

A MIKROBIOM SZEREPE EGÉSZSÉGÜNK MEGŐRZÉSÉBEN ÉS EGYES BETEGSÉGEKBEN

THE ROLE OF MICROBIOME IN HEALTH AND DISEASE

¹Nistiar Frantisek, ^{1,2}Rácz Olivér, ¹Lukačínová Agnesa,

¹Kolesár Jan, ²Fodor Bertalan

¹Safárik Egyetem, Orvosi Kar, Kórélettani Intézet, Kassa, Szlovákia

¹Safarik University, Medical Faculty, Institute of Pathological Physiology, Kosice,
Slovakia, ²Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar

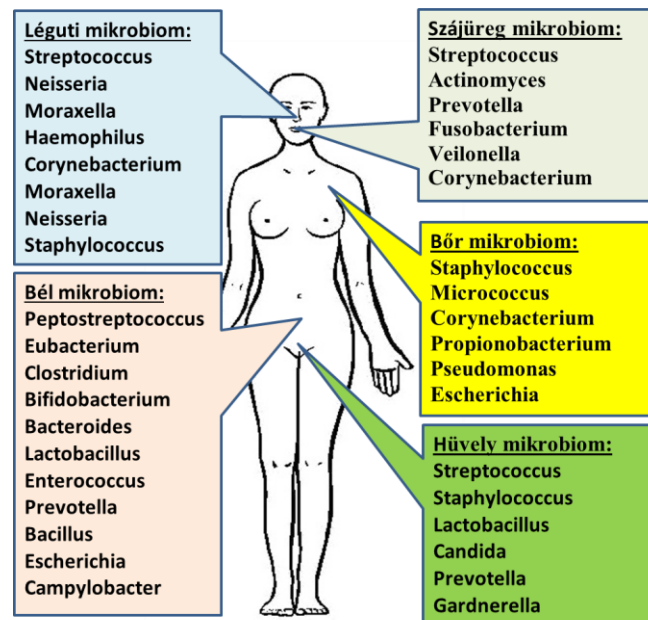
²Miskolc University, Faculty of Health Care, Hungary

Az emberhez kapcsolódó mikrobiális közösségek (a szájüreg, bőr, orr, hüvely és a bél alsó szakasza) időbeli dinamikájának tanulmányozása egyre nagyobb figyelemnek örvend az utóbbi időben, főleg azért mert ezeknek a közösségeknek komoly egészségügyi vonatkozásai vannak [1-6]. Ezek a mikrobiális közösségek általában a szervezet belső és a külső környezet közötti kulcsfontosságú térségeit kolonizálják, és valószínűleg támadási (belépési) pontjai néhány kórokozónak is, különösen a levegőből és az élelmiszerek révén, és ezért ezek a térségek átfogó védőstratégiával rendelkeznek, beleértve a veleszületett és adaptív immunitás elemeit. Valóban, az a tény, hogy a gazdaszervezet képes felismerni és reagálni a támadó kórokozókra és mindamellett eltűri a sokszínű rezidens mikroflórát továbbra is az egyik leginkább figyelemre méltó jellemzője a fejlődésnek és azok a pontos mechanizmusok, amelyek lehetővé teszik ezt a diszkriminációt, még mindig nem teljesen ismertek. Általában az emberi mikrobiom, hónapokon sőt akár éveken át is stabil maradhat [7-10]. Egereken és embereken végzett vizsgálatok azonban azt sugallják, hogy ezt a mikrobiális közösségek közti egyensúlyt lényegesen megváltoztathatják a modern nyugati életstílus, beleértve az antibiotikumokat [1,10-13] és a magas zsírtartalmú étrendet [2]. Ezzel ellentétben a mikrobiális közösségek zavarai növelhetik a gazda kórokozók iránti érzékenységet [3], az elhízást [4,13], az auto-gyulladásos betegségek előfordulását [5], amelyek egyre gyakoribbak a fejlett világban. Ezért az emberi mikrobiom feltérképezése segíthet abban, hogy a normálisan jelen lévő csírákat meg lehessen különböztetni azoktól, amelyek betegséget okoznak. Sajnálatos tény, hogy keveset tudunk a testünk különböző részein velünk élő „lakókról”, mert bonyolult, ha nem lehetetlen tenyészteni az ott található mikroorganizmusok többségét [14]. A költséghatékony DNS-szekvenáló technikák megjelenése azonban most már lehetővé teszi, hogy tenyésztés nélkül, közvetlenül az emberi testről vett mintákat elemezzék, és a bennük lévő mikroorganizmusokat azonosítsák [15].

