fungi, protozoa, viruses. Moreover, according to model studies performed on mice, certain viruses are capable of substituting for bacterial colonization: an example is the murine norovirus (MNV) belonging to the Caliciviridae family [52] [27].

The initial, passive steps to construct their own biota are already taken by humans during their birth: the microflora of the birth canal and the immediate environment is acquired right away. Caesarean section results in a microbiota of different composition in newborns, and this can later increase the risk of obesity and other diseases. The mechanism of this correlation, and its connection to the adult microbiota is yet unknown [16]. The microbiota of infants plays a part in the development of the immune response to vaccination. If the dominant genus is Bifidobacterium, the efficiency is much more pronounced than in the case of other types of components. There are other microbes present in the intestinal tract of infants, in addition to Bifidobacterium (phylum Actinobacteria): Bacteroides (phylum Bacteroidetes), Clostridium and different cocci (phylum Firmicutes), and also E. coli (phylum Proteobacteria). Breastfeeding of the baby is also important in this respect, because it creates the characteristic predominance of Bifidobacteria. While in the case of adults, diversity of the bacteria is beneficial, for infants, reduced diversity is preferred. At the age of 15 weeks, vaccines resulted in a much greater immune response in the case of actinobacterial dominance, than in the presence of Proteobacteria. On the other hand, the picture was unfavorable, but less pronounced, in the case of Firmicutes and Bacteroidetes strains [22] [44]. According to a study in children ages 1-10, body weight is influenced by the gut microbiota. Accumulation of the Bacteroides fragilis group was related to a higher body mass index. A diet containing plenty of fiber was also connected to this phenomenon, while in the case of a low-fiber diet the index was also lower, which was obviously due to the prebiotic effect of fibers [42].

### 3. Modification of the gut microbiota by the diet

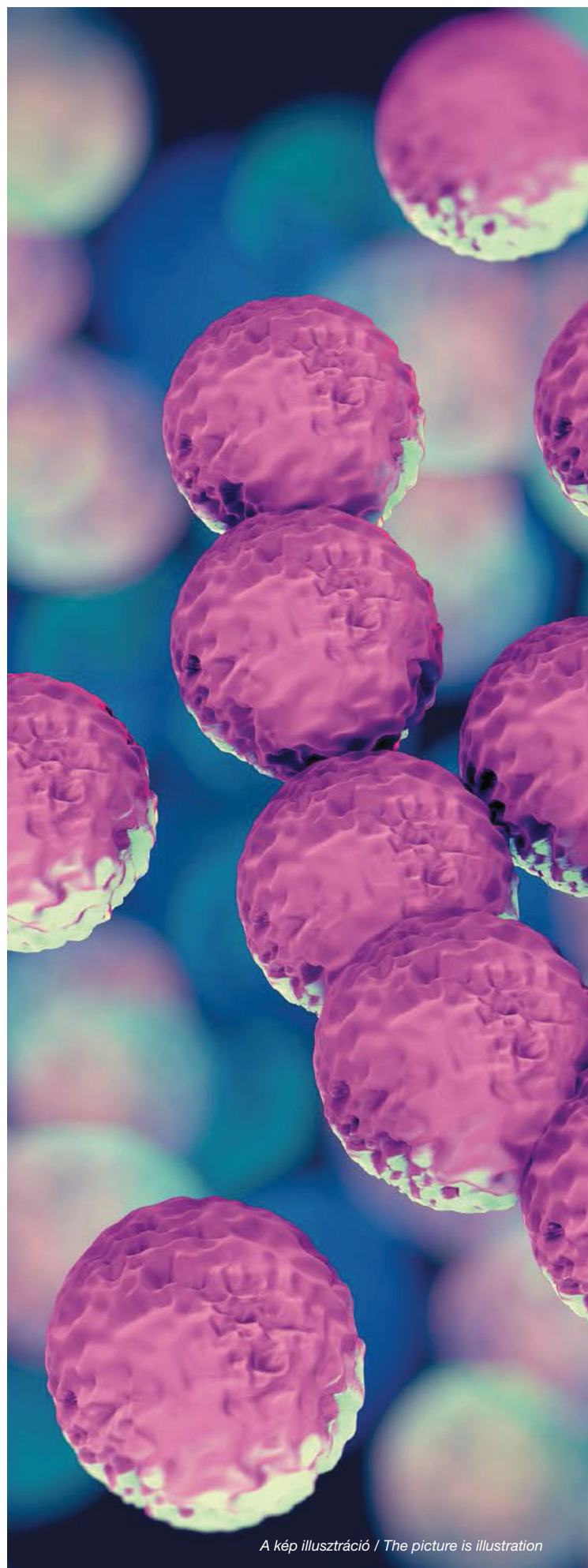
There is a greater variation among the microbiotas of the elderly, than among those of young people. Differences are influenced by the housing location within the community, hospitalization, rehabilitation, long-term home care and the diet. Inflammatory markers, i.e., metabolites that can be detected in the water content of the stool are important. Microbiotas of people under long-term care are significantly less diverse than those of people moving within the community: the elderly living separately are weaker, more fallible. Deteriorating health is indicated by the change in the structure of the gut microbiota, caused by the diet [7]. The composition of the gut microbiota is also influenced by the fiber intake, even during adulthood. The effect of the fibers is that the Bacteroidetes/Firmicutes ratio increases, because of an increase in the number of the former, however, the body mass index is not related to this. The total of the bacterial genes of fiber consumers were similar, but different from the microbiome of those ignoring fiber [21]. Food choice is manipulated by the microbiota, but at the same time the microbiota can be manipulated also. Gut microbes can send signals to the brain through neural connections (nervus vagus), and thus urge people to consume foods that are necessary for optimal living conditions of the microbiota and the suppression of their competitors, regardless of whether this is beneficial for the „host” or not. The usual diet is satisfactory for certain members of the microbiota, but maybe it is not for others, and these can modify desires for food. For example, Prevotella requires carbohydrates for propagation, while dietary fibers mean a competitive advantage for Bifidobacteria, and it is exactly this competition that determines which group stays alive

biom) között, amelynek következtében kedvezőtlen összetételű bélflóra, azaz dysbiosis, majd IBD alakul ki [30]. Újabb vizsgálati bizonyítékok arra utalnak, hogy a dysbiosis az irritábilis béltünetek (hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, puffadás) mellett távoli hatással is jár: irritábilis szemtünetek (érzékenység, fénykerülés, migrén) és irritábilis idegrendszeri tünetek (szorongás, depresszió, ízületi és izomfájdalom, alvászavar, fáradtság) [14].

