

# Utjecaj mikrobiote na razvoj astme

---

Košec, Filip

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:029814>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**UTJECAJ MIKROBIOTE NA RAZVOJ ASTME**  
**INFLUENCE OF THE MICROBIOTA ON DEVELOPMENT OF ASTHMA**

**SEMINARSKI RAD**

Filip Košec

Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular biology)

Mentor: doc. dr. sc. Sunčica Bosak

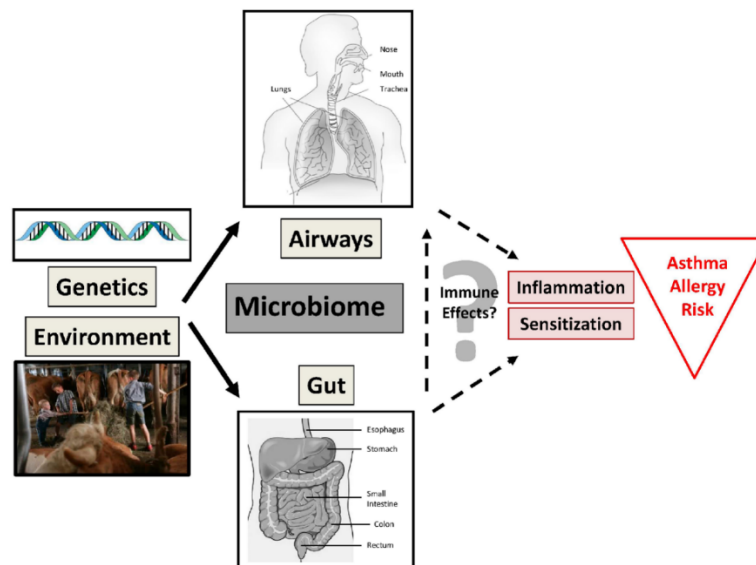
Zagreb, 2020.

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod .....  | 1  |
| 2. Tipizacija i imunologija astme .....              | 2  |
| 3. Rano izlaganje mikrobioti u razvoju astme .....   | 4  |
| 4. Plućna mikrobiota u astmi .....                   | 6  |
| 5. Crijevna mikrobiota u astmi .....                 | 10 |
| 6. Terapeutici za astmu bazirani na mikrobioti. .... | 15 |
| 6.1. Makrolidi.....                                  | 15 |
| 6.2. Probiotici .....                                | 15 |
| 6.3. Prebiotici.....                                 | 16 |
| 6.4. Simbiotici .....                                | 17 |
| 6.5. Fekalna transplantacija.....                    | 17 |
| 7. Zaključak .....                                   | 20 |
| 8. Literatura .....                                  | 21 |
| 9. Sažetak.....                                      | 33 |
| 10. Summary .....                                    | 34 |

## 1. Uvod

Američki institut za zdravlje definira astmu kao “Kronični upalni poremećaj dišnih puteva, u kojemu ulogu imaju mnoge stanice i stanični elementi: mastociti, eozinofili, T- limfociti, makrofagi, neutrofilni i epitelne stanice. Kod podložnih pojedinaca ova upala uzrokuje periodičke epizode (napadaje) teškog disanja, ostajanja bez daha i stezanja u prsima posebice noću i rano ujutro. Ovi napadaji su obično povezani s raširenim, ali varijabilnim smetnjama u protoku zraka koje su često reverzibilne s ili bez tretmana. Upala također uzrokuje asocirani porast u postojećoj hiperreaktivnosti bronha na mnoge različite agense.” (Mims, 2015) Usprkos velikim napretcima u području medicine, navedena definicija astme je po mnogo čemu veoma slična originalnoj definiciji koju je još 1860. godine postavio londonski liječnik Henry Hyde Salter. Prema njemu astma je “Paroksizmalna dispneja svojstvenih karakteristika s intervalima zdrave respiracije između napadaja.” (Holgate, 2011) Dok obje definicije jasno izlažu simptome astme niti jedna strogo ne definira njen uzrok. Razlog tomu je što je astma veoma heterogeni dišni poremećaj s velikim brojem genskih i okolišnih uzroka čiji utjecaj i interakcije nisu u potpunosti poznate. (Slika 1.) (Mims, 2015).



Slika 1. Genski i okolišni faktori koji uvjetuju astmu. Preuzeto iz Legatzki i sur., 2014.

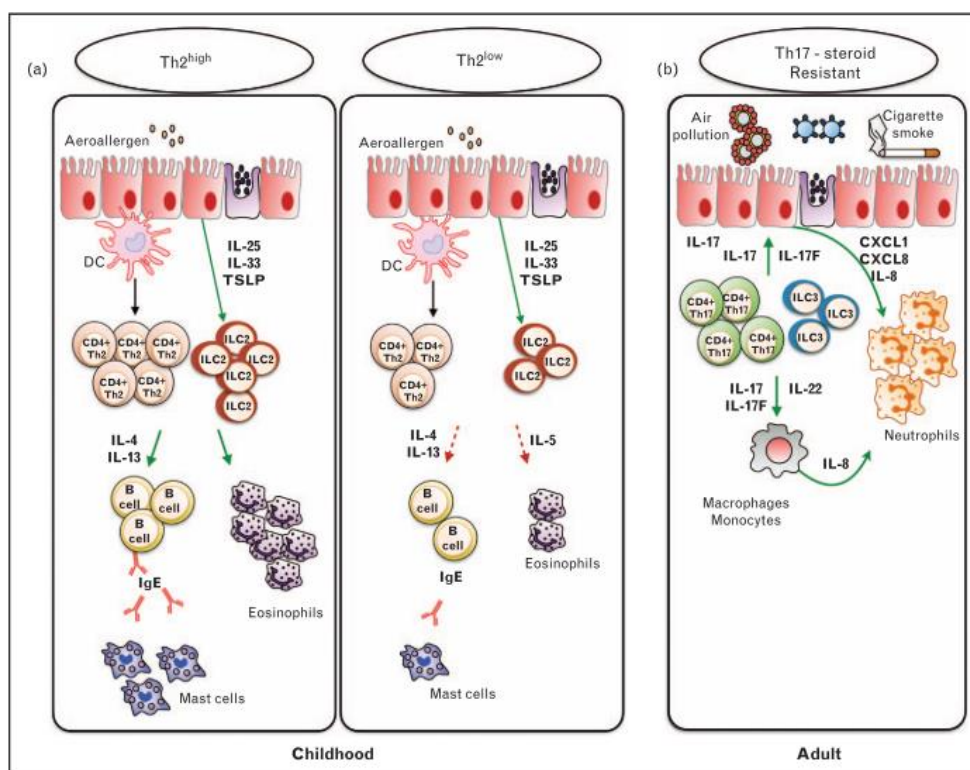
Studije u predškolske djece su pokazale da je astma nasljedna u čak 60-70% slučajeva (Melén i Pershagen, 2012). Sumnja se da na vjerojatnost dobivanja astme utječe preko 100 različitih gena podijeljenih s obzirom na funkciju na regulatore prirodene imunosti, gene uključene u diferencijaciju i aktivnost Th2 pomoćnih T limfocita, gene uključene u mukoznu imunost, funkciju pluća, remodeliranje dišnih puteva i jačinu astme. (Ober i Hoffjan, 2006) Ipak, na primjeru jednojajčanih blizanaca znamo da astma nije isključivo genetski uvjetovana, već da postoje i neki okolišni utjecaji koji utječu na njen razvoj. Okolišni utjecaji za koje se sumnja da utječu na jakost astme uključuju izlaganje duhanu, onečišćenje zraka, izloženost ozonu, unos vitamina D, prehrambene navike i mikrobiota na koju će se ovaj rad fokusirati. (Mims, 2015). Pojam “mikrobiota” se odnosi na skup svih mikroorganizama prisutnih u nekom određenom okolišu. (Marchesi i Ravel, 2015). Ovaj pojam se nekada koristi sinonimno s pojmom “mikrobiom” koji je uže definiran kao skupina gena i genoma članova mikrobiote, ili ponekad kao sveobuhvatni pojam koji uključuje stanište, mikroorganizme, njihove gene i okolišne uvjete. (Marchesi i Ravel, 2015). Razvitak metoda sekvenciranja nove generacije je omogućio jeftinije i opsežnije proučavanje sastava mikrobiote te prepoznavanje novih mikrobnih vrsta uključujući one koje trenutno nije moguće uzgojiti u kulturi. (Stewart, 2012) Kako bi se bolje razumio sastav ljudskog mikrobioma i njegov utjecaj na zdravlje pokrenut je projekt ljudskog mikrobioma, kao nastavak na projekt ljudskog genoma. (Turnbaugh i sur., 2007)