Az emberi szervezet, becsléseink szerint több mint 10^{14} sejtet tartalmaz, amelynek csak körülbelül a 10% -át teszik ki a szervezet saját sejtjei. A többit mikroorganizmusok képezik, amelyek a gazdaszervezet rezidens mikroflóráját képviselik. A rezidens mikroflórának nem csak passzív kapcsolata van a gazdaszervezettel, de közvetve vagy közvetlenül hozzásegít a szervezet normális fejlődéséhez, metabolizmusához és a védelmi rendszeréhez. Általában ezek a természetes mikroorganizmusok élnek harmóniában az emberrel és állatokkal, és ez az együttélés természetesen mindkét fél javára hasznos. A rezidens mikroflóra elvesztése vagy zavara a külső (gyakran patogén) mikroorganizmusok kolonizációjához vezethet, és betegségre hajlamosító ökológiai testtájává válhat.

Az összes rendelkezésre álló ökológiai testtáj (külső és belső) mikrobiális kolonizációja közvetlenül a szülés után kezdődik. Ezek a felületek ki vannak téve a mikroorganizmusok széles skálájának a környezetből és más személyektől is. Minden felület, fizikai és biológiai

tulajdonságaitól függően csak bizonyos mikrobák kolonizációjára alkalmas. Ennek eredménye, hogy különböző helyeken (1. ábra), jellemző mikroorganizmusok vannak jelen [16]. Például a *Micrococcus* és a *Staphylococcus* túlsúlyban van a bőr felületén, és ritkán telepsznek le az egészséges emberek szájüregében. Hasonlóképpen csak kb. 30, a több mint 700 fajta a szájban előforduló mikroorganizmusból képes kolonizálni az emésztő rendszert, annak ellenére, hogy a folyamatosan áthaladnak a beleken.



1. ábra – A rezidens mikroflóra eloszlása. Az egyes ökológiai testtájak predomináns baktériumai.

Összesen több mint 10 ezer mikrobafajt azonosítottak a kutatók, akik azt is kiszámolták, hogy minden egyes emberi testi sejtre tíz baktériumsejt jut. Egy 75 kilogramm testtömegű felnőtt 0,75-2,25 kilogramm baktériummal él együtt. A nagyjából 22 ezer emberi génhez képest a velünk élő mikrobáknak összességében mintegy 8 millió génje van, amelyek alapvető szerepet töltenek be fejlődésünkben és egészségünkben.

Érdekes módon az emberi test különböző pontjairól azonosított baktériumok jelentősen eltértek egymástól, a fajok legnagyobb sokféleségét a bőrön találták. Személyről személyre is nagy eltérést mutattak a mikroorganizmusok, ami arra utal, hogy az embereknek saját, egyedi „mikrobiális bélyegük” lehet [17]. Nem ugyanazok a baktériumok vannak bennünk, bár úgy tűnik, hogy ugyanazokra a feladatokra szerveződnek. Megerősítette a kutatás azt a korábbi feltételezést is, hogy az egészséges emberekkel is élnek együtt ártalmas baktériumok bizonyos mennyiségben [18]. A következő feladat annak megismerése, hogy mikor és miként válnak veszélyessé, és okoznak betegséget.

Annak ellenére, hogy az emberi bélflórának lehetséges egészségügyi hatásai vannak, azokról az életmódbeli tényezőkről, amelyek képesek a bélflóra megváltoztatására, még hiányosak az ismereteink. Rendszeresen végzünk olyan intervenciós vizsgálatokat amelyek feltárják és azonosítják a mikrobiális dinamikát befolyásoló tényezőket, elsősorban az emberi bél mikrobák érzékenységét az antibiotikumokra [10-13], a bélműtétekkel [19] és a rövid távú diétával kapcsolatban [20,21]. Ezek azonban csak kevés hipotézist kínálnak, ezért egy nagy, és potenciálisan megvalósíthatatlan, több intervenciós vizsgálat volna szükséges arra, hogy teljes mértékben feltárja az emberi tevékenység és viselkedés hatásait a mikrobiomra.