Igen szoros kapcsolatot találtak az IBD és – egymástól függetlenül – a human genom, illetve a mikrobiom között. Azonban az is kiderült, hogy egyik faktorról sem magyarázható teljesen a betegség kockázata, viszont teljessé válik a kép, ha figyelembe vesszük a két rendszer interakcióit. A tanulmányok során sikerült igazolni a szignifikáns kapcsolatot a NOD2 kockázati allél és a relatív Enterobacteriaceae túlsúly között. (A NOD2 más elnevezése gyulladásoos bélbetegség fehérje, amely fontos szerepet tölt be az immunrendszerben, felismeri a bakteriális molekulákat és erősíti az immunreakciót.) [30] [24].

#### 5. Az elhízás és a mikrobióta kapcsolata

Számos tanulmány bizonyítja, hogy a mikrobióta módosíthatja a táplálék energiájának felhasználását, elősegítheti az elhízást, amely viszont a 2-es típusú cukorbetegség előszobája [49]. Az elhízott és normál testtömegű egyének mikrobiótája eltérő. Általánosan elismert tény, hogy a mikrobióta és a bél permeabilitásának változása az elhízásra típusos gyulladást indukál, jóllehet a specifikus mikrobiális változások és ezek mechanizmusa nem kellően ismert [10]. Összetett változás hozható kapcsolatba a *Helicobacter pylori* jelenlétével. Ez a mikroorganizmus kockázatot jelent a gyomorfekély és a gyomorrák vonatkozásában. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a *H. pylori* fertőzöttek száma a 20. század folyamán fokozatosan csökkent és ugyanakkor – a gyomor erősen savas vegyhatásának megmaradása mellett – megnőtt a veszélye a gyomortartalom nyelöcsőbe történő visszaáramlásának és ezzel együtt a nyelöcső-gyomor határszakasz rákjának. Kiderült az is, hogy a *H. pylori* befolyásolja az étvágyat, az energia felhasználást, illetve egyensúlyt szabályozó hormonokat, a ghrelint és leptint, amelynek következménye a súlygyarapodás [39] [35]. A human genom és a bél mikrobiom együttesen hatással van a metabolikus fenotípusra, azonban ennek a mechanizmusa még nem kellően felderített. Ehhez szolgáltatott adatokat az Egyesült Királyságban 416 ikerpárnál lefolytatott tanulmány, amelynek során ezernél több székletmintát mikrobiótáját vizsgálták meg. Leggyakrabban a Christensenellaceae családba tartozó baktériumokat találtak, más baktériumokkal és a metánt termelő Archea-val együtt. A Christensenellaceae és társai főként a kisebb testtömeg-indexű, tehát nem kövér egyéneknél voltak dominánsak. Amennyiben az elhízottak mikrobiótáját *Christensenella minuta* törzsszel módosították és ezt a mikroflórát kövér egerekbe vitték át, súlycsökkenést tapasztaltak, az egerek mikrobiomja megváltozott [17].



A kép illusztráció / The picture is illustration

and becomes dominant. To assert their own interests, microbes quasi capture the nervous system of the host organism by exploiting the microbiome-gut-brain axis. In addition to the neural pathway, microbes can modify the secretion and operation of hormones influencing mood and behavior (dopamine, serotonin), and of certain receptors (e.g. taste), and can modify dietary preferences. Prebiotics, probiotics, fecal transplants, dietary changes can modify the microbiome even within a single day [20] [1].

#### 4. Microbiota and inflammatory bowel diseases

For individuals who are already genetically susceptible to inflammatory bowel disease (IBD), abnormal microbial colonization of the gastrointestinal tract can lead to the development of such a condition. Actually, IBD is an umbrella term that includes ulcerative colitis, as well as Crohn's disease affecting the small intestine [34]. It is not only in the case of IBD that the Bacteroidetes, Proteobacteria and Firmicutes colonization ratio of the microbiota changes, but its diversity is smaller in ill people than in healthy control individuals. The microbiota is modified by the diet: in the case of adolescents suffering from Crohn's disease, the equilibrium of the gut flora could be restored and symptoms could be eliminated by a diet containing lot of proteins, antioxidants and anti-inflammatory fatty acids, or by formula [9]. Although publications on the subject differ in detail, they are consistent on the aspect that the microbiota of Crohn's patients changes: there will be more Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonaceae and Fusobacteriaceae, while the number of Erysipelotrichales, Bacteroidales and Clostridiales decreases [15]. A relatively fast change in the gut microbiota is caused by features of the diet. A diet based on components of animal origin is beneficial for the domination of microbes tolerating bile acid (*Alistipes*, *Bifidobacteria*, *Bacteroides*), and reduces the ratio of Firmicutes (*Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus bromii*), which metabolize plant polysaccharides. The link between dietary fat, bile acids and microorganisms promoting inflammatory processes of the intestine is formed by *Bifidobacteria wadsworthia* [11]. Through the mediation of the microbiota, autoimmune changes that play a role in IBD are promoted and maintained by „western” diet, rich in fat and carbohydrates [32]. A connection can be discovered between the genetic properties of the host organism and the microbiota (i.e., the genome and the microbiome), which leads to the development of a gut flora of unfavorable composition, i.e., dysbiosis, and then IBD [30]. Recent experimental evidence suggests that dysbiosis results not only in irritable bowel symptoms (abdominal pain, diarrhea, constipation, bloating), but also in distant effects: irritable eye symptoms (sensitivity, photophobia, migraine) and irritable nervous system symptoms (anxiety, depression, joint and muscle pain, sleep disturbance, fatigue) [14].

A very close connection was found between IBD and – independently of each other – the human genome, and the microbiome. However, it also turned out that the risk of the disease cannot be fully explained by any of the factors, but the picture becomes complete, if interactions of the two systems are taken into consideration. During the studies, a significant relationship between the NOD2 risk allele and the relative preponderance of Enterobacteriaceae was demonstrated. (Another name for NOD2 is inflammatory bowel disease protein, which plays an important role in the immune system, recognizing bacterial molecules and strengthening the z immune reaction.) [30] [24].

