

Das Mikrobiom – ein neues Organ?

Das Mikrobiom ist ebenso wichtig für unseren Körper wie Nährstoffe, Sonnenlicht, Wasser und Sauerstoff. Das Mikrobiom weist eine sehr hohe metabolische Leistung auf, moduliert das Immunsystem in vielfältiger Weise und verdrängt andere, pathogene Bakterien. Wir beginnen nur langsam, die Wichtigkeit des Mikrobioms mit seinen verschiedensten Wechselwirkungen zwischen dem Organismus und der Entstehung von Krankheiten zu verstehen.

Von Adrian Egli

Das Mikrobiom der Mutter hat Einfluss auf das Mikrobiom des Kindes.

Das Mikrobiom umfasst die Gesamtheit aller den Menschen und andere Lebewesen (von der Biene bis zum Blauwal) besiedelnden Mikroorganismen (1) – dazu gehören Bakterien, Viren, Pilze, aber auch Protozoen (Einzeller). In diesem Übersichtsartikel wird vorwiegend auf Bakterien Bezug genommen. Während das Mikrobiom der Biene vergleichsweise simpel ist und aus lediglich acht unterschiedlichen Bakterienspezies besteht (2), ist das Mikrobiom eines Wales aus tausenden von Bakterienspezies selbstverständlich deutlich komplexer (3). Der Begriff «Mikrobiom» wurde wesentlich vom amerikanischen Nobelpreisträger Joshua Lederberg geprägt, der intensiv die Genetik von Bakterien erforschte.

Obwohl ein einzelnes Bakterium lediglich eine Grösse von zirka einem Mikrometer (1 Millionstel meter) und ein Gewicht von einem Pikogramm (1 Billionstel gram) aufweist, sind die Bakterien in unserem Körper deutlich in der Überzahl und in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen. Die Bakterienzellen stehen

der Anzahl menschlicher Zellen in einem Verhältnis von zirka 10:1 gegenüber. In absoluten Zahlen hat ein erwachsener Mensch zirka 10^{14} Bakterien in und auf sich.

Der überwiegende Anteil befindet sich im Dickdarm, welcher durchaus als die am dichtesten besiedelte Region auf dem Planeten gelten kann (4) (Abbildung 1). Innerhalb des Magen-Darm-Traktes finden sich aber riesige Unterschiede: Während die Mundhöhle dank Zahnbelag, Zunge und Speichel eine grosse Vielzahl von Bakterien beherbergt, zählt man im Magen weniger als 1000 Bakterien pro Gramm. Im Dünndarm finden sich zwischen 10^5 und 10^7 Bakterien pro Gramm. Insgesamt tragen die Bakterien zu zirka 1 bis 3 Prozent unseres Körpergewichts bei, sodass das Mikrobiom eines Erwachsenen ein Gewicht von bis zu 2 kg erreichen kann. Das Gewicht ist also mit anderen Organen im menschlichen Körper zu vergleichen.

Nicht nur der Gastrointestinaltrakt ist dicht mit Mikroorganismen besiedelt, sondern auch die gesamte Hautoberfläche (5), der obere und teilweise untere Respirationstrakt (6) und die Genitalorgane (7). Die grosse Diversität an den unterschiedlichen Lokalisationen kommt durch eine deutliche Anpassung an das jeweilige individuelle Mikroklima zustande (8). Im Rahmen des «Human Microbiome»-Projekts wurde die Zusammensetzung des Mikrobioms an einer grossen Kohorte gesunder amerikanischer und europäischer Probanden untersucht und detailliert beschrieben (9, 10).

Die Auswahl der Besiedelung durch die Mikroorganismen beruht oft auf einer symbiotischen Beziehung zum Wirt, sodass beide gegenseitig voneinander profitieren. Manchmal sind Bakterien aber auch nur als Kommensalen zu sehen, wenn sie passiv vom Wirt «geduldet» werden, ohne ihn zu schädigen.

Wesentliches für die Praxis

- Das «Mikrobiom» existiert in den Atemwegen, im Gastrointestinaltrakt (Mund bis Rektum), auf der Haut und im Genitaltrakt.
- Im Darm hängt die Diversität von vielen Faktoren ab, zum Beispiel von der Ernährung. Die Zusammensetzung des Mikrobioms passt sich unterschiedlichen Situationen an und ändert sich somit im Laufe des Lebens.
- Wichtige Stoffwechseleigenschaften, wie beispielsweise die Absorption essenzieller Vitamine, werden durch das Darmmikrobiom beeinflusst.
- Das Gleichgewicht zwischen Bakterien und Wirt reagiert sensibel, so wird es beispielsweise durch unterschiedliche Erkrankungen und die Gabe von Antibiotika gestört.