Egy alternatív megközelítés hatékony összekapcsolására számos gazdatényező és az általuk kiváltott mikrobiális válaszokra, az volna, hogy hosszú időtartamban tanulmányozzuk

a gazda és mikrobióták között levő kapcsolatot. Ilyen vizsgálatok nemrégiben azt igazolták, hogy a menstruációs ciklus elsődleges mozgatórugója a nők hüvelyi mikrobáinak dinamikája [22], valamint az újszülött bélflóra kezdődő átállása a felnőttkori közösségek felé a szoptatás befejezése után [23]. Ezekben az időtartamokban a gazdaszervezet életmód kvantitatív változóit kapcsolatba lehet hozni a mikrobák dinamikájával és nyomon lehet őket követni. Ezzel kapcsolatban sok etikai és logisztikai problémát kell azonban figyelembe venni.

A születése pillanatától, az emberi test hatalmas és összetett mikrobiális közösség gazdaszervezete. A külső környezetnek kitett epiteliális felületek gyorsan masszívan kolonizálódnak prokarióta sejtekkel, amelyet azután számbelileg messze felülmúlják a gazda szervezet saját eukarióta sejtjeinek a számát [24]. Hagyományosan ezek a mikroszkopikus társbélők a betegségek kialakulásával és a bomlással voltak társítva. Az elmúlt években azonban tudományos és közérdekből is előtérbe kerültek az ember és a mikrobiomja közötti összetett és gyakran kölcsönösen előnyös kapcsolatai.

Míg a baktériumokról köztudott, hogy több mint 2,5 milliárd éve élnek a Föld felszínén [25], az első prokarióta szervezetek több mint egy milliárd évvel korábban [26]; fosszilis bizonyítékok arról tanúskodnak, hogy az eukarióta sejtek körülbelül 760 millió éve alakultak ki [27]. Következésképpen, a modern ember és evolúciós elődei bensőséges kapcsolatot létesítettek a mikroorganizmusokkal, amely a sokmillió éves koevolúció során tovább tökéletesedett [28]. Az endoszimbiózis elmélet szerint ez a kapcsolat a pre-eukarióta sejtek szimbiotikus prokarióták inváziójával kezdődött, amelyekből a jelenlegi organellumok, mint például a mitokondriumok és a plasztidok keletkeztek [29]. Genomikai és proteomikai vizsgálatok támogatják ennek a szimbiotikus kapcsolatnak a vízióját, amely jelentősen befolyásolta a metabolikus és homeosztatisz mechanizmusokat a korai eukariótáknál [29]. Annak a meghatározása, hogy milyen mértékben járultak hozzá a számtalan későbbi kölcsönhatással együtt, és hogyan volt az emberi genom csiszolása akadályozva az emlősök biológiájának és mikrobiális ökológiájának a döbbenetes összetettségével [30]. A közelmúltban elért biotechnológiai és bioinformatikai kutatások eredményei új impulzust adtak a tudománynak ezen a területen. A vizsgálatok keretei szélesek és sokszínűek, mint pl. annak a pontosítása, hogy hogyan befolyásolták a mikrobák az eukarióták fejlődését, de az ember általános élettanát is, úgy ahogy ezt ma értelmezzük.

Minden emberi test tele van a mikroorganizmusokkal. Sőt, ezek száma a valóságban többszörösen meghaladja az emberi sejtek számát [24,31]. Ennek az eklektikus mikrobiális konzorciumnak a kollektív genomját nevezzük mikrobiomnak [25]. Az egyes testrészek közötti anatómiai különbségek eredménye a jellegzetes és egyedülálló kolonizációjuk baktériumok, élesztők, protozoonok, archaeak és vírusok révén [32]. A baktériumok vannak számszerűen túlsúlyban a mikrobiomban [33].

A nyálkahártya-felületek, ideértve a szájüreg, a felső légutak, gyomor, vékonybél, vastagbél és a húgy- és ivarszervi felületek a mikrobiális kolonizáció elsődleges céljai [34]. Fontos kivétel az emberi test legnagyobb szerve, a bőr és a fogak felülete, melyek mikrobiális populációja nagyszámú [35]. Ezek a mikrobióták közötti minőségi és mennyiségi különbségek számos tényezőnek tulajdoníthatók, beleértve: a gazda immunválaszt, a rendelkezésre álló tápanyagokat, pH-t, oxidációs potenciált, hőmérsékletet, páratartalmat és a rendelkezésre álló megfelelő tapadási felületeket [34]. Az adott anatómiai lokalizáció heterogenitása tovább mélyíti a mikrobiom bonyolultságát, pl. szájüregben számos különböző felület kolonizálható és ezek szignifikánsan különböznek a gazdaszervezet és a környezeti tényezők alapján is [36].