#### 5. Connection between obesity and the microbiota

It has been demonstrated by several studies that the utilization of the energy of food can be modified by the microbiota, it can promote obesity, which is a stepping stone to type 2 diabetes [49]. Microbiotas of obese people and people with normal weight are different. It is generally recognized that inflammation characteristic of obesity is induced by changes in the microbiota and intestinal permeability, although the specific microbial changes and their mechanisms are not yet well-known [10]. A complex change can be linked to the presence of *Helicobacter pylori*. This microorganism presents a risk in terms of gastric ulcer and gastric cancer. Studies suggest that the number of people infected with *H. pylori* decreased gradually during the 20th century, and at the same time – while maintaining the strongly acidic pH of the stomach – the risk of esophageal regurgitation of gastric contents increased, together with the risk of cancer of the border section of the esophagus and the stomach. It turned out also that appetite is influenced by *H. pylori*, as well as energy consumption and balance regulating hormones, ghrelin and leptin, which results in weight gain [39] [35]. The human genome and the gut microbiome have an effect together on the metabolic phenotype, however, the mechanism of this is not yet sufficiently understood. Data for this were provided by a study conducted in the United Kingdom and involving 416 twin sets, during which microbiotas of more than one thousand stool samples were analyzed. Bacteria of the Christensenellaceae family were found most often, together with other bacteria and the methane-producing Archea. Christensenellaceae and its peers were mainly dominant in individuals with low body mass indices who were not obese. When microbiotas of obese people were modified with the *Christensenella minuta* strain, and this microflora was transferred into obese mice, a weight loss was observed, and the microbiome of the mice changes [17].

In humans (and also in mice used for the experiments), microbiota balance is upset by alcohol, causing dysbiosis, and the amount of long-chain saturated fatty acids produced by the microorganisms decreases. These fatty acids are metabolized by the commensal *Lactobacillus* species for its own propagation. The proportion of genes involved in the synthesis of the fatty acids was lower in individuals showing alcohol abuse than in the control persons. However, saturated fatty acids are a valuable tool in the reduction of liver damage caused by alcohol. The number of *Lactobacilli* and the concentration of long-chain saturated fatty acids in the stool are reduced by alcohol abuse [6].

#### 6. Non-local effects of the microbiota

The gut microbiota effects not only the functions and pathological processes of the digestive system, but it can also play a role in diseases involving distant points of the body [3].

There is a direct neural (nervus vagus) and chemical connection between the intestinal tract and the brain, through which certain operations and the development of the brain, as well as feeding and other behaviors are quasi „remotely controlled” by the gut flora. This can, in turn, affect IBD, and can even lead to psychological disorders, and may contribute to the demyelination process (multiple sclerosis), a severe disease of the nervous system [8].

A specific role is attributed to *H. pylori* colonization. The phenomenon was noted by researchers that the

Embereknél (és a kísérletekhez használt egereknél is) az alkohol felborítja a mikrobióta egyensúlyát, dysbiosist okoz, csökken a mikroorganizmusok által termelt hosszú-láncú telített zsírsavak mennyisége. Ezeket a zsírsavakat a kommenzális *Lactobacillus* species metabolizálja, saját szaporodásához felhasználja. A zsírsav szintézisében involvált gének aránya kisebb volt az alkohol abúzust mutató egyéneknél, mint a normál kontrollnál. Az alkohol okozta májkárosodás csökkentésében viszont a telített zsírsavak értékes segítséget jelentenek. Az alkohol abúzus csökkenti a *Lactobacillus* számot és a hosszú-láncú telített zsírsav koncentrációját a székletben [6].

## 6. A mikrobióta nem lokális hatásai

A bél mikrobiótája nemcsak az emésztőrendszer funkcióit, kóros folyamatait befolyásolja, hanem szerepet játszhat a szervezet távoli pontjait érintő betegségekben is [3].

A béltraktus és az agy között közvetlen idegi (*nervus vagus*) és kémiai hatóanyag összeköttetés van, amelyen keresztül a bélflóra mintegy „távírányítja” az agy bizonyos működéseit, fejlődését, a táplálkozási és egyéb magatartást. Ez visszahat az IBD-re, sőt pszichés rendellenességekhez vezethet, esetleg közreműködhet az idegrendszer súlyos elváltozásának, a velőshüvely-szétérésének (*sclerosis multiplex*) folyamatában [8].

Sajátos szerepet tulajdonítanak a *H. pylori* kolonizációjának. A kutatók felfigyeltek arra a jelenségre, hogy *H. pylori* szeropozitivitásnál az allergiás betegségek előfordulása mintegy 30%-kal csökken. Azokon a területeken, ahol szegényesek a higiénés körülmények, a *H. pylori* fertőzés már egészen korai életkorban bekövetkezik, és gyakorlatilag az egész élet során megmarad. A rendezett higiénés helyzetű országokban az allergiás és autoimmun kórképek gyakorisága nő, míg az előbbieken nem. Ennek oka a mikroba által kiváltott, nem specifikus, immunvédekezési változás lehet. A *sclerosis multiplex* feltehetően olyan autoimmun betegség, amely a gének és a környezet közötti kölcsönhatásokat is magában foglalja. Mindezek következtében a központi idegrendszerben az idegrostokat mintegy szigeteléseként

beburkoló, főleg zsírokból álló myelin hüvely struktúrája megbomlik, az ingerület vezetése és ennek következtében az idegrendszeri funkció súlyosan sérül. Japánban a *sclerosis multiplex* betegek számának gyarodását észlelték, de ez kevésbé volt érvényes azokra, akiknél *H. pylori* fertőzöttséget mutattak ki. Hasonló eredményt hoztak az ausztráliai tanulmányok is. Különösen érdekes és további vizsgálatokat kíván, hogy ez a védőhatás csaknem kizárólag nőknél jelentkezett [37] [29].