## 2. Tipizacija i imunologija astme

Činjenica da na pojedine tretmane liječenja astme pozitivno odgovara mali udio astmatičara sugerira da postoje mnoge različite “varijante” astme koje je na neki način potrebno pravilno klasificirati. (Holgate, 2011) Tradicionalna tipizacija astmu dijeli na fenotipove s obzirom na kliničke karakteristike, dob početka simptoma, komorbiditete i odgovor na liječenje. Moderniji pristup uključuje tipizaciju astme na “endotipove”, definirane kao podtipovi poremećaja karakterizirani određenim funkcionalnim ili patofiziološkim mehanizmima. (Svenningsen i Nair, 2017) Pregledom literature jasno je da koncenzusa o podjeli astme na endotipove nema.

Tri najčešće spominjanja endotipa su takozvani Th2<sup>high</sup>, Th2<sup>low</sup> i Th1/Th17 endotip. (Rivas i sur., 2016) Th2<sup>high</sup> endotip karakterizira pojačana aktivacija B-limfocita, eozinofila i Th2 pomoćnih T-limfocita te produkcija većih količina IL-4 i IL-13. (Wenzel i sur., 1999) Ljudi koji boluju od alergijske astme najčešće pokazuju Th2<sup>high</sup> endotip te su se terapijske strategije s ciljem

blokiranja IL-4 i IL-13 signalizacije (Dupilumab i Lebrikizumab) pokazale uspješnim u poboljšavanju kliničkih aspekata Th2<sup>high</sup> endotipa (Rivas i sur., 2016). Th2<sup>high</sup> endotip, odnosno endotip alergijske astme, je u literaturi dobro okarakteriziran, međutim situacija s nealergijskom astmom nije toliko jasna. Rivas i sur., definiraju Th2<sup>low</sup> endotip kao alergijsku astmu s preniskom aktivacijom istih tipova stanica i preniskom sekrecijom svih istih citokina kao kod Th2<sup>high</sup> endotipa, a Th1/Th17 endotip definiraju kao ovisan o zagađenju zraka, otporan na tretman steroidima s povećanom aktivacijom neutrofila, makrofaga i Th17 T-pomoćnih stanica te povećanom sekrecijom IL-17 citokina. Kao primjer drukčije definicije, Svennigsen i Nair (2017.) Th2<sup>low</sup> endotip karakteriziraju pojačanom neutrofilnom ili paucigranulocitnom (bez povećane aktivacije granulocita) upalom. Svakako postoji potreba za striktnijim, općeprihvaćenim kategorijama za tipizaciju astme kako bi se okolišni i genski utjecaji mogli staviti u pravilan kontekst, međutim podjela na Th2<sup>high</sup>, Th2<sup>low</sup> i Th1/17 endotip je najčešća u istraživanjima utjecaja mikrobiote. (Slika 2.)

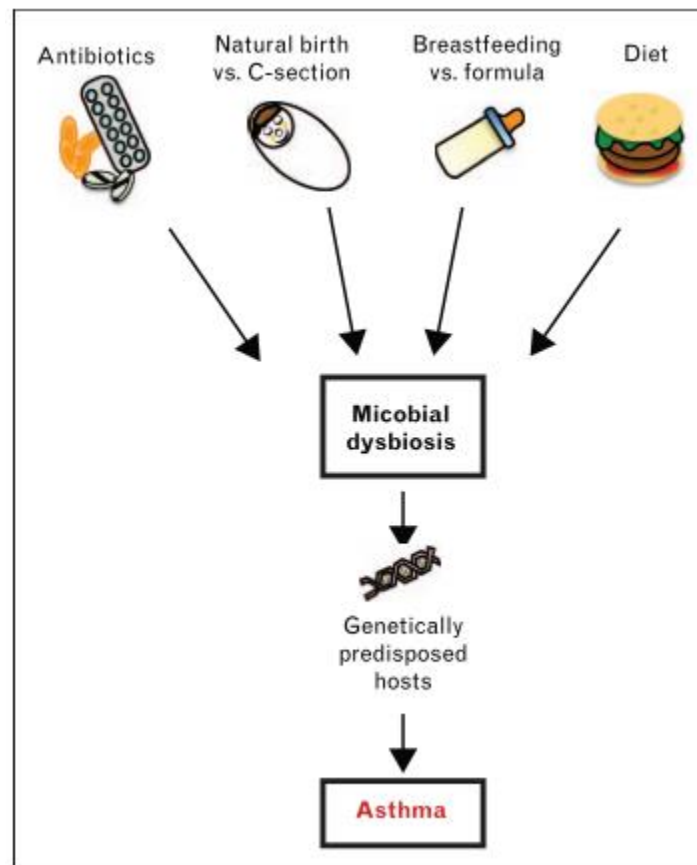


Slika 2. Uobičajena podjela astme na endotipove s pripadajućim imunološkim karakteristikama.

Preuzeto iz Rivas i sur., 2016.