Abbildung 1: Diese handkolorierte Rasterelektronen-aufnahme vermittelt einen Eindruck von der Vielfalt des Mikrobioms im Darm. Im Zentrum ist eine unverdauliche Pflanzenfaser zu sehen, am rechten Bildrand (grosse hellbraune sphärische Struktur) eine Giardia-Zyste – kein normaler Bestandteil der Darmflora, diese Infektion war der Grund für die ärztliche Konsultation (Foto: © Martin Oeggerli, mit Unterstützung der Hochschule für Life Sciences, FHNW).

Aus evolutionärer Perspektive besiedeln Bakterien den Planeten seit zirka 3 Milliarden Jahren, die Menschen hingegen erst seit zirka 1 Million Jahre. Dennoch hat sich ein fragiles Gleichgewicht zwischen Mensch und Bakterien als Ergebnis einer Langzeitanpassung geformt – von einem eigentlich «neuen» Organ kann also mitnichten die Rede sein. Voraussetzung der gegenseitigen Anpassung und Koevolution sind dabei komplexe, vielschichtige Mechanismen, wie zum Beispiel auf der Ebene von Stoffwechselprozessen (11–13). Bereits bei banalen Krankheiten passt sich das Mikrobiom an und moduliert die Stoffwechselprozesse des Körpers oft auf ungeahnte Weise. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass während einer simplen Erkältung das Darmmikrobiom empfindlich mit Veränderungen reagiert. Die Übertragung dieses veränderten «Erkältungs-assoziierten» Mikrobioms in keimfreie Mäuse führte zu einer Erhöhung der Insulinsensitivität des Wirtes und zu einer markanten Änderung des Fettmetabolismus (14). Diese Modulation der Insulinsekretion und des Kohlehydratmetabolismus durch Bakterien der Stämme Firmicutes und Bacteroidetes konnte schon früher aufgezeigt werden (15). Auch die Bildung des menschlichen Immunsystems wäre ohne die Interaktion mit dem Mikrobiom undenkbar (16–20). Die kontinuierliche Stimulation des Immunsystems hat einen wichtigen Einfluss auf die Entwicklung der lokalen mukosaassoziierten Immunität (21, 22), aber auch auf viele systemische Effekte (23). Wichtige Beispiele sind Autoimmunität über die Regulation von T-regulatorischen Zellen (T-regs [24, 25]) sowie die immunologische Kontrolle von Krankheitserregern (26). Die Zusammensetzung des Mikrobioms kann einen Einfluss auf den akuten und chronischen Verlauf viraler Erkrankungen haben (27). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die impfinduzierte Antikörperantwort gegen Influenza sehr wesentlich durch das Mikrobiom geprägt wird (28, 29).

Woher kommt das Mikrobiom?

Studien an Familien zeigten, dass das Mikrobiom von Neugeborenen und Kleinkindern im Vergleich zu verwandten Personen deutlich ähnlicher ist als zu Fremdpersonen (30–34). Die Interaktion von Mutter und Kind spielt dabei eine wesentliche Rolle. Kinder, die mit einem Kaiserschnitt auf die Welt kommen, haben deutlich tiefere Mengen an Bacteroides spp. in der

Tabelle:
Beispiele für Krankheiten und Assoziationen mit Bestandteilen des Mikrobioms