## 7. A mikrobióta jelentősége a rosszindulatú daganatoknál

A vastagbél-végbél rákjánál ellentétes irányú hatások érvényesülhetnek. Egyrészt rákkeltő lehet az onkogén enterotoxint termelő *Bacteroides fragilis* [12]. Ha a napi étrendben sok a fehérje és kevés a rost, a bélflóra a proteolitikus fermentáció során ammóniát tartalmazó vegyületeket termel, amelyek szintén elősegítik a rosszindulatú daganatok képződését. Túlságosan zsíros táplálék következtében több epesav termelődik, amely – éppen mennyisége miatt – nem szívódik fel és nem kerül vissza a májba, hanem továbbítódik a vastagbélbe. Itt a mikrobák 7 $\alpha$ -dehidroxiláló enzimei másodlagos epesavakat alakítanak ki, amelyek gyulladá- és rákkeltők. Másrészt a vastagbél mikrobiótája a nem emészthető szénhidrátokból, főként a rostokból, szacharolitikus fermentációval rövidláncú zsírsavakat (SCFA, short-chain fatty acid) képez, amelyek mérséklék a gyulladást, illetve gátolják a sejtek túlszaporodását [16]. Az étrend összeállítása különösen fontos. A sok zsír, kevés rost tartós fogyasztása a *Bacteroides* enterotípus kialakulását segíti elő, ugyanakkor a sok szénhidrát a *Prevotella* enterotípusét. Az „enterotípus” fogalmat a három domináns phylum (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*) közös elnevezésére használják. A szélsőséges étrendi elemek megszokott szintre történő visszaállása után az eredeti mikrobióta gyorsan regenerálódik [25]. A vastagbél rosszindulatú daganatának kialakulását egyes szerzők szerint nem jelzi a mikrobióta sajátos összetétele, nincsenek konzisztens bakteriális nemzetségek. Megfigyelhető viszont a bél még nem daganatos nyálkahártyáján egy mikrobákból álló biofilm bevonat, amely a rák kockázati markerének tekinthető [13].



A kép illusztráció / The picture is illustration

frequency of allergic diseases is reduced by roughly 30% in the case of *H. pylori* seropositivity. In areas where hygiene conditions are poor, *H. pylori* infection occurs at a very early age, and persists practically throughout life. In countries with good hygienic conditions, the frequency of allergic and autoimmune diseases increases, while in the above-mentioned countries it does not. This could be due to a non-specific change in the immune defense, induced by the microbe. Multiple sclerosis is presumably an autoimmune disease that includes interactions between the genes and the environment. As a result, the structure of the myelin sheath enveloping nerve fibers in the central nervous system as an insulation, and consisting mainly of fats, breaks down, conduction of impulses and, consequently, neurological function is severely compromised. In Japan, an increase in multiple sclerosis patients was observed, but this was less pronounced for those with *H. pylori* infection. Similar results were obtained in Australian studies. It is particularly interesting, and requires further studies, that this protective effect was almost exclusively observed in women [37] [29].

## 7. The significance of the microbiota in malignant tumors

In the case of colorectal cancer, opposite effect might be in play. On the one hand, the *Bacteroides fragilis*, producing oncogenic enterotoxin, might be carcinogenic [12]. If the daily diet is high in proteins and low in fibers, ammonia-containing compounds are produced by the gut flora during proteolytic fermentation, which are also conducive to the formation of malignant tumors. If the food is too greasy, the production of bile acid increases, which – precisely because of its quantity – is not absorbed, and does not return to the liver, but is transported to the colon. Secondary bile acids are formed here by the 7 $\alpha$ -dehydroxylating enzymes of the microbes, which cause inflammation and cancer. On the other hand, short-chain fatty acids (SCFA), which reduce inflammation and inhibit cell overgrowth, are produced by the microbiota of the colon from non-digestible carbohydrates, mainly fibers, through saccharolytic fermentation [16]. Creating a diet is especially important. Prolonged consumption of a lot of fat and little fiber promotes the development of the enterotype *Bacteroides*, but a lot of carbohydrates result in the enterotype *Prevotella*. The concept of „enterotype” is used for naming the three dominant phyla (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*) together. After restoration of extreme dietary elements to normal levels, the original microbiota recovers quickly [25]. According to some authors, formation of malignant tumors of the colon is not indicated by the specific composition of the microbiota, there are no consistent bacterial genera. However, a biofilm coating consisting of microbes can be observed on the intestinal mucosa that has not yet developed a tumor, which can be considered a risk marker of cancer [13].

## 8. The connection between allergies, immunomodulation and the microbiota

The microbiota may contribute to inflammatory phenomena of mucous membranes and the epithelium, the modification of their permeabilities, and can affect asthmatic and rheumatic processes positively [16] [54].

Development of the microbial community of the intestines is influenced by horizontal gene transfer, which can promote the development of antibiotic resistance of potentially pathogenic microbes [4]. In case of the infections of the gastrointestinal tract, dynamic interaction

of the host organism, the gut microbiome and the pathogen takes place. The microbiota prevents the pathogen from exerting its effect to a significant degree. This influence can be direct (production of an antimicrobial substance, a bacteriocin, competition for nutrients, conversion of the metabolite of the host organism, for example in the case of bile acids) or indirect (immunomodulation) [33]. In the case of persistent, recurring *Clostridium difficile* infections, transplantation of the gut flora from normal, healthy people, either in an encapsulated form or through a tube has been applied successfully. There is no doubt though, that this raises safety, technical and ethical problems, therefore, general use is not yet considered, although long-lasting beneficial effects have been reported by some authors, in Hungary as well [19] [51] [55]. Stool microbiota transplantation results in a relative abundance of *Bacteroidetes*, while the ratio of *Proteobacteria* decreases. After the transplantation, the microbiota is more diverse and more similar to the donor profile, which means a functional change [43]. Fecal filtrate of a healthy person through an intestinal tube was successfully applied in a case, where the pathogen resistant to antibiotics colonized the intestine after a middle ear infection caused by *Klebsiella pneumoniae*, and caused recurrent fever and other symptoms even months later [26].