### 3. Rano izlaganje mikrobioti u razvoju astme

Velik porast u broju slučajeva astme u industrijaliziranim društvima u odnosu na manje ekonomski razvijena društva nužno navodi na utjecaj okolišnih faktora u razvoju astme. (Slika 3.) (Rivas i sur., 2016). Prema takozvanoj “Hipotezi higijene” izlaganje širokom spektru bakterija, arheja, protista i drugih mikroba u ranom djetinjstvu može smanjiti rizik za nastanak alergije i astme. (Carr i sur., 2019) Ova tvrdnja je potvrđena u mnogim studijama.

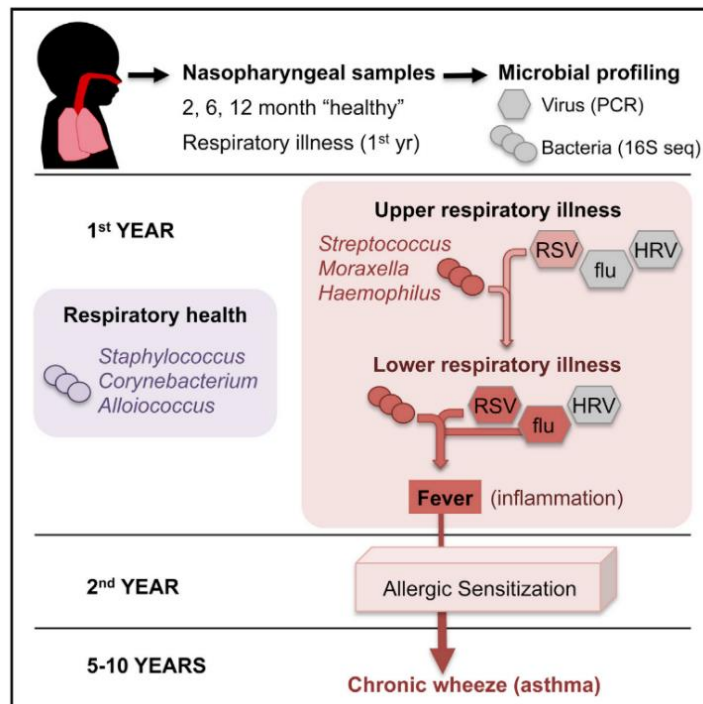


Slika 3. Okolišni i genski utjecaji na razvoj astme. Preuzeto iz Rivas i sur., 2016.

Uspoređujući stopu astme među populacijama sa različitim ekonomskim prilikama i mikrobnom zagađenošću vode u pograničnom području Rusije i Finske pokazano je da djeca iz Finske učestalije obolijevaju od astme. (Ruokolainen i sur., 2017) Amiške i Huteritske zajednice SAD-a razlikuju se u korištenju mehanizacije za poljoprivredne potrebe. Iako obje populacije imaju sličnu gensku podlogu i standard življenja, kod Huterita je uočeno do 6 puta više slučajeva astme,

što korelira sa većom izloženošću amiških zajednica endotoksinima. (Fрати i sur., 2019) Koristeći ekstrakte iz uzoraka kućne prašine, na mišjim modelima je pokazano da ekstrakti dobiveni iz uzoraka amiške prašine štite od alergijske upale dišnih puteva. (Stein i sur., 2016) Postoje indikacije da izlaganje bakterijama i njihov utjecaj na razvoj astme može početi već unutar maternice (Aagaard i sur., 2014) i da fizički rad u poljoprivredi za vrijeme trudnoće korelira sa povećanom aktivnošću regulatornih T stanica ( $T_{reg}$ ) i smanjenom sekrecijom Th2 citokina. (Schaub i sur., 2009) Nadalje sam način poroda ima znatan utjecaj na razvoj mikrobiote u ranom djetinjstvu. Djeca rođena carskim rezom imaju veći rizik za obolijevanje od alergijskih bolesti i astme (Renz-Polster i sur., 2005) i pokazuju ranu mikrobiotu sličniju onoj majčine kože s dominantnim vrstama skupina *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* i *Enterococcus* u odnosu na djecu rođenu na normalan način kod kojih je dominantna vrsta *Escherichia coli* (Dominguez-Bello i sur., 2010; Stokholm i sur., 2016) . Osim ovih, za mnoge druge čimbenike u ranom djetinjstvu kao što su dojenje majčinim mlijekom, prehrana bogata mašću i siromašna vlaknima te uporaba antibiotika se pokazalo da koreliraju s pojavom astme. (Fрати i sur., 2019; Rivas i sur., 2016) Nadalje, osim direktnih utjecaja bakterijskih zajednica i akutne respiratorne infekcije u ranom životu uzrokovane virusima kao što su humani rinovirus c (HRV-C) i respiratorni sincitijalni virus (RSV) su jedan od rizičnih faktora u razvoju astme. Uočeno je da sastav mikrobiote dišnih puteva u vrijeme infekcije gornjih dišnih puteva određuje hoće li se infekcija proširiti u niže dišne puteve, uzrokovati upalne simptome i pridonijeti riziku stjecanja astme. (Slika 4) (Teo i sur., 2015) Predloženo je i međudjelovanje antibiotika sa plućnim infekcijama gdje korištenje antibiotika selektira za bakterije povezane s upalnim odgovorom pri čemu antibiotici indirektno pridonose razvoju astme. (Teo i sur., 2015) Pošto okoliš može posebice utjecati na sastav mikrobiote pluća i probavnog sustava, asocijacije između pojave astme i promjene u sastavu plućne i probavne mikrobiote je potrebno pomno istražiti. Prvih 100 dana života je nazvano “kritičnim okvirom” u kojemu mikrobijalna disbioza ima velik utjecaj na stvaranje IgE povezane astme. (Fрати i sur., 2019)





Slika 4. Utjecaj plućne mikrobiote na razvoj plućnih virusnih infekcija u ranom djetinjstvu i daljnji razvoj astme. Preuzeto iz Teo i sur., 2015.

Jedna od teorija postanka alergijske astme koja je česta u kontekstu utjecaja mikrobiote je o balansu između Th1/Th17 i Th2 imunskog odgovora. Nakon rođenja, nativni imunski sustav je sklon više u korist Th2 odgovora, a izlaganjem okolišnim uvjetima dolazi do pojačavanja Th1/17 signala. Pretpostavlja se da okolišni uvjeti, zajedno s podložnošću uvjetovanom genima dovode do toga da se proces pojačavanja Th1 odgovora kod astmatičara ne dogodi ili umanjuje. (Barnes i Drazen, 2002)

#### 4. Plućna mikrobiota u astmi

Dugo vremena se pogrešno smatralo da su zdrava pluća sterilna te da tijekom plućne infekcije infektivni organizmi koloniziraju inače sterilno plućno tkivo. (van Woerden i sur., 2013) Moderne tehnike sekvenciranja temeljene na 16S rRNA su uspjele dokazati prisutnost mikrobiote u zdravim plućima i njenu topografsku raspodjelu pri čemu se biomasa mikrobiote smanjuje od gornjih dišnih puteva prema donjim (Rivas i sur., 2016). Procjenjuje se da je po centimetru kvadratnom plućne površine moguće pronaći više od 200 bakterijskih genoma (Carr i sur., 2019).