Louis Pasteur megerősítette a Kórokozó-elmélet az egyes betegségek kiváltásánál több mint 150 évvel ezelőtt, valamint azt is, hogy milyen szerepet játszanak a baktériumok a humán betegségek patogenézisében [37]. Az emberek között a "baktérium" szó gyakran idéz elő kellemetlen képeket a fertőzésről és a betegségről. De a gazdaszervezettel összefüggő

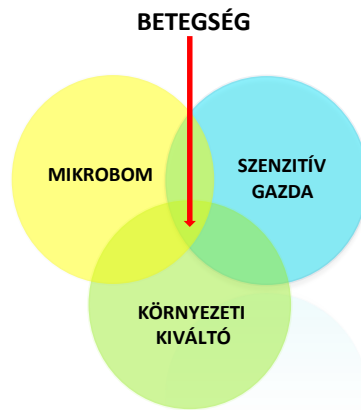
mikrobiális közösségek gyakrabban részesek az egészség megőrzésében és az ember fiziológiás fejlődésében [38].

A kolonizáció elleni rezisztencia, a nem őshonos vagy „idegen” fajok kirekesztése, az eredeti mikroflóra védelmi stratégiái, megakadályozhatják a potenciálisan kórokozó mikroorganizmusok kolonizációját [39]. Például, ha a hüvelyben magas a sok H₂O₂ termelő laktobacilosok aránya, ez kapcsolatba hozható a bakteriális *vaginosis* elleni védelemmel [40]. Hasonlóképpen, a normális bőr mikroflóra tejsav termelése, enyhén savas közeget képez (pH 5-6), amely képes megakadályozni sok patogén baktérium kolonizációját [41].

A bél mikrobiom pozitív hatásain kívül a többi emberi ökológiai testtáj mikrobiomjáról igen kevés adat áll rendelkezésre [42]. Továbbá, a bélflóráról kimutatták, hogy szerepet játszik a tápanyagok emésztésében és a szintézisben, az energia- és vitamín-termelésben, a béltranszit stimulációjában és az immunválaszban [42,43]. Az későbbi egészségre komoly hatással lehetnek a korai patogén-expozíciók. A túlzott higiéniai intézkedések és a mikrobiális expozíció megfelelő csökkentése nyilvánvalóan növeli az allergiás állapotok kialakulásának a kockázatát. Az allergiák és autoimmun betegségek a nem megfelelő és túlzott immunválasz eredményei bizonyos ingerekre. Úgy tartják, hogy a gyermekkori csökkentett fertőzések hátrányosan befolyásolják az immunrendszer fejlődését, és ily módon növeli az allergiák keletkezésének a lehetőségét. Ez az elmélet először Strachan „higiénia hipotézis” néven 1989-ben hozta nyilvánosságra [44].

Annak ellenére, hogy a mikróba – gazdaszervezet interakciók többsége ideális feltételek mellett komenzális vagy mutualista, már a környezet vagy a genotípus kis változása is a szimbiotikus mikroorganizmusok patogenitásához vezethet [42,45]. Ilyen hatással lehet a cukorbetegség a bőr mikroflórájára és a seb gyógyulására [46]. A normális szimbiotikus mikroflóra tagjai részt vehetnek a szisztémás betegségek kiváltásában és patogenézisében. Az immun-kompromitált egyének látszólag hajlamosabbak a komenzális mikroorganizmusok kórokozó hatására. Így például az orális *candidiasis* nagyon gyakori a HIV betegeknél [47].