A mixture containing 17 strains and stimulating immune defense cells and the production of anti-inflammatory substances was compiled from the stool of healthy people. Giving this preparation to laboratory mice, their colon inflammation and allergic diarrhea could be reduced. Based on the results, it can be extrapolated that selected bacterial strains might be useful in humans as well for the treatment of allergic symptoms [31]. Dietary fibers entering the intestines remain unchanged during digestion, but certain members of the microbiota are capable of breaking them down and producing short-chain fatty acids (SCFA), among other things, which increase microbiological diversity, inhibit inflammation, promote the integrity of the intestinal mucosa and healthy cell function. SCFAs enter the bloodstream and inhibit dendritic cells participating in the immune response through complex processes, and so they prevent allergic phenomena of the lungs [23]. Thanks to dietary fibers, the microbiota of the lungs and the gut microbiota also changes: the *Firmicutes* ratio shifts toward *Bacteroidetes*. In mice experiments, SCFAs formed from fibers provided protection against allergic inflammation of the lungs, and affected the production of the cellular components of blood in the bone marrow, which play a role in the immune response of the body, and ultimately form the immunologic milieu of the lungs and reduce the severity of allergic inflammations [50]. The microbiota plays an important role in food allergies. A change in the commensal microbiota, or its significant destruction due to, for example, an antibiotic treatment may lead to the appearance of allergic symptoms. Among microbes providing protection, are always found clostridia, regulating inborn lymphoid cell functions, and so exerting an immunologic effect. These results can be applied in the prevention and treatment of food allergy, by influencing the composition of the gut microbiota [45].

Interactions of the microbiota and the immune system of the host organism can modify human immune responses in both the healthy and diseased states. Microbial metabolites (e.g. SCFA) and the immune function can be changed by infection, old age, disruption of the circadian rhythm or inadequate nutrition, and can lead to the disruption of

## 8. Allergia, immunmoduláció összefüggése a mikrobiótával

A mikrobióta közreműködhet a nyálkahártyák és a hámszövet gyulladással járó jelenségeiben, permeabilitásának módosításában, és kedvezően befolyásolhatja az asztmás és reumás folyamatokat [16] [54].

A bél mikrobiális közösségének fejlődését befolyásolja a horizontális gén-transzfer, amely elősegítheti a potenciálisan kórokozó mikrobák antibiotikum-rezisztenciájának kialakulását [4]. A gyomor-bélrendszer fertőzéseinek a gazdaszervezet, a bél mikrobiom és a kórokozó dinamikus interakciója valósul meg. A mikrobióta jelentősen gátolja a kórokozót hatásának kifejtésében. A ráhatás lehet direkt jellegű (mikroba ellenes anyag, bakteriocin termelése, versengés a tápanyagokért, a gazdaszervezet metabolitjának átalakítása, pl. epesavaknál) vagy indirekt (immunmoduláció) [33]. A makacs, visszatérő *Clostridium difficile* fertőzések esetében sikerrel alkalmazzák a normál, egészséges emberektől származó, bélflóra átültetését, kapszulázott formában vagy szondán keresztül. Kétségtelen azonban, hogy ennek biztonsági, technikai és etikai problémái vannak, ezért korántsem lehet általános alkalmazásra gondolni, bár egyes szerzők tartósan kedvező eredményekről számolnak be, Magyarországon is [19] [51] [55]. A széklet mikrobióta transzplantáció következtében relatív *Bacteroides* bőség alakul ki, ugyanakkor a *Proteobacteria* arány csökken. A transzplantáció után a mikrobióta változatosabb és inkább hasonló a donor profiljához, ami funkcionális változást jelent [43]. Sikeresen alkalmazták egészséges ember széklet-szűrletét bélszondán keresztül beadva olyan esetben, amelynél a *Klebsiella pneumoniae* okozta középfül-gyulladás után az antibiotikumokra rezisztens kórokozó a bélben telepedett meg és hónapokkal később is visszatérő lázas állapotot és egyéb tüneteket idézett elő [26].

Egészséges emberek székletéből állítottak össze olyan 17 törzset tartalmazó keveréket, amely stimulálta az immunvédekezési sejteket és a gyulladást mérséklő ellenanyagok termelését. Ezt a készítményt kísérleti egereknek adva, csökkenthető volt ezek vastagbélgyulladására és allergiás diaréjára. Az eredmények alapján extrapolálható, hogy a válogatott baktériumtörzsek embernél is alkalmasak lehetnek az allergiás tünetek kezelésére [31]. A táplálékkal a bélrendszerbe jutó rostok az emésztés során változatlanok maradnak, viszont a mikrobióta tagjai képesek lebontani és – többek között – rövid-láncú zsírsavakat (SCFA) előállítani, amelyek növelik a mikrobiológiai diverzitást, gátolják a gyulladást, elősegítik a bélnyálkahártya integritását, az egészséges sejtműködést. Az SCFA bekerül a véráramba, és összetett folyamatokon keresztül gátolja az immunválaszban közreműködő dendritikus sejteket, így módon kivédi a tüdő allergiás jelenségeit [23]. Az élelmi rostok következtében változik a tüdő mikrobiótája, és módosul a bél-mikrobióta is: a *Firmicutes* arány a *Bacteroides* felé tolódik el. Egérkísérletben a rostokból képzett SCFA

védelmet jelent a tüdő allergiás gyulladása ellen, és befolyásolja a csontvelőben a vér alakos elemeinek termelését, amelyeknek szerepük van a szervezet immunválaszában és végeredményben formálják a tüdő immunológiai milióját, csökkentik az allergiás gyulladások súlyosságát [50]. A mikrobióta lényeges feladatot tölt be a táplálék-allergiánál. A kommenzális mikrobióta-kép megváltozása, jelentős pusztulása pl. antibiotikum-kezelés következtében az allergiás tünetek megjelenéséhez vezethet. A védelmet jelentő mikrobáknál mindig megtalálhatók a *clostridiumok*, amelyek regulálják a veseszűletett lymphoid sejt-funkciókat, és így immunológiai hatást fejtenek ki. Ezek az eredmények alkalmazhatók a táplálék-allergia megelőzésében és kezelésében, a bél-mikrobióta összetételének befolyásolása útján [45].

A mikrobióta és a gazdaszervezet immunrendszerének kölcsönhatásai képesek módosítani az ember immunreakcióit egészséges és beteg állapotban egyaránt. Fertőzés, idős kor, a napi (circadian) ritmus felborulása, a nem megfelelő minőségű táplálkozás megváltoztathatja a mikrobák metabolitjait (pl. SCFA), az immunfunkciót és a barrier védelem megbontásához vezethet. A megjelenő bakteriális termékek a vérkeringésbe kerülnek, erősíthetik a gyulladással járó válaszokat, és ennek következtében hozzájárulhatnak anyagcsere, szív- és érrendszeri, neurokognitív betegségek kialakulásához. Az étrend változtatásával lehet mérsékelni, eliminálni a kedvezőtlen jelenségeket. Erre alkalmasak a fermentálható rostok (prebiotikumok), probiotikumok, szinbiotikumok, amelyek kedvezően modulálják a SCFA (butirátt) termelést és a bél immunfunkcióját [38].