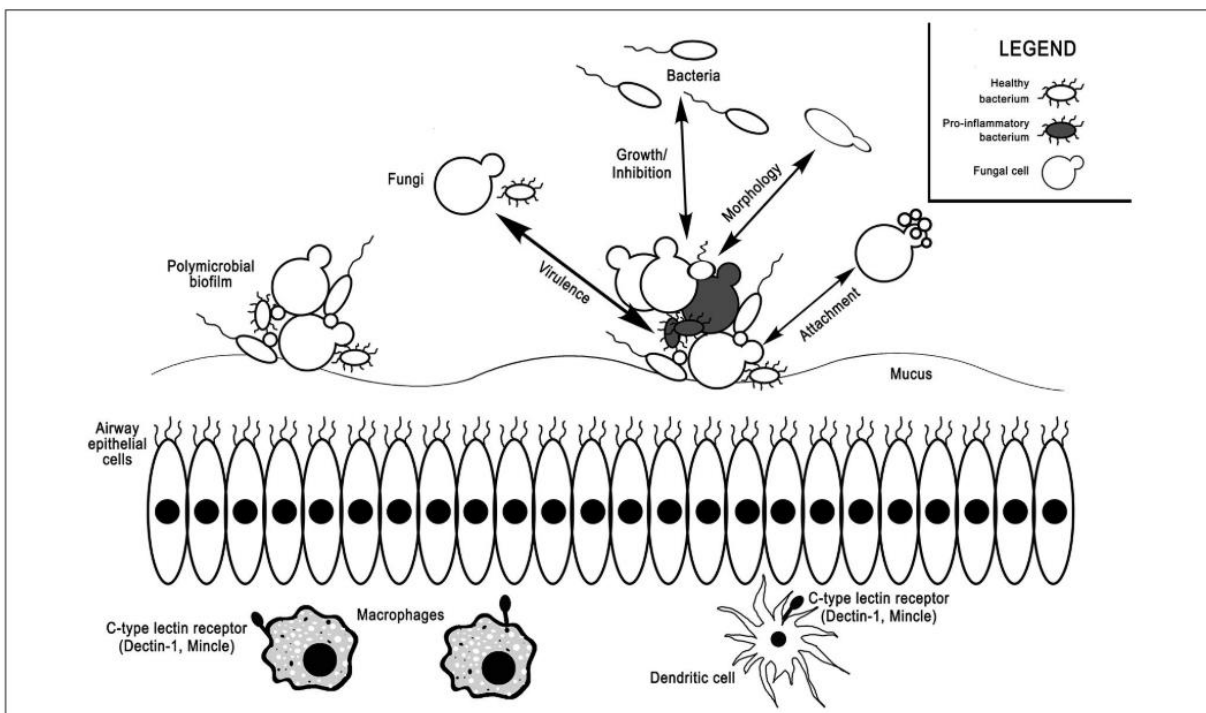
Jedan od velikih problema u karakterizaciji plućne mikrobiote je manja brojnost bakterijskih zajednica u odnosu na druge organe zbog čega vrlo lako može doći do zagađenja uzoraka prilikom uzorkovanja. (Salter i sur., 2014). Dok studija koje proučavaju povezanost sastava mikrobiote s pojavom i razvojem astme kod ljudi ima mnogo (Teo i sur., 2015), većina studija koja proučava mehanizme kojima mikrobiota utječe na astmu koriste mišje modele. (Carr i sur., 2019) Mnoge studije su uočile razlike kako između zdrave i astmatične mikrobiote (Legatzki i sur., 2014), tako i među samim endotipovima astme. (Goleva i sur., 2013) Prisutnost plućne mikrobiote tijekom prvih tjedana života miševa je ključna u prevenciji eozinofilije, produkcije citokina povezanih s T2 imunskim odgovorom i pojave hipersenzibilnosti zračnih puteva, usprkos prisutnosti velike količine T regulatornih stanica. Uočena je i vremenska sukcesija pri čemu su u prvim tjednima prisutni razredi Gammaproteobacteria i Firmicutes, koji kasnije daju prioritet Bacteroidetes. (Gollwitzer i sur., 2014) U studiji na 234 djece ustanovljeno je da ždrijelo zdrave djece posjeduje relativno jednostavnu mikrobiotu sa 6 rodova bakterija – *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Alloiococcus* i *Corynebacterium*. U sukcesiji baš kao i u prije spomenutom mišjem modelu česti članovi kožne mikrobiote *Staphylococcus* ili *Corynebacterium* su činili inicijalnu mikrobiotu zdravih pluća nakon čega je uslijedila stabilna kolonizacija s *Alloiococcus* ili *Moraxella*. Kraća razdoblja pojavljivanja rodova *Streptococcus*, *Haemophilus* i *Moraxella* bili su popraćeni simptomima akutne dišne infekcije. (Teo i sur., 2015) Sukcesija mikrobiote je uočena i u studiji Bisgaard i suradnika (2007.) gdje je u dobi od mjesec dana 61% djece bilo zaraženo sa *Staphylococcus aureus*, a 21% s *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* i *Staphylococcus pneumoniae*, što se s 12 mjeseci obrnulo na 71% djece kolonizirano s *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* i *H. influenzae*, te tek 13% koloniziranosti sa *S. aureus*. (Stokholm i sur., 2018) Bogatstvo mikrobnihi taksona je općenito veće kod astmatičara s posebnim naglaskom na Proteobacteria. (Legatzki i sur., 2014) Goleva i suradnici (2013) su 16S rRNA sekvenciranjem uzoraka bronhoalveolarnog ispiranja, bronhoskopske tehnike za analizu perifernih dijelova plućnog parenhima, otkrili razlike između zdravih ispitanika i ispitanika s astmom otpornom na kortikosteroide (CR, engl. Corticosteroid resistant) ili astmom osjetljivom na kortikosteroide (CS, engl. Corticosteroid sensitive). Ispitanici s CR i CS astmom su imali povećanu brojnost bakterijskih rodova *Prevotella* i *Veillonella* i koljena Actinobacteria i Proteobacteria te smanjeni broj koljena Fusobacteria. *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae*, oboje članovi Gammaproteobacteria, su asocirani sa Th1/17 neutrofilnim endotipom astme u nekoliko studija.