Krankheit	Befunde	Referenz
Psoriasis	zunehmendes Verhältnis von Firmicutes zu Actinobacteria	90
Refluxösophagitis	ösophageales Mikrobiom dominiert mit gramnegativen Anaerobiern, Magenmikrobiom ohne oder mit wenig <i>H. pylori</i>	91, 92
Adipositas	reduziertes Verhältnis von Bacteroidetes zu Firmicutes	93, 94
Allergie	weniger <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> und <i>C. difficile</i>	95
Asthma	kein <i>H. pylori</i> im Magen, insbesondere kein zytotoxin-assoziiertes Gen-A-Genotyp (<i>cagA</i>)	96, 97
Diabetes	weniger Diversität, <i>Lactobacillus johnsonii</i> im Tiermodell protektiv; <i>Bacteroides</i> spp. bei Menschen als Risikofaktor	98, 99
entzündliche Darmkrankheit	weniger Diversität, grössere Population mit Enterobacteriaceae und Butyrat-Produzenten; mehr Bacteroidetes und weniger Firmicutes	100, 101
funktionelle Darmkrankheiten	grössere Population von <i>Veillonella</i> und <i>Lactobacillus</i>	102
Karies und Peridontitis	«Red Complex»: <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Treponema denticola</i>	103
kognitive Aspekte	Modulation von Neurotransmittern durch Mikrobiom	104–106
Kolonkarzinom	grössere Population von <i>Fusobacterium</i> spp.	107–109
kardiovaskuläre Krankheiten	darmmikrobiomabhängiger Metabolismus von Phosphatidylcholin	73, 110, 111
Knochenstoffwechsel	<i>Lactobacillus reuteri</i> mit protektivem Effekt hinsichtlich Osteoporose (im Mausmodell)	112
NAFLD (nicht alkoholische Fettleber)	mehr Gammaproteobacteria und Prevotella	113

(nach [45])

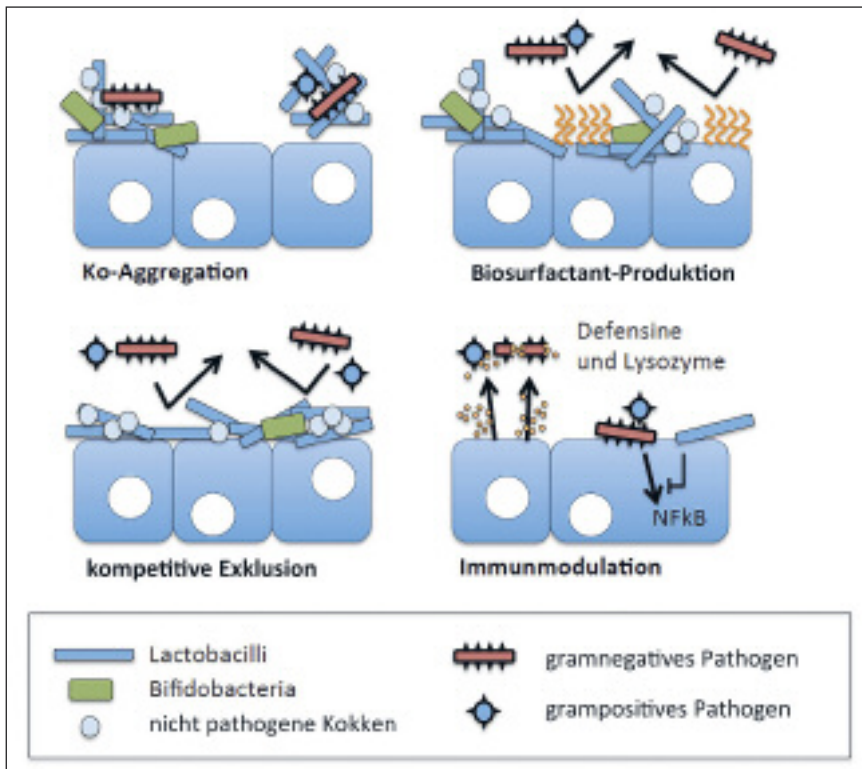


Abbildung 2: Das Darmmikrobiom und seine Bedeutung in der Infektabwehr (adaptiert nach [84]). Lactobazillen, Bifidobakterien und nicht pathogene Kokken können pathogene Keime binden (Ko-Aggregation), sogenannte «Biotenside» synthetisieren, welche die Darmschleimhaut vor den Pathogenen schützen (Biosurfactant-Produktion) oder die Bindung pathogener Keime an die Darmschleimhaut kompetitiv verhindern (kompetitive Exklusion). Immunmodulatorische Mechanismen beruhen auf der Regulation der zellulären Signalkaskade (z.B. NFκB). Dies führt zur Stimulation von Abwehrmechanismen wie Defensinen und Lysozymen.

Ob Probiotika via Mikrobiom wirklich präventiv wirken, ist eine offene Frage.