A betegségek egy komplex kölcsönhatásnak az eredményei egy környezeti kiváltó (étrend és az antimikrobiális expozíció) a rezidens mikroflóra és a gazdaszervezet között (2. ábra). Ahhoz, hogy megállapítsuk ezeknek a betegségeknek az okát és a biológiai mechanizmusait szükséges, hogy megértsük azokat a tényezőket amelyek kedvezőtlenül befolyásolják ezeket a kölcsönhatásokat. Ehhez ismerni kell a mikrobiális ökológia elveit. Ebben lényeges szerepet játszhatnak a környezeti mikroflóra és az emberi mikrobiom ill. az emberhez kapcsolódó mikrobiális közösségek közötti kölcsönhatások. Az emberi mikrobiom összetétele elég jól ismert, de sokkal kevesebbet tudunk az ember egyes ökológiai testtájának, mint specifikus ökoszisztémának a hatásairól az adott mikrobiomra az egészség és a betegség vonatkozásában. A mikrobiom dinamikus egyensúlyban van a gazdaszervezettel, és a kulcsparaméterek változásai lényegesen befolyásolják a mikrobák növekedését, megzavarhatják ezt az egyensúlyt, és ez megnehezíti annak a meghatározását, hogy patogén vagy szimbiotikus kapcsolatot alakul ki a mikroflóra és a gazdaszervezet között az adott helyen. Ezeknek az összefüggéseknek (mikrobiális ökológia) a megértése alapvető stratégia a megfelelő kezelés kifejlesztésében.



2. ábra – A betegséghez vezető viszonyok.

Úgy tűnik, hogy az emberi mikrobiom befolyásolja a gazdaszervezetet szinte minden szinten és minden szervrendszerére kihat, kiemelve a kölcsönös függőséget és a koevolúciót. Adaptálódnak a változó életmódra (mint például étrenddel és etnikummal összefüggő különbségek a mikrobiom összetételében) és döbbenetes, hogy viselkedésüket nem csak a környezet befolyásolja, hanem a mi belső *milieu*-nk is.

Annak meghatározása, hogy az emberi mikrobiom milyen mértékben vesz részt fejlődésünkben, milyen a szerepe az egészség és a betegség szempontjából, ígéretesnek tűnik sok szempontból a mindennapi életünkre, az anyatej-helyettesítő tápszerek optimalizációjára, új eszközök keresésére, olyan világméretű járvány elleni küzdelemben, mint a rák és az elhízás. Ahhoz azonban, hogy ezt elérjük, a kutatást arra kell összpontosítani, hogy válaszoljon azokra a konkrét kérdésekre amelyek a gazdaszervezet – mikroba, és a mögötte rejlő mechanizmusokkal kapcsolatosak. A mikrobióta kutatásra rendelkezésre álló eszközöket kell tovább fejleszteni, és különösen átállni a „ki van ott”-ról a „mit csinálnak” típusú megközelítésekre, bár a populációk összetettsége és a fajok sokassága nagyon komoly kihívást jelent. És miközben megpróbáljuk szabályozni a mikrobiomban jelenlévő egyedek számát és összetételét, gondosan kell értékelni a több szinten és területen zajló gazda – mikrobióta egymásrautaltságot és figyelembe venni, hogy ez a szabályzás kétirányú.

IRODALOM

1. Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L. et al.: Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, 2012, 488, 621–626.
2. Turnbaugh, P.J., Ridaura, V.K., Faith, J.J. et al.: The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*, 2009, 1, 6ra14.
3. Buffie, C.G., Jarchum, I., Equinda, M. et al.: Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun*, 2012, 80, 62–73.
4. Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A. et al.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444, 1027–1131.
5. Devkota, S., Wang, Y., Musch, M.W. et al.: Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*^{-/-} mice. *Nature*, 2012, 487, 104–108.
6. David, L.A., Materna, A.C., Friedman, J. et al.: Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biology*, 2014, 15, R89.
7. Faith, J.J., Guruge, J.L., Charbonneau, M. et al.: The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 2013, 341, 1237439.