(Green i sur., 2014; Hilty i sur., 2010; Legatzki i sur., 2014; Taylor i sur., 2018) *M. cattarhalis* je sposobna stvarati biofilmove koji nude zaštitu od vanjskih utjecaja i antibiotika što je predloženo kao razlog njene kokolonizacije s *H. influenzae*. (Teo i sur., 2015) *H. influenzae* je povezan i s teškim disanjem kod novorođenčadi (Legatzki i sur., 2014), jakom astmom (Green i sur., 2014) i otpornošću na tretman kortikosteroidima. (Goleva i sur., 2013) Osim ove dvije navedene vrste iz koljena Proteobacteria u donjim dišnim putevima su uočena i koljena Firmicutes, Actinobacteria, Fusobacterium i Bacteroidetes. (Rivas i sur., 2016) Koljena Bacteroidetes, Firmicutes i Actinobacteria su obično povezana sa zdravom plućnom mikrobiotom (Huang i sur., 2015; Stiemsma i Turvey, 2017) kao što je slučaj s rodovima *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Gemella* (Taylor i sur., 2018), *Prevotella*, *Veillonella* (Hilty i sur., 2010) i *Lactobacillus*. (Durack i sur., 2017) Osim bakterijske mikrobiote i neke fungalne vrste pokazuju asocijaciju s astmom. *Malassezia pachydermatis*, *Termitomyces clypeatus* i *Psathyrella candolleana*, svi pripadnici Basidiomycota, su uočeni u sputumu iz dišnih puteva astmatičara. (van Woerden i sur., 2013) Zanimljivo je da ove vrste nisu česte u uzorcima zraka pa je moguće da je razlog za njihovo uspješno uspostavljanje u tome što uspostavljaju zajednice s nekim bakterijskim vrstama asociiranim s astmom. (Zhang i sur., 2017)

Predloženo je mnogo mehanizama na koji način plućna mikrobiota utječe na razvoj astme. Stiemsma i suradnici (2017.) su pokazali da administracija *E. coli* u pluća miševa inducira  $\gamma\delta T$  stanice, smanjuje aktivaciju plućnih dendritičkih stanica i smanjuje produkciju Th-2 citokina što je vodilo smanjenju alergijske upale. Aktivacija ili represija ekspresije gena je jedan od mogućih načina na koji bakterije mogu modulirati imunostni odgovor. Actinobacteria su asociirane s ekspresijom gena FK506 vezujući protein 5 (FKBP5, engl. FK506 binding protein 5), imunoregulacijskog proteina koji je asociiran s CR astmom pa je predložena njegova uporaba kao biomarker za predviđanje rezistencije na tretman kortikosteroidima. (Huang i sur., 2015) *H. parainfluenzae* može aktivirati TGF- $\beta$  aktiviranu kinazu 1 (TAK1), medijatora u signalizaciji TGF- $\beta$  signala, putem toll-u sličnih receptora (TLR, engl. Toll-like receptor) koji korelira s CR astmom. Supresija TAK1 je uspjela povratiti osjetljivost na kortikosteroide u kulturi stanica krvnih monocita kod ljudi koji boluju od CR astme, stoga je potencijalno moguće iskoristiti supresiju TAK1 u terapijske svrhe. (Goleva i sur., 2013) *Fusobacterium* i *Haemophilus* induciraju ekspresiju mucina MUC5AC u vrčastim stanicama dišnih puteva (Durack i sur., 2017), a pretjerana sekrecija mukoze je povezana s kroničnim opstruktivnim plućnim bolestima. (G. Wang i sur., 2012) Prijelaz

mikrobiote iz one dominirane s Gammaproteobacteria i Firmicutes u Bacteroidetes je kod miševa asociran sa smanjenim odgovorom na aeroalergene i pojavom specifičnih Treg stanica koje zahtijevaju interakciju s ligandom programirane smrti 1 (PD-L1, engl. Programmed death ligand 1) za razvoj. Blokada ekspresije PD-L1 ili odsutnost mikrobiote kod neonatalnih miševa su očuvali pretjerani odgovor na aeroalergene i u odrasloj fazi života. (Gollwitzer i sur., 2014)

Mnogi metaboliti i membranske komponente bakterija su asocirane s različitim endotipovima astme. Neutrofilna (Th1/17) upala je asocirana s višim razinama lipopolisaharida (LPS). (Green i sur., 2014) Kod CR pacijenata uočene su ekspanzije vrsta koje proizvode visoko endotoksične strukture lipida A s kratkim lancima, dok su CS pacijenti imali ekspanzije u vrstama koje proizvode strukture lipida A s dugačkim lancima koje imaju nisku endotoksičnu aktivnost. (Goleva i sur., 2013) Glikosfingolipidi prisutni u staničnoj membrani *Sphingomonadaceae*, čija pojava korelira s eozinofilnom astmom, mogu aktivirati prirodno ubilačke T stanice (NKT, engl. Natural killer T-cells) na proizvodnju Th2 citokina i moguće potiču Th2<sup>high</sup> endotip astme. (Durack i sur., 2017) Actinobacteriae su povezane s poboljšanjem i stabilizacijom astme i produciraju mnoge sekundarne metabolite s antimikrobnim i protuupalnim svojstvima. (Huang i sur., 2015) Predloženo je da članovi astmatične mikrobiote dišnih puteva pridonose alergijskoj astmi tako što metaboliziraju prisutne masne kiseline kratkog repa (SCFA, engl. Short chain fatty acid) s protuupalnim svojstvima i tako smanjuju kapacitet za supresiju imunološkog odgovora na aeroalergene i patogene. (Durack i sur., 2017) Izgledno je da bilo kakvom tipu astme ili pojavi astme pridonosi više različitih članova mikrobiote pluća te je osim asocijacija pojedinih vrsta s pojavom astme potrebno proučiti i njihovo međudjelovanje u kontekstu plućnog sustava. (Slika 5.)

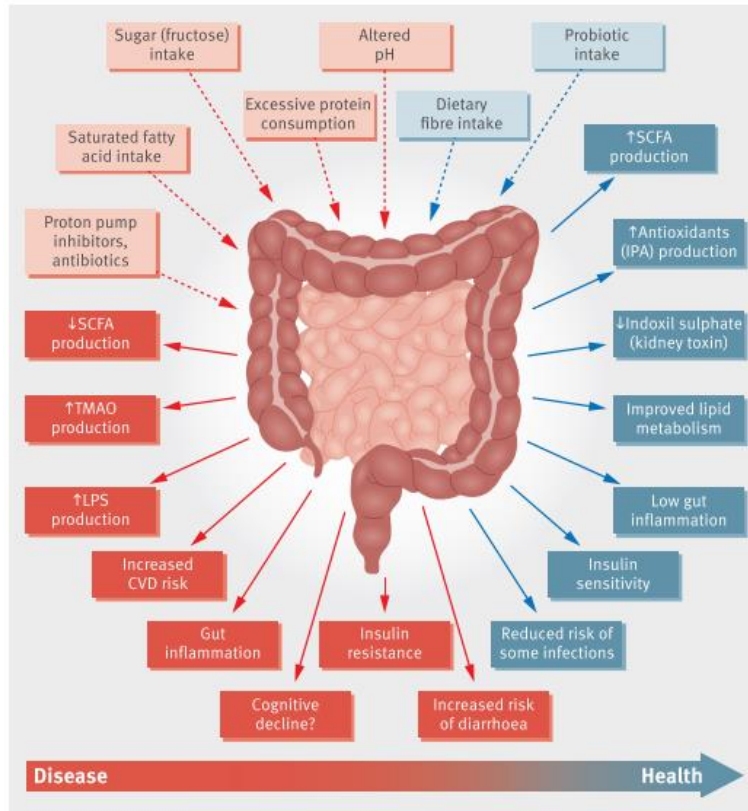


Interakcije bakterijske mikrobiote, fungalne mikrobiote i imunskog sustava u dišnim putevima.