A bél-mikrobióta a szervezet távolabbi gyulladással járó folyamataiban is szerepet játszik. Határozott klinikai, genetikai és immunmodulációs átfedés észlelhető az IBD és a spondyloarthritis között, ami a közös kórelletani mechanizmusra utal, azonban a középpontban a bél-mikrobióta van. Ennek alapján ígéretes terápiás utat kínál a bél-mikrobióta módosítása. A spondyloarthritis betegek mintegy felénél kimutatható a bélgyulladás, amely –vice versa – jelzi a gerincoszlop elváltozásának kockázatát. A javulási periódusok a spondyloarthritisnél kapcsolódnak a bélgyulladás mérséklődéséhez. A mikrobióta jelentőségének világos bizonyítéka ellenére jelenleg még kevés emberi adat áll rendelkezésre, és ezek nem elegendőek a határozott klinikai javaslatok kimunkálására, a probiotikumok, esetleg antibiotikumok, vagy hasonló módszerek terápiás alkalmazására [2].

## 9. A mikrobióta és a 2-es típusú cukorbetegség

Az Egyesült Államokban ápolónőknél tanulmányozták a vizelettel ürített lignan metabolitok, elsősorban az enterolacton, az enterodiol és a 2-es típusú cukorbetegség kapcsolatát. A lignanok növényekben szintetizált vegyületek, amelyek a rostokban dús táplálékban találhatóak. A lignan metabolitok a bél-mikrobióta metabolitjai. Minél magasabb ezek szintje a

the barrier defense. Bacterial products that appear will enter the bloodstream, and can enhance inflammatory responses, and so they can contribute to the development of metabolic, cardiovascular and neurocognitive disorders. By changing the diet, detrimental phenomena can be reduced, or even eliminated. Fermentable fibers (prebiotics), probiotics and synbiotics are suitable for this purpose, modulating SCFA (butyrate) production and the immune function of the intestine in a favorable way [38].

The gut microbiota also plays a role in the more distant inflammatory processes of the body. There is a pronounced clinical, genetic and immunomodulation overlap that can be observed between IBD and spondyloarthritis, indicating a common pathophysiological mechanism, however, the focus is on the gut microbiota. Based on this, a promising therapeutic pathway is offered by the modification of the gut microbiota. Intestinal inflammation can be observed in roughly one half of spondyloarthritis patients, which indicates a risk of spinal cord deformity, and vice versa. In the case of spondyloarthritis, periods of improvement are linked to the reduction of intestinal inflammation. Despite the clear evidence indicating the importance of the microbiota, the available human data are still limited, and these are not sufficient for the development of strong clinical recommendations, and the therapeutic application of probiotics, or possibly antibiotics, or similar methods [2].

## 9. The microbiota and type 2 diabetes

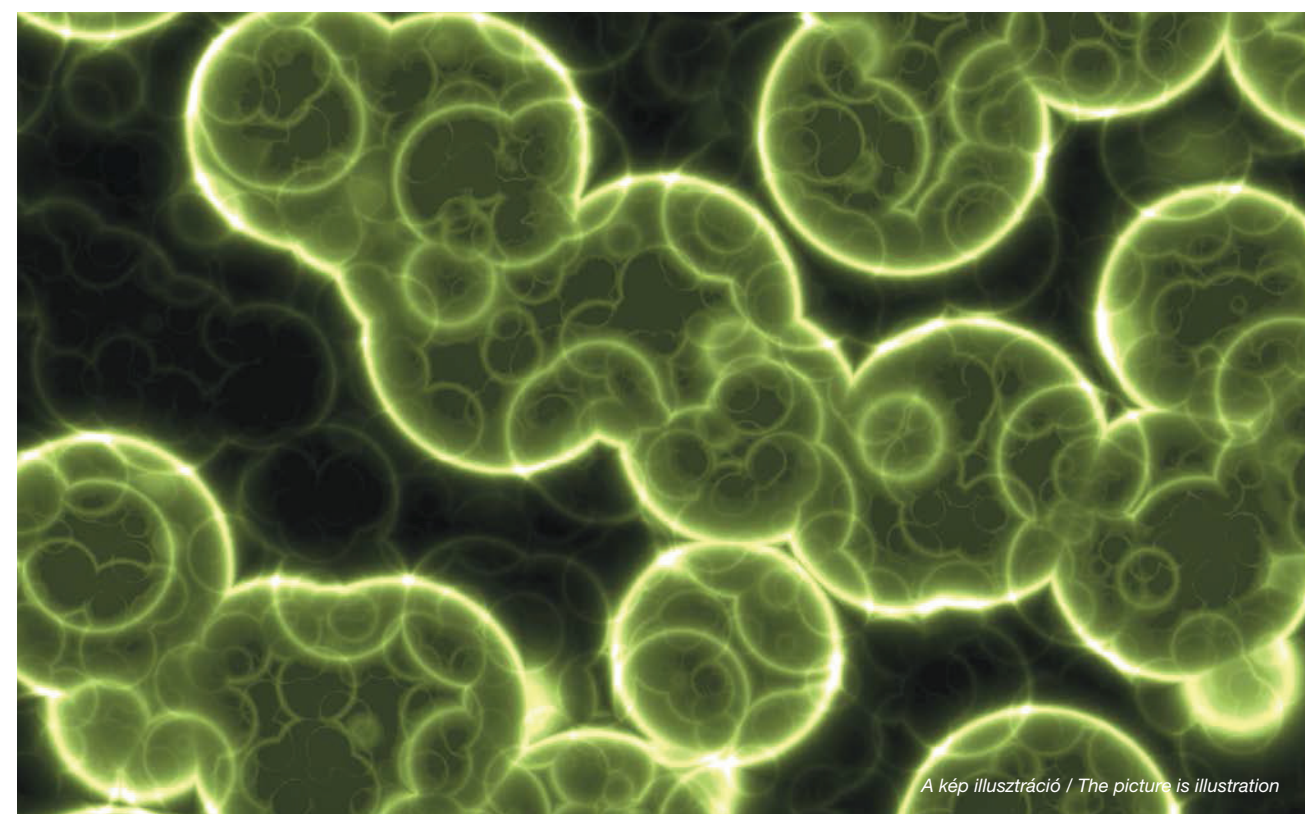
In the United States, the connection between type 2 diabetes and lignan metabolites, mainly enterolactone and enterodiol excreted in urine was studied in nurses. Lignans are compounds synthesized in plants, that are found in fiber-rich foods. Lignan metabolites are metabolites of the gut microbiota. The higher the level of these in the urine is, the lower is the risk of type 2 diabetes. The recommendation to consume plenty of foods of plant origin, such as whole grain products, fruits and vegetables and – in reasonable amounts – red wine and coffee, is also supported by this fact [47].