Darmflora (35–37), wohingegen sich nach einer Spontangeburt im Darm von Neugeborenen typischerweise Teile der vaginalen Flora der Mutter wie Lactobazillen oder Bifidobakterien (38–41) befinden. Der Effekt des Kaiserschnitts auf die Darmflora hält möglicherweise bis ins Erwachsenenalter an (42). Die Konsequenz dieser Unterschiede für das heranwachsende Kind und mögliche Langzeitfolgen, wie zum Beispiel ein erhöhtes Risiko für Adipositas im Alter, werden zwar diskutiert (36, 37), lassen sich aber nur sehr schwer beweisen (43, 44). Somit stellt sich die Frage, ob wir nicht nur die eigenen Gene mit unseren guten und schlechten Eigenschaften vererben, sondern auch die Bakterien mit ihren Eigenschaften. Diverse Übertragungswege des Mikrobioms von der Mutter auf das Kind wurden beschrieben (45, 46): Der Kontakt über die Haut (47), das Stillen (48–50), die bereits erwähnte Art der Geburt (35–37, 39–41, 51) sowie auch der Lebensstil und die Ernährung der Mutter (48, 52–55) scheinen einen wichtigen Einfluss zu haben. Die Rolle des Vaters ist bis anhin wenig untersucht. Ebenfalls haben die Ernährung des Neugeborenen, häufiges Baden und die Gabe von Antibiotika in den ersten Lebenswochen einen Einfluss (56, 57). Der Einfluss des Mikrobioms auf unseren Nachwuchs setzt aber möglicherweise schon in einer viel früheren Phase ein, als bisher vermutet wurde. In Fruchtfliegen (*Drosophila*) konnte gezeigt werden, dass die Darmbakterien einen starken Einfluss auf die Produktion von Pheromonen haben und somit die Partnerwahl wesentlich beeinflussen (58). Möglicherweise haben mikrobielle Stoffwechselprodukte via Ausdünstung

auch beim Menschen einen Einfluss bei der Partnerwahl (45). Immerhin stammen ungefähr 30 Prozent der Stoffwechselprodukte im Blut des Menschen vom Mikrobiom.

Welche Faktoren beeinflussen das Mikrobiom des Darmes?

Die meisten Untersuchungen zum Mikrobiom sind nach wie vor Beobachtungsstudien mit punktuellen Untersuchungszeitpunkten – es lässt sich also nicht schlüssig beantworten, ob das Mikrobiom zu einem (Krankheits-)Zustand oder eine bestimmte Krankheit zu Anpassungen im Mikrobiom führt.

Über die Jahre entwickelt jeder Mensch ein dicht besiedeltes Mikrobiom. Dies ist ein Prozess, der sich in jedem Individuum und in jeder Population nach bestimmten Mustern wiederholt. Ein Meilenstein im kindlichen Mikrobiom ist die Zahnbildung. Sie ist verantwortlich für die Verfestigung des oralen Mikrobioms (59, 60). Die individuelle Exposition gegenüber Mikroben in der Umwelt ist ein weiterer wichtiger, aber sehr variabler Faktor für die Zusammensetzung des Mikrobioms eines Wirtes. In diversen Tiermodellen hatte die Verabreichung von Antibiotika zu einem frühen Zeitpunkt im Leben eine massive Veränderung des Darmmikrobioms zur Folge, wodurch die Entwicklung der Versuchstiere deutlich beeinflusst wurde (61–63). Ob dies auch bei menschlichen Kindern zutrifft, ist unbekannt, aber wahrscheinlich. So ist es möglich, dass der Zeitpunkt der Besiedelung und die Auswahl gewisser Organismen einen Einfluss auf unsere eigene Entwicklung ausüben. Zur Dynamik des Mikrobioms über die Lebensspanne hinweg ist bis heute wenig bekannt. Aufgrund älterer Literatur weiss man, dass die vaginale Flora postmenopausal deutlich anders zusammengesetzt ist als während der reproduktiven Phase (64). Ebenfalls ist die altersassoziierte Entwicklung der Mikroflora im Magen in Abhängigkeit von *Helicobacter pylori* bei jüngeren und älteren Personen sehr unterschiedlich (65). Auch im Mund ändert sich das Mikrobiom markant über die Jahre (66, 67). Ebenso im Darm, wo über die Jahre eine Veränderung des Verhältnisses der Bakterienstämme von Bacteroidetes zu Firmicutes beobachtet wird (68).