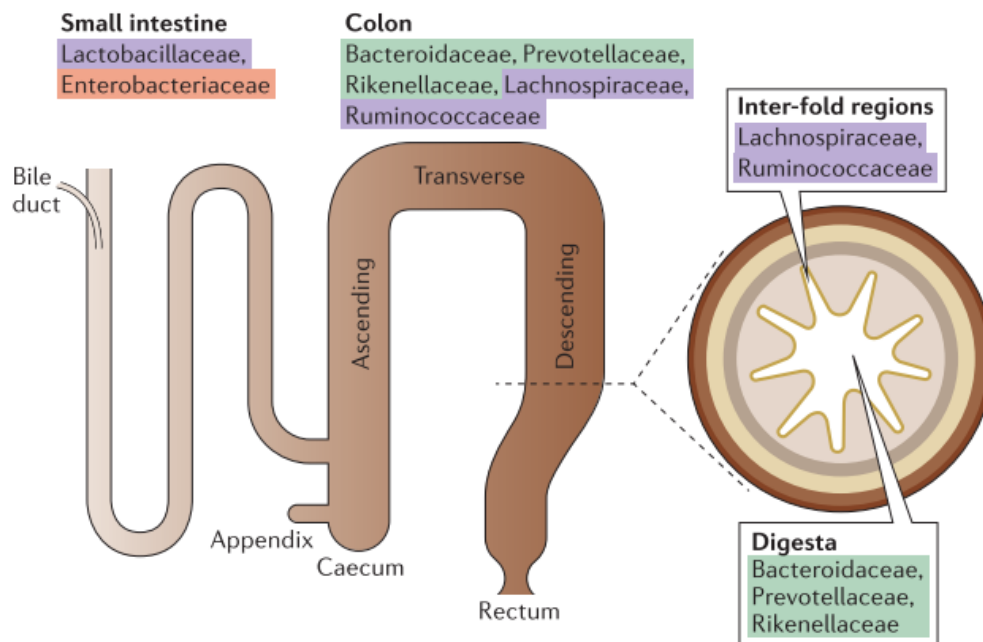
Preuzeto iz Zhang i sur., 2017.

## 5. Crijevna mikrobiota u astmi

Mikrobiota ljudskog probavnog sustava je raznolika i sastavljena od više od 100 trilijuna pojedinih mikroorganizama. (Rinninella i sur., 2019) Dok ljudski genom sadrži oko 23000 gena za mikrobiom ljudskog crijeva se procjenjuje da sadrži više od tri milijuna gena (Valdes i sur., 2018), stoga nije teško zamisliti da ovo mnoštvo gena može imati znatan utjecaj na ljudsko zdravlje. (Slika 6.) Jedna od poteškoća u istraživanju sastava crijevne mikrobiote je što različiti okoliši unutar crijeva posjeduju vlastiti sastav mikrobiote. Većina studija istražuje kako mikrobiota lumena crijeva korelira s pojavom astme gledajući sastav fekalne mikrobiote, međutim sastav zdrave mikrobiote varira ne samo između većih anatomskih cjelina probavnog sustava kao što su tanko crijevo (dominiraju Firmicutes i Proteobacteria) i debelo crijevo (dominiraju Bacteroidetes i Firmicutes), nego i između raznih mikrookoliša unutar crijeva kao što su crijevne kripe, unutarnja i vanjska mukoza i lumen crijeva. (Slika 7.) (Donaldson i sur., 2016)



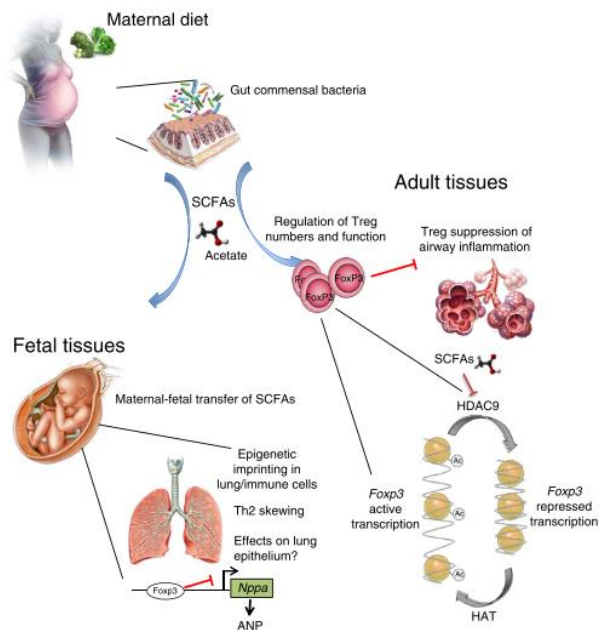
Slika 6. Uloga crijevne mikrobiote u zdravlju i bolesti. Preuzeto iz Valdes i sur., 2018.



Slika 7. Bakterijske zajednice većih anatomskih cjelina i mikrookoliša unutar probavnog sustava.

Preuzeto iz Donaldson i sur., 2016.