8. Zoetendal, E.G., Akkermans, A.D., de Vos, W.M.: Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol*, 1998, 64:3854–3859.
9. Caporaso, J.G., Lauber, C.L., Costello, E.K. et al.: Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biology*, 2011, 12, R50.
10. Dethlefsen, L., Relman, D.A.: Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108, 4554–4561.
11. Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M.L. et al.: The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*, 2008, 6, e280.
12. Jakobsson, H.E., Jernberg, C., Andersson, A.F. et al.: Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*, 2010, 5, e9836.
13. Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S. et al.: Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444, 1022–1023.
14. Rondanelli, M., Giacosa, A., Faliva, M.A. et al.: Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases*, 2015, 3, 156-162.
15. Kostryukova, E.S., Karpova, I.Y., Larin, A.K. et al.: [Variability in the relative quantity of human DNA resulted from metagenomic analysis of gut microbiota.]. *Biomed Khim*, 2014, 60, 695-701.
16. Marsh, P.D., Martin, M.V: *Oral Microbiology*, 5th edition, Butterworth-Heinemann, ISBN 07-020-4148-3, 2012, 1-232.
17. Trosvik, P., de Muinck, E.J., Stenseth, N.C.: Biotic interactions and temporal dynamics of the human gastrointestinal microbiota. *ISME J*, 2015, 9, 533-541.
18. Schippa, S., Conte, M.P.: Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*, 2014, 6, 5786-5805.
19. Hartman, A.L., Lough, D.M., Barupal, D.K. et al.: Human gut microbiome adopts an alternative state following small bowel transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106, 17187–17192.
20. Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C. et al.: Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011, 334, 105–108.
21. David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N. et al.: Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, 505, 559–563.
22. Gajer, P., Brotman, R.M., Bai, G. et al.: Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*, 2012, 4, 132ra52.
23. Koenig, J.E., Spor, A., Scalfone, N. et al.: Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108, 4578–4585.
24. Backhed, F., Ley, R.E., Sonnenburg, J. L. et al.: Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005, 307, 1915-1920.
25. Hooper, L.V., Gordon, J.I.: Commensal host-bacterial relationships in the gut. In *Science*, 2001, 292, 1115-1118.
26. Gould, S.B., Waller, R.F., McFadden, G.I.: Plastid evolution. *Annu Rev Plant Biol*, 2008, 59, 491–517.
27. Cavalier-Smith, T.: Cell evolution and Earth history: stasis and revolution. *Phil Trans Roy Soc London B Biol Sci*, 2006, 361, 969-1006.
28. Hooper, L.V.: Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*, 2004, 12, 129-134.
29. Dyall, S.D., Brown, M.T., Johnson, P.J.: Ancient invasions: from endosymbionts to organelles. *Science*, 2004, 304, 253-257.

30. McFall-Ngai, M.J.: Unseen forces: the influence of bacteria on animal development. *Dev Biol*, 2002, 242, 1-14.
31. Hamady, M., Knight, R.: Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges. *Genome Res*, 2009, 19, 1141-1152.
32. Wilson, M.: *Microbial Inhabitants of Humans; Their ecology and role in health and disease*: Cambridge University Press, ISBN 0-521-84158-5, 2005, 1-455.
33. Tlaskalová-Hogenová, H., Stepánková, R., Hudcovic, T. et al.: Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*, 2004, 93, 97-108.
34. McFarland, L.V.: Normal flora: diversity and functions. *Microb Ecol Hlth Dis*, 2000, 12, 193-207.
35. Elsner, P.: Antimicrobials and the skin physiological and pathological flora. *Curr Probl Dermatol*, 2006, 33, 35-41.
36. Mager, D.L., Ximenez-Fyvie, L.A., Haffajee, A.D. et al.: Distribution of selected bacterial species on intraoral surfaces. *J Clin Periodontol*, 2003, 30, 644-654.
37. Hooper, L.V., Midtvedt, T., Gordon, J.I.: How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Ann Rev Nutr*, 2002, 22, 283-307.
38. Robinson, C.J., Bohannan, B.J.M., Young, V.B.: From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74, 453-476.
39. Stecher, B., Hardt, W.D.: The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol*, 2008, 16, 107-114.
40. Hawes, S.E., Hillier, S.L., Benedetti, J. et al.: Hydrogen peroxide producing Lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Inf Dis*, 1996, 174, 1058-1063.
41. Rossi, O., van Baaren, P., Wells, J.M.: Host-recognition of pathogens and commensals in the mammalian intestine. *Curr Topics Microbiol Immunol*, 2013, 358, 291-321.
42. Bik, E.M.: Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutr. Rev*, 2009, 67, S164-171.
43. Umu, O.C., Oostindjer, M., Pope, P.B. et al.: Potential applications of gut microbiota to control human physiology. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2013, 104, 609-618.
44. Macpherson, A.J., Harris, N.L.: Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature Rev Immunol*, 2004, 4, 478-485.
45. Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M., Relman, D.A.: An ecological and evolutionary perspective on human microbe mutualism and disease. *Nature*, 2007, 449, 811-818.
46. Grice, E.A., Snitkin, E.S., Yockey, L.J. et al.: Longitudinal shift in diabetic wound microbiota correlates with prolonged skin defense response. *Proc Nat Acad Sci*, 2010, 107, 14799-14804.
47. Yang, Y.L., Leaw, S.N., Wang, A.H. et al.: Characterization of yeasts colonizing in healthy individuals. *Med Mycol*, 2011, 49, 103-106.