Neben dem Alter hat auch die Ernährung einen starken Einfluss. Die Ernährung mit Muttermilch bestimmt die Zusammensetzung des Mikrobioms in den ersten Lebensjahren massgeblich. Kinder, die nicht gestillt wurden, haben deutlich weniger Bakterien der Stämme Clostridiales und Bacteroidaceae (69, 70). Der Ko-Metabolismus von Bakterien und ihren Wirten wurde bereits weiter oben diskutiert (71). Die Ernährung hat auch deutliche immunmodulatorische Effekte, welche zum grössten Teil durch das Mikrobiom des Darms modifiziert werden (72). So fördert beispielsweise eine westliche Ernährung mit hohem Fettanteil, Phosphatidylcholin und L-Carnitin Entzündungsreaktionen im Körper und die Entwicklung von Arteriosklerose durch die Entstehung spezifischer Fettsäuren und von Abbauprodukten wie Trimethylaminoxid (73). Andere Nahrungsbestandteile wiederum, die häufig in Gemüse und Früchten vorkommen, wie Carbazole oder tryptophanreiche Proteine,

haben einen antientzündlichen Effekt via Aktivierung von Aryl-Hydrocarbon-Rezeptoren (74, 75). Das Mikrobiom und seine metabolische Maschinerie produzieren eine riesige Menge an Metaboliten, die als wichtige Botenstoffe zwischen Mikrobiom und Wirt fungieren. Kurze Fettsäuren (Acetate, Butyrate und Propionate) beeinflussen die Immunantwort (anti-inflammatorische Zytokine) und die epitheliale Integrität via G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und epigenetische Mechanismen (76–78).

Selbst die Umstellung der Ernährung während einer Reise in eine andere kulturelle Umgebung hat einen nachweislichen Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms, was wiederum die Darmmotilität beeinflusst (79).

Welche Assoziationen gibt es zwischen dem Mikrobiom und Krankheiten?

Wie beeinflusst das Mikrobiom unsere Gesundheit? Unterschiedlichste Studien fokussieren auf die Beschreibung des Mikrobioms und seine sich ändernden Zusammensetzungen im Laufe des Lebens bei spezifischen Krankheiten. Die Herausforderung besteht darin, zu erforschen, ob zwischen den Varianten des Mikrobioms und den unterschiedlichen Pathologien ein kausaler Zusammenhang besteht. Die *Tabelle* zeigt eine Übersicht möglicher Assoziationen spezifischer Krankheiten.

Probiotische Mixturen versprechen in diesem Zusammenhang vielfältige Optionen (80) zur Modulation des Mikrobioms, auch in der Pädiatrie (81). Ob das Mikrobiom mit derartigen Produkten über längere Zeit verändert und angepasst werden kann und ob somit der Entwicklung von Krankheiten vorgebeugt oder diese gar therapiert werden können, ist zweifelhaft.

Die eindrucklichsten Beispiele für eine erfolgreiche Modulation des Mikrobioms liefert die sogenannte fäkale Transplantation. Ärzte und Patienten haben gegenüber dieser Methode jedoch üblicherweise einen gewissen Vorbehalt: Hierbei wird einem Patienten eine neue Darmflora von einem gesunden, meist verwandten Spender via Duodenalsonde oder Kolonoskopie appliziert (82). Die Erfolge bei schweren Infektionen mit *Clostridium difficile* sind sehr überzeugend und konnten mehrmals reproduziert werden (83). Das Konzept beruht auf der Rekonstitution des Mikrobioms im Darm. Die protektiven und regulierenden Funktionen der normalen Flora gegenüber Pathogenen sind vielfältig und wurden bei Patienten mit *C. difficile*-Kolitis oftmals über längere Zeiträume gestört (84) (*Abbildung 2*).

Auch konnte die Insulinsensitivität bei adipösen Personen durch eine fäkale Transplantation von schlanken Spendern deutlich erhöht werden (85). Neben der Regulierung des Stoffwechsels und der Immunantwort sind weitere Funktionen des Mikrobioms wie die Hilfe beim Abbau und der Absorption essenzieller

Die Fäkaltransplantation von gesunden Spendern kann bestimmte Darmerkrankungen heilen.

Nährstoffe, wie Vitamin B und K, zu nennen (86, 87). Ob in Zukunft durch Modulation des Mikrobioms ein effektiver Nutzen für eine Prophylaxe oder Therapie von Krankheiten erzielt werden kann, wird sich zeigen.

Worin besteht die Herausforderung bei Mikrobiomstudien?

Die technischen Herausforderungen für das «next generation sequencing» und die damit verbundenen Kosten werden in den kommenden Jahren wahrscheinlich deutlich sinken. Die Preise der am häufigsten verwendeten Geräten sind bereits deutlich günstiger geworden.