Bakterije crijevne mikrobiote međudjeluju s domaćinom na razne načine, samo svojim brojem predstavljaju najveće opterećenje imunološkom sustavu, metabolički su raznovrsne, a njihovi metaboliti prelaskom iz crijeva u krv mogu djelovati na udaljene organske sustave. (Weiss, 2011) Prehrana se pokazala kao jedan od najutjecajnijih faktora na sastav crijevne mikrobiote. (Singh i sur., 2017) Promjenom prehrane sastav crijevne mikrobiote se može promijeniti već unutar 24 sata. (David i sur., 2014) De Filippo i suradnici (2010.) su uspoređivali sastav crijevne mikrobiote između djece iz Burkiné Faso, čija prehrana obiluje vlaknima, i djece iz Italije s tipičnom zapadnom prehranom. Crijevna mikrobiota djece iz Burkiné Faso je sadržavala znatno više bakterija iz rodova *Prevotella* i *Xylanibacter*, koje imaju sposobnost razgradnje celuloze i ksilana te je slijedom toga kod djece iz Burkiné Faso pronađeno znatno više masnih kiselina kratkih lanaca (SCFA, engl. Short chain fatty acids), nego kod talijanske djece. SCFA su uključeni u staničnu signalizaciju kroz G-protein vezane receptore (Carr i sur., 2019), te imaju sposobnost inhibicije histonskih deacetilaza. (Thorburn i sur., 2015) Kod miševa s HDAC9<sup>-/-</sup> (Histonska de-acetilaza 9) genotipom je pokazano da su bili otporni na razvoj alergijskih bolesti dišnih puteva, a jednak učinak je uočen kod prehrane bogate acetatima kod koje dolazi do acetilacije Forkhead box P3 (Foxp3) promotora, vjerojatno preko inhibicije HDAC9. Foxp3 je ključan regulator u razvoju Treg stanica (Thorburn i sur., 2015). Acetat, butirat i propionat podržavaju integritet epitelnih stanica crijevna i induciraju razvoj Treg stanica. (Carr i sur., 2019) Niske razine acetata su uočene kod tri mjeseca stare djece s alergijskim simptomima i otežanim disanjem (Arrieta i sur., 2015), a kako acetat može prolaziti kroz posteljicu predloženo je da prehrana majke može imati ulogu u razvoju astme još za vrijeme trudnoće. (Slika 8.) (Thorburn i sur., 2015)



Slika 8. Mehanizmi utjecaja majčine prehrane vlaknima za vrijeme trudnoće na razvoj astme.

Preuzeto iz Throburn i sur., 2015.

Kao i kod plućne mikrobiote čini se da postoji takozvani “kritični okvir” u prvih 100 dana života u kojemu crijevna disbioza trajno pridonosi atopiji i astmi. Suplementacija s *Lactobacillus rhamnosus* kod djece s visokim rizikom od astme rezultira porastom u količini antiupalnih lipida, ali ne odgađa usporeni razvoj mikrobiote uočen kod ispitanika suplementiranih s placebo. (Durack i sur., 2018) Za rodove *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veilonella* i *Rothia* su uočene redukcije kod astmatične djece. Tretman mješavinom ovih četiri rodova može uspješno smanjiti upalu dišnih puteva kod bakterijski sterilnih miševa stimulacijom Treg i IL-12 dendritičkih stanica koje umanjuju Th2 imunološki odgovora. Odgovornim za ove učinke se smatra rod *Veilonella*, jedan od rijetkih proizvođača lipopolisaharida u ranom životu. (Arrieta i sur., 2015) Oralna inokulacija miševa specifičnim sojevima *Clostridium* može pružiti okoliš bogat s TGF- $\beta$  i utječe na broj i funkciju Foxp3+ Treg stanica, što rezultira otpornošću na sistemske IgE odgovore kao što je astma. (Atarashi i sur., 2011) Sličan učinak je pokazan i za suplementaciju s *Lactobacillus reuteri* na odraslim miševima što suprotno teoriji o “kritičnom okviru” govori da barem neke vrste imaju povoljni učinak i u odrasloj dobi. (Karimi i sur., 2009) Utjecaj braće i sestara u obitelji je također pokazan. Djeca iz kućanstva s bratom ili sestrom pokazuju relativno više *Faecalibacterium* u



crijevnoj mikrobioti. (Laursen i sur., 2015) *Faecalibacterium prausnitzii* i *Clostridium eutactus*, oboje proizvođači butirata, su pronađeni u nižim količinama kod astmatičara (Q. Wang i sur., 2018). *F. prausnitzii* je razgrađivač prehrambenih vlakana inulina i pektina (Lopez-Siles i sur., 2012), što se može povezati s prijašnjom teorijom o manjku vlakana u prehrani kao jednim od rizičnih faktora za astmu. Nasljedni efekt na mikrobiotu je uočen kod djece majki s atopijom, za koje je u jednoj studiji uočeno da su jedina kolonizirana s *Bifidobacterium adolescentis*, međutim sa znatno manje *Bifidobacteria* ukupno. (Hevia i sur., 2016) Dodatne modifikacije crijevne mikrobiote su uočene i u ovisnosti o spolu i tjelesnoj težini majki. Novorođenčad žena s astmom posjeduju manje članova roda *Lactobacillus* u crijevima s 3 do 4 mjeseca, a ako su majke ujedno i pretile uočen je dodatan spolno ovisan efekt. Kod muške djece rod *Lactobacillus* je bio dodatno reduciran u crijevnoj mikrobioti dok se mikrobiota ženske djece obogatila s obitelji Bacteroidaceae. (Koleva i sur., 2017) Fujimura i sur. su identificirali nekoliko različitih “tipova” mikrobiote u dobi od 3 mjeseca koji su se razlikovali po riziku za astmu. Najrizičnija skupina (NGM3) je imala niže razine *Bifidobacterium*, *Akkermansia* i *Faecalibacterium* i crijevni metabolom obogaćen proupalnim metabolitima, a uzorak fekalne vode je mogao inducirati proizvodnju IL-4 i proliferaciju Th2 stanica. Što se tiče fungalne mikrobiote, kod djece s rizikom za astmu je uočen velik porast u brojnosti vrsta iz roda *Candida* i smanjenje brojnosti vrsta iz rodova *Malassezia* i *Saccharomycetales* u odnosu na djecu s niskim rizikom za astmu. (Fujimura i sur., 2016) Prehrana čak ima i ulogu u ekspresiji gena u plućima. Prehrana obilata vlaknima dovodi do smanjene ekspresije transkriptata Natriuretičkog peptida A (Nppa) u plućima. Polimorfizmi u Nppa genu su povezani s astmom kod ljudi. (Thorburn i sur., 2015),

Ipak, na ljudsko tijelo ne možemo gledati kao pasivno. Kod djece s alergijama i astmom je uočeno da imaju nižu proporciju IgA vezanih za fekalne bakterije s 12 mjeseci, a uočene su i razlike u metama IgA odgovora i uzorcima prepoznavanja IgA. IgA zdrave djece nisu vezali proizvođače butirata *Faecalibacterium* i *Bacteroidetes*, dok IgA astmatične djece jest. (Dzidic i sur., 2017) Neke studije su pokazale da niti jedan pojedini član mikrobiote nije odgovoran za nastanak astme, već da je ukupna raznolikost bitan faktor, gdje je niska raznolikost u ranom životu asocirana s pojavom astme. (Abrahamsson i sur., 2014) Iako ove studije predlažu razne uzroke za mikrobijalnu disbiozu kod astmatične djece, često su ograničene malom veličinom uzoraka, nedovoljno dobrom procjenom kompozicije mikrobiote i lošom kvantifikacijom determinanti koje utječu na sastav mikrobiote (naprimjer prehrana). (Ly i sur., 2011) Isto tako potrebno je zapitati se je li način na

koji razmišljamo o utjecaju mikrobiote na postanak astme točan. Dok većina predlaže da mikrobiota utječe na nastanak alergijske astme tako što povećava reaktivnost organizma na alergene, neki predlažu da je pretjerana reakcija na aeroalergene zapravo posljedica smanjenog imunostatskog kapaciteta organizma uzrokovanog mikrobijalnom disbiozom. (Johnson i Ownby, 2016)

## 6. Terapeutici za astmu bazirani na mikrobioti.

Moderne metode liječenja astme uključuju primjenu antagonista receptora za leukotriene, inhaliranih kortikosteroida, kratkotrajnih agonista  $\beta$ -2 receptora, oralnih kortikosteroida i razne druge. (Slika 9.) (Arakawa i sur., 2020) Iako uspješne, trenutačne metode liječenja astme se uglavnom ograničavaju na liječenje simptoma astme, odnosno na umirivanje astmatičnih epizoda. Utjecaj mikrobiote se proučava ne samo u pogledu potrage za novim terapeutima, nego i u kontekstu toga kako terapeutici koji se trenutno koriste utječu na mikrobiotu te kako na temelju tih saznanja možemo na pozitivan način utjecati na mikrobiotu s ciljem sprječavanja astme.

### 6.1. Makrolidi

Jedna od strategija u liječenju astme uključuje primjenu antimikrobnih tvari i cjepiva koje ciljano smanjuju kolonizaciju patogenima koji potiču astmu uz neke druge beneficiane učinke. Makrolidi su klasa antibiotika za koje se na mišjim modelima steroidno-otporne astme pokazalo da posjeduju antimikrobna i protuupalna svojstva. (Essilfie i sur., 2015) Kod odraslih ljudi s astmom dugoročna terapija makrolidom azitromicinom može smanjiti jačinu napadaja astme neovisno o fenotipu, načinu administracije i drugim faktorima. (Gibson i sur., 2017) Za kratkoročnu terapiju azitromicinom je pokazano da utječe na broj bakterijskih vrsta, povećavajući broj *Anaerococcus* i smanjujući broj *Pseudomonas*, *Haemophilus* i *Staphylococcus*, čestih respiratornih patogena koji su ranije spomenuti. (Slater i sur., 2014) Iako je uočen pozitivan utjecaj azitromicina na astmu i utjecaj na mikrobiotu, nije još jasno kakva je uzročno-posljedična veza ovih učinaka. Osim ciljanja bakterijskih patogena, postoje dokazi i o učinkovitosti cjepiva protiv gripe u smanjivanju napadaja astme. (Vasileiou i sur., 2017)

### 6.2. Probiotici

Probiotici su mikroorganizmi za koje se smatra da imaju pozitivan učinak na zdravlje tako što mijenjaju sastav probavnog sustava. (de Vrese i Schrezenmeir, 2008) Najčešće istraživani

probiotički bakterijski rodovi su *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*. (Elazab i sur., 2013) Probiotici se najčešće uzimaju oralno, suplementacijom mliječnim proizvodima koji ih sadrže ili u obliku kapsula. Pokazano je da kolonizacija s *Lactobacillus casei*, *L. paracasei* i *L. rhamnosus* u ranom životu smanjuje rizik za razvojem alergijskih bolesti. (Johansson i sur., 2011) Suplementacija s *L. gasseri* A5 kroz 8 tjedana pozitivno utječe na simptome kod djece školske dobi s alergijskim rinitisom i astmom. (Chen i sur., 2010) Suplementacija s kombinacijom *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus* i *Bifidobacterium bifidum* smanjuje broj napadaja astme kod djece nakon 12 tjedana primjene. (Gutkowski i sur., 2010) Izlaganje miševa kućnoj prašini obogaćuje probavnu mikrobiotu s *L. johnsonii* što rezultira povećanom aktivacijom specifičnih Treg stanica i smanjenom ekspresijom Th2 citokina. (Fujimura i sur., 2014) Ipak nemaju svi članovi roda *Lactobacillus* povoljan učinak na astmu. Suplementacija s jogurtom koji sadrži *L. acidophilus* nema nikakav učinak na funkciju pluća kod astmatičara (Wheeler i sur., 1997), a isto je uočeno i za *L. casei* (Helin i sur., 2002) i *L. rhamnosus* (Giovannini i sur., 2007). Iz ovih podataka može se zaključiti da benefician učinak probiotičkih bakterija uglavnom ovisi o samoj vrsti, a ne o rodu. Potvrda toga je i u studiji koja je pokazala da oralna suplementacija s *L. reuteri*, ali ne i *L. salivarius* smanjuje alergijsku upalu kod miševa. (Forsythe i sur., 2007) Za članove drugih rodova je također pokazan pozitivan učinak na astmu. Suplementacija hrane miševa s *Bifidobacterium bifidum*, *Escherichia coli* MC4100 ili *L. casei* 911 smanjuje jačinu napadaja astme izazvanih ovalbuminom. (Kim i sur., 2005) Hranjenje s *Clostridium leptum*, koji je u negativnoj korelaciji s astmom, povećava broj Treg u slezeni i mediastinalnim limfnim čvorovima i onemogućuje proizvodnju upalnih citokina u plućima. (Li i sur., 2012) Osim oralne suplementacije probioticima intranazalna primjena *E. coli* prije senzitivacije na alergene je također pokazala dobre rezultate. (Nembrini i sur., 2011) Direktna administracija probiotičkih sojeva u pluća bi se dakle trebala razmotriti kao alternativa oralnoj administraciji. Ukupno gledano čini se da je djelovanje probiotika ovisno o vremenu, dozi i vrsti bakterija zbog čega je potrebno dodatno proučiti utjecaje pojedinih bakterijskih vrsta na astmu.

### 6.3. Prebiotici

Prebiotik je selektivno fermentirani sastojak prehrane koji omogućava specifične promjene u sastavu i aktivnosti probavne mikrobiote koje rezultiraju poboljšanjem zdravlja domaćina. (de Vrese i Schrezenmeir, 2008) Uporaba prebiotika nije istraživana u jednakoj mjeri kao uporaba

probiotika, međutim pokazan je pozitivan učinak kod suplementacije specifičnim oligosaharidima. Suplementacija s komercijalnom mješavinom galaktooligosaharida kratkih i dugih lanaca u omjeru 9:1 (Immunofortis®) uspješno smanjuje parametre astme kod miševa tako što pomiče balans između Th1 i Th2 odgovora u korist Th1. Ovi učinci su dodatno pojačani ako se pridodaju oligosaharidi derivirani iz pektina. (Vos i sur., 2007) Također je uočen pozitivan učinak na bronhokonstrikciju uzrokovanu hiperpnejom pri primjeni još jedne komercijalne mješavine galaktooligosaharida (Bimuno®). (Williams i sur., 2016) Ovi rezultati su obećavajući, međutim svakako je potrebno provesti više istraživanja pogotovo s obzirom da su obje mješavine komercijalne prirode i moguće interese iza ovakvih otkrića.