## 10. Some further consequences of a change in the microbiota

To a certain extent, the gut microbiota changes during the day, according to the rhythm of feeding, and to the functional profile of the host organism in time. Shifting time zones during airplane flights (jet lag) means a different rhythm, a detachment from the internal molecular clock, which can lead to dysbiosis, and an aberrant microbiota. As a result of this, glucose tolerance decreases, and the risk of obesity increases. Laboratory mice can be inoculated with the changed gut flora, and so similar symptoms can be produced. There is a microbiome-dependent mechanism hidden in the daily rhythm of the human-microbiota metaorganism, a metabolic disorder is induced by its desynchronization, that is expressed both in people doing shift work and in frequent flyers [48].

Low- and no-calorie sweeteners are widely used, they are safe and contribute to lowering energy intake. However, there are controversial scientific results as well. These products change the microbiota and its function, and promote the reduction of glucose tolerance. These metabolic consequences can be eliminated by antibiotics, and can be transferred to germ-free mice by the transplantation of the microbiota [46].

Products of microbiota metabolism can be used for diagnostic purposes as markers of whole-body radiation. Radiation damage can be caused by accidents or intentional acts in healthcare, industrial or military areas, or by terrorism. Of the many biochemical compounds studied, indole compounds related to the tryptophan metabolism of microorganisms were found to be useful for this purpose. Serum is suitable for their analysis, there is no evidence for their dependence on the saturation dose in urine [5].



A kép illusztráció / The picture is illustration

vizeletben, annál jobban csökken a 2-es típusú cukorbetegség kockázata. Ez a tény is alátámasztja az olyan növényi eredetű táplálékok bőséges fogyasztásának ajánlását, mint a teljes gabonaszemből készült termékek, gyümölcsök, zöldségek és – ésszerű mennyiségben – a vörösbors és a kávé [47].

#### 10. A mikrobióta változásának néhány további következménye

A bél-mikrobióta bizonyos mértékig változik a nap folyamán, a táplálkozás ritmusának, a befogadó szervezet időbeli funkcionális profiljának megfelelően. Az időbeli eltolódás repülőútaknál („jet lag”) más ritmust jelent, leválást a belső molekuláris óráról és ez dysbiosishoz, aberráns mikrobiótához vezethet. Ennek következtében csökken a glükóz-tolerancia, fokozódik az elhízás kockázata. A változott bélfóra kísérleti egerekre átoltható és így hasonló tünetek válthatók ki. Az ember-mikrobióta metaorganizmus napi ritmusa mikrobiom-függő mechanizmust rejt magában, deszinkronizációja anyagcserezavart indukál, amely kifejeződik a váltott műszakban dolgozóknál és a repülővel gyakran utazóknál [48].

Az energiát nem, vagy csekély mértékben szolgáltató édesítőszer alkalmazása széles körben elterjedt, biztonságosak és hozzájárulnak a kevesebb energia beviteléhez. Azonban vannak ellentmondásos tudományos eredmények is. Ezek a készítmények megváltoztatják a mikrobiótát, annak funkcióját és elősegítik a glükóz-tolerancia csökkenését. Ezek a metabolikus következmények antibiotikumokkal megszüntethetők és csíramentes egerekre átvihetők a mikrobióta transzplantációjával [46].

A mikrobióta anyagcseréjének termékei felhasználhatók diagnosztikus célból az egész testet ért radioaktív sugárzás markereként. A sugársérülés bekövetkezhet véletlen baleset vagy szándékos beavatkozás során egészségügyi, ipari, katonai területen, esetleg terrorcselekménynél. A vizsgált számos biokémiai vegyület közül a mikroorganizmusok triptofán metabolizmusához kapcsolódó indolvegyületek mutatkoztak erre a célra alkalmasnak. Vizsgálatokra a vérsavó alkalmas, a vizeletben a szaturációdózis-függőségére nincs bizonyíték [5].

#### Irodalom / Literature

- [1]Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. (2014): Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioassays* DOI 10.1002/bies.201400071
- [2]Asquith M, Elewaut D, Lin P et al. (2014): The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* DOI 10.1016/j.berh.2014.10.018
- [3]Beirão EM, Padovan ACB, Furtado JJD et al. (2014): Does the change on gastrointestinal tract microbiome affects host? *Braz J Infect Dis*. 8:445-460.

- [4]Broaders E, Gahan CG, Marchesi JR. (2013): Mobile genetic elements of the human gastrointestinal tract: potential for spread of antibiotic resistance genes. *Gut Microbes*. 4:271-280.
- [5]Broin PÓ, Vaitheesvaran B, Saha S et al. (2015): Intestinal Microbiota-Derived Metabolomic Blood Plasma Markers for Prior Radiation Injury. *Internat J Radiation Oncology* 91:360-367.
- [6]Chen P, Torralba M, Tan J et al. (2014): Supplementation of Saturated Long-Chain Fatty Acids Maintains Intestinal Eubiosis and Reduces Ethanol-induced Liver Injury in Mice. *Gastroenterology* DOI 10.1053/j.gastro.2014.09.014
- [7]Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S et al. (2012): Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488:178-184.
- [8]Collins SM, Surette M, Bercik P. (2012): The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 10:735-742.
- [9]D'Argenio V, Precona V, Casaburi G et al. (2013): An altered gut microbiome profile in a child affected by Crohn's disease normalized after nutritional therapy. *Am J Gastroenterol* 108:851-852.
- [10]D'Argenio V, Salvatore F. (2015): The role of gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta* DOI 10.1016/j.cca.2015.01.003
- [11]David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. (2014): Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505:559-563.
- [12]Dejea C, Wick E, Sears CL. (2013): Bacterial oncogenesis in the colon. *Future Microbiol*. 8:445-460.
- [13]Dejea MC, Wick EC, Hechenbleikner EM et al. (2014): Microbiota organization in a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci* 111:18351-18328.
- [14]Fehér J, Kovács I, Pacella E et al. (2014): A mikroflóra és a bélnyálkahártya kölcsönhatása az irritábilis bél, irritábilis szem és irritábilis elme szindróma kórtanában és kezelésében. *Orv. Hetil* 155:1454-1460.
- [15]Gevers G, Kugathasan S, Denson LA et al. (2014): The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Cell Host & Microbe* 15:382-392.
- [16]Goedert JJ, Hua X, Yu G et al. (2014): Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine* DOI 10.1016/j.ebiom.2014.11.004
- [17]Goodrich JK, Waters JL, Poole AC et al. (2014): Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell* 159:789-799.
- [18]Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ. (2013): Microbes and mucosal immune responses in asthma. *Lancet*. 381:861-873.
- [19]Harrison P. (2014): Cure Rates Remain High With Fecal Transplant for C difficile. *Medscape*. www.medscape.com/viewarticle/833462
- [20]Harrison P. (2014): Is Your Gut Ruling Your Brain on Food Choices? *Medscape* www.medscape.com/viewarticle/831069