Die Komplexität der Materie ist im Moment dennoch kaum zu erfassen. Täglich werden Resultate publiziert, und in der Literatur wird praktisch alles mit dem Mikrobiom assoziiert – oftmals finden sich hier auch fragwürdige Assoziationen.

Es bleibt zu bedenken, dass diese Studien nur Korrelationen aufzeigen – ähnlich wie schon bei genomweiten Assoziationsstudien kann keine Kausalität abgeleitet werden. Hier benötigen wir aufwendige kontrollierte Langzeitstudien am Menschen. Einfach zu kontrollierende Studien wie beispielsweise an Mäusen lassen sich nur bedingt auf den Menschen übertragen. Die Reproduzierbarkeit von Mikrobiomstudien wird zeigen, was nur eine schöne Schlagzeile war und was wirklich Bedeutung hat.

Es gibt sehr viele unbekannte und schlecht kontrollierbare Variablen, welche einen Einfluss auf das menschliche Mikrobiom haben. Selbst Einflussfaktoren wie das Klima, der zirkadiane Rhythmus und die UV-Strahlung sind denkbar. Dazu kommt die sehr hohe Diversität beim Menschen, die durch genetische und kulturelle Einflüsse bestimmt wird. Der Frage nach der Diversität des Mikrobioms drängt sich auch die Suche nach einem «Kernmikrobiom» (core microbiome) auf, das heisst einer Gruppe von Bakterien, die bei allen Menschen gleich ist (88).

Die rasante technologische Entwicklung der letzten Jahre hat zu einer exponentiellen Zunahme des mikrobiologischen Wissens geführt. Waren im Jahr 1980 nur 1800 validierte Bakterienspezies bekannt, sind es zurzeit über 10 000, und jedes Jahr kommen 500 neue dazu (89). Die Komplexität der sehr aufwendigen Bioinformatik lässt «Schnellschuss»- oder «Wirschauen-einmal-was-wir-finden»-Studien wie früher nicht mehr zu. In Zukunft wird es eine der grössten Aufgaben der klinischen Mikrobiologen sein, die unglaublichen Datenmengen der genom- und proteombasierten Verfahren vernünftig aufzuarbeiten und den klinischen Kollegen und Patienten verständlich zu kommunizieren.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Dr. phil. Adrian Egli
Klinische Mikrobiologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
E-Mail: adrian.egli@usb.ch

Danksagung: Ich danke Dr. Vladimira Hinic (Klinische Mikrobiologie, Universitätsspital Basel), Yvonne Hollenstein und Dominik Vogt (Applied Microbiology Research, Department Biomedizin) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Der Autor wurde durch ein Forschungsstipendium des Schweizerischen Nationalfonds unterstützt (Ambizione Score, PZ00P3_154709).

Literatur:

- Blaser M et al.: The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 213–217.
- Engel P et al.: Hidden diversity in honey bee gut symbionts detected by single-cell genomics. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004596.
- Sanders JG et al.: Baleen whales host a unique gut microbiome with similarities to both carnivores and herbivores. *Nature communications* 2015; 6: 8285.
- Eckburg PB et al.: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638.
- Grice EA et al.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324: 1190–1192.
- Erb-Downward JR et al.: Analysis of the lung microbiome in the «healthy» smoker and in COPD. *PLoS One* 2011; 6: e16384.
- Kim TK et al.: Heterogeneity of vaginal microbial communities within individuals. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1181–1189.
- Human Microbiome Project: C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207–214.
- Backhed F et al.: Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915–1920.
- Turnbaugh PJ et al.: The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804–810.
- Janssen AW, Kersten S: The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J* 2015; 29: 3111–3123.
- Leone V et al.: Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell host & microbe* 2015; 17: 681–689.
- Suarez-Zamorano N et al.: Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med* 2015; 21: 1497–1501.
- Chevalier C et al.: Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold. *Cell* 2015; 163: 1360–1374.
- Greenhill C: Gut microbiota: Firmicutes and Bacteroidetes involved in insulin resistance by mediating levels of glucagon-like peptide 1. *Nature Rev Endocrinol* 2015; 11: 254.
- Lindner C et al.: Diversification of memory B cells drives the continuous adaptation of secretory antibodies to gut microbiota. *Nat Immunol* 2015; 16: 880–888.
- Marietta E, Rishi A, Taneja V: Immunogenetic control of the intestinal microbiota. *Immunology* 2015; 145: 313–322.
- Steinmeyer S et al.: Microbiota metabolite regulation of host immune homeostasis: a mechanistic missing link. *Current allergy and asthma reports* 2015; 15: 24.
- Bremel RD, Homan EJ: Extensive T-cell epitope repertoire sharing among human proteome, gastrointestinal microbiome, and pathogenic bacteria: implications for the definition of self. *Front Immunol* 2015; 6: 538.
- Li M et al.: Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2117–2122.
- Bridgman SL et al.: Infant gut immunity: a preliminary study of IgA associations with breastfeeding. *J Dev Orig Health Dis* 2016; 7: 68–72.
- Bird L: Mucosal immunology: Living in harmony. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 527.
- Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE et al.: Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol* 2015; 6: 1085.
- Chinen T et al.: A critical role for regulatory T cell-mediated control of inflammation in the absence of commensal microbiota. *J Exp Med* 2010; 207: 2323–2330.
- Josefowicz SZ et al.: Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature* 2012; 482: 395–399.
- Fonseca DM et al.: Microbiota-Dependent Sequelae of Acute Infection Compromise Tissue-Specific Immunity. *Cell* 2015; 163: 354–366.
- Lima MT et al.: Microbiota is an essential element for mice to initiate a protective immunity against Vaccinia virus. *FEMS Microbiol Ecol* 2015, epub ahead of print.
- Minton K: Microbiota: A «natural» vaccine adjuvant. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 650–651.
- Oh JZ et al.: TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014; 41: 478–492.
- Tanner AC et al.: Similarity of the oral microbiota of pre-school children with that of their caregivers in a population-based study. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 379–387.
- Turnbaugh PJ et al.: Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 7503–7508.

32. Reyes A et al.: Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010; 466: 334–338.
33. Hufeldt MR et al.: Family relationship of female breeders reduce the systematic inter-individual variation in the gut microbiota of inbred laboratory mice. *Laboratory animals* 2010; 44: 283–289.
34. Valles Y et al.: Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004406.
35. Gregory KE et al.: Mode of birth influences preterm infant intestinal colonization with bacteroides over the early neonatal period. *Adv Neonatal Care* 2015; 15: 386–393.
36. Jakobsson HE et al.: Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63: 559–566.
37. Azad MB et al.: Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013; 185: 385–394.
38. Dominguez-Bello MG et al.: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11 971–11 975.
39. Avershina E et al.: Bifidobacterial succession and correlation networks in a large unselected cohort of mothers and their children. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 497–507.
40. Keski-Nisula L et al.: Maternal intrapartum antibiotics and decreased vertical transmission of *Lactobacillus* to neonates during birth. *Acta paediatrica* 2013; 102: 480–485.
41. Makino H et al.: Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One* 2013; 8: e78331.
42. Goedert JJ et al.: Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine* 2014; 1: 167–172.
43. Dogra S et al.: Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. *Gut microbes* 2015; 6: 321–325.
44. Dogra S et al.: Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* 2015; 6(1): e02419–14.
45. Cho I, Blaser MJ: The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Rev Genetics* 2012; 13: 260–270.
46. van Best N et al.: On the origin of species: factors shaping the establishment of infant's gut microbiota. *Birth Defects Res C Embryo today* 2015; 105(4): 240–251.
47. Hendricks-Munoz KD et al.: Skin-to-skin care and the development of the preterm infant oral microbiome. *Am J Perinatal* 2015; 32: 1205–1216.
48. Cabrera-Rubio R et al.: The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 544–551.
49. Khodayar-Pardo P et al.: Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatal* 2014; 34: 599–605.
50. Wang M et al.: Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 825–833.
51. Penders J et al.: Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511–521.
52. Azad MB et al.: Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 15.
53. Collado MC et al.: Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut microbes* 2012; 3: 352–365.
54. Gronlund MM et al.: Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut microbes* 2011; 2: 227–233.
55. Priyadarshini M et al.: Maternal short-chain fatty acids are associated with metabolic parameters in mothers and newborns. *Transl Res* 2014; 164: 153–157.
56. Cho I et al.: Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012; 488: 621–626.
57. Mueller NT et al.: The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2015; 21: 109–117.
58. Sharon G et al.: Commensal bacteria play a role in mating preference of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 20051–20056.
59. Brailsford SR et al.: The microflora of the erupting first permanent molar. *Caries Res* 2005; 39: 78–84.
60. Cephas KD et al.: Comparative analysis of salivary bacterial microbiome diversity in edentulous infants and their mothers or primary care givers using pyrosequencing. *PLoS One* 2011; 6: e23503.
61. Robinson CJ, Young VB: Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut microbes* 2010; 1: 279–284.
62. Wlodarska M, Finlay BB: Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 100–103.
63. Wlodarska M et al.: Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infect Immun* 2011; 79: 1536–1545.
64. Cauci S et al.: Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2147–2152.
65. Li XX et al.: Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One* 2009; 4: e7985.
66. Avershina E et al.: Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children. *FEMS Microbiol Eco* 2014; 87: 280–290.
67. Crielaard W et al.: Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Med Genom* 2011; 4: 22.
68. Mariat D et al.: The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9: 123.
69. Azad MB et al.: Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2015, epub ahead of print.
70. Thompson AL et al.: Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol* 2015; 5: 3.
71. Duffy LC et al.: Progress and challenges in developing metabolic footprints from diet in human gut microbial cometabolism. *J Nutr* 2015; 145: 1123S–1130S.
72. Tilg H, Moschen AR: Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterol* 2015; 148: 1107–1119.
73. Wang Z et al.: Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57–63.
74. Kiss EA et al.: Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. *Science* 2011; 334: 1561–1565.
75. Li Y et al.: Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor activation. *Cell* 2011; 147: 629–640.
76. Inan MS et al.: The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF- κ B activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterol* 2000; 118: 724–734.
77. Maslowski KM et al.: Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282–1286.
78. Singh N et al.: Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014; 40: 128–139.
79. Dey N et al.: Regulators of gut motility revealed by a gnotobiotic model of diet-microbiome interactions related to travel. *Cell* 2015; 163: 95–107.
80. Bindels LB et al.: Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 303–310.
81. Vandenplas Y, De Greef E, Veereman G: Prebiotics in infant formula. *Gut microbes* 2014; 5: 681–687.
82. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM: Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 285–291.
83. van Nood E et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407–415.
84. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN: *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 526–536.
85. Vrieze A et al.: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol* 2012; 143: 913–916.
86. Ramakrishna BS: Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (Suppl 4): 9–17.
87. Resta SC: Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. *J Physiol* 2009; 587: 4169–4174.
88. Turnbaugh PJ et al.: A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480–484.
89. Janda JM, Abbott SL: 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2761–2764.
90. Gao Z et al.: Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One* 2008; 3: e2719.
91. Islami F, Kamangar F: *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2008; 1: 329–338.
92. Peek RM Jr., Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28–37.
93. Douglass JM, Li Y, Tinanoff N: Association of mutans streptococci between caregivers and their children. *Ped Dentist* 2008; 30: 375–387.
94. Turnbaugh PJ et al.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
95. Sjogren YM et al.: Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 518–526.

96. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J: Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008; 57: 561–567.
97. Chen Y, Blaser MJ: Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Int Med* 2007; 167: 821–827.
98. Burrows MP et al.: Microbiota regulates type 1 diabetes through Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 9973–9977.
99. Semenkovich CF et al.: American Diabetes Association and JDRF research symposium: diabetes and the microbiome. *Diabetes* 2015; 64: 3967–3977.
100. Kolho KL et al.: Fecal microbiota in pediatric inflammatory bowel disease and its relation to inflammation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 921–930.
101. Wright EK et al.: Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bow Dis* 2015; 21: 1219–1228.
102. Tana C et al.: Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512–519.
103. Costalonga M, Herzberg MC: The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett* 2014; 162: 22–38.
104. Bienenstock J, Kunze W, Forsythe P: Microbiota and the gut-brain axis. *Nutr Rev* 2015; 73 (Suppl 1): 28–31.
105. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A: Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125: 926–938.
106. Yang I et al.: The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development. *Nursing Res* 2016; 65: 76–88.
107. Castellarin M et al.: *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 299–306.
108. Keku TO et al.: The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G351–363.
109. Kostic AD et al.: *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 207–215.
110. Bhatnagar D: Gut flora, diet and intestinal metabolism on cardiovascular risk. *Curr Op Lipidol* 2015; 26: 148–149.
111. Jose PA, Raj D: Gut microbiota in hypertension. *Curr Op Nephrol Hypertens* 2015; 24: 403–409.
112. Charles JF, Ermann J, Aliprantis AO: The intestinal microbiome and skeletal fitness: connecting bugs and bones. *Clin Immunol* 2015; 159: 163–169.
113. Michail S et al.: Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Eco* 2015; 91: 1–9.L