- [21]Holscher HD, Caporaso JG, Hooda S et al. (2015): Fiber supplementation influences phylogenetic structure and functional capacity of the human intestinal microbiome: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 101:55-64.
- [22]Huda MN, MS, Lewis L, Kalanetra KM et al. (2014): Stool Microbiota and Vaccine Responses of Infants. *Pediatrics* DOI 10.1542/peds.2013-3937
- [23]Huffnagle GB. (2014): Increase in dietary fiber dampens allergic responses in the lung. *Nature Medicine* 20:120-121.
- [24]Jacobs J, Braun J. (2014): Host genes and their effect on the intestinal microbiome garden. *Genome Medicine* DOI 10.1186/s13073-014-0119-x
- [25]James JPT, Garza C. (2012): Summary of the 24th Marabou Symposium : Nutrition and the Human Microbiome. *Nutr Rev* 70(Suppl. 1):S87-S94.
- [26]Keller DM. (2014): Fecal Transplant Eliminates Persistent MDR Infection. *Medscape* www.medscape.com/viewarticle/833502
- [27]Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. (2014): An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* DOI 10.1038/nature13960
- [28]Kinross J. M, Darzi AW, Nicholson JK. (2011): Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Medicine* DOI 10.1186/gm228
- [29]Kira J-i: (2015): Helicobacter pylori infection might prove the hygiene hypothesis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* DOI 10.1136/jnnp-2014-309759
- [30]Knights D, Silverberg MS, Weersma RK et al. (2014): Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome Medicine* DOI 10.1186/s13073-014-0107-1
- [31]Atarashi K, Tanoue T, Oshima K et al. (2013): T<sub>reg</sub> induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 500:232-236.
- [32]Leone VA, Cham CM, Chang EB. (2014): Diet, gut microbes, and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes in inflammatory bowel diseases. *Current Opinion in Immunology* 31:16-23.
- [33]Leslie JL, Young VB. (2015): The rest of the story: the microbiome and gastrointestinal infections. *Current Opinion in Microbiology* 23:121-125.
- [34]Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. (2012): The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 9:599-608.
- [35]Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. (2003): Plasma ghrelin following cure of Helicobacter pylori. *Gut*. 52:637-640.
- [36]Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG et al. (2013): Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am. J. Clin. Nutr*. 98. 111-120.
- [37]Pedrini MJF, Seewann A, Bennett KA et al. (2015): Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* DOI 10.1136/jnnp-2014-309495
- [38]Rasmussen H, Keshavarzian A, Landay A. (2013):

- The immune system, the microbiome, and nutrition: Therapeutic linkage. *PharmaNutrition* 2:76-77.
- [39]Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J et al. (1997): Helicobacter pylori and the birth cohort effect. Evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol*. 92:1480-1482.
- [40]Savage DC. (1977): Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Rev Microbiol*. 31:107-133.
- [41]Savage DC. (2001): Microbial Data of the Human Intestine: A Tribute to Some Pioneering Scientists. *Curr Issues Intest Microbiol* 2:1-15.
- [42]Scheepers LEJM, Penders J, Mbakwa CA et al. (2015): The intestinal microbiota composition and weight development in children: the Cohort Study. *Int J Obes* 39:16-25.
- [43]Seekatz AM, Aas J, Gessert CE et al. (2014): Recovery of the Gut Microbiome following Fecal Microbiota Transplantation. *mBio* 5(3):e00893-14 DOI 10.1128/mBio.00893-14
- [44]Shankar CV. (2014): Gut Flora Linked With Vaccine Response in Infants. *Medscape* www.medscape.com/viewarticle/827901
- [45]Stefka AT, Feehley T, Tripathi P et al. (2014): Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci* 111:13145-13150.
- [46]Suez J, Korem T, Zeevi D et al. (2014): Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* DOI 10.1038/nature13793
- [47]Sun Q, Wedick NM, Pan A et al. (2014): Gut Microbiota Metabolites of Dietary Lignans and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation in Two Cohorts of U.S. Women. *Diabetes Care* DOI 10.2337/dc13-2513
- [48]Thaiss CA, David Zeevi D, Levy N et al. (2014): Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell* DOI 10.1016/j.cell.2014.09.048
- [49]Tremaroli V, Bäckhed F. (2012): Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 489:242-249.
- [50]Trompette A, Kollwitzer ES, Yadava K et al. (2014): Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature Medicine* 20:159-166.
- [51]Vigvári Sz, Nemes Zs, Vincze Á et al. (2014): Clostridium difficile-fertőzések széklet- transzplantációval való kezelése során nyert tapasztalataink. *Orv Hetil* 155:1758-1762.
- [52]Wang Y, Pfeiffer JK. (2014): A backup for bacteria. *Nature* DOI 10.1038/nature13938
- [53]Warinner C, Speller C, Collins MJ et al. (2014): Ancient human microbiomes. *J Human Evol* DOI 10.1016/j.jhevol.2014.10.016
- [54]Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. (2013): The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 15:314. DOI 10.1007/s11926-012-0314-y
- [55]Youngster I, Russell GH, Pindar C et al. (2014): Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium difficile Infection. *JAMA* DOI 10.1001/jama.2014.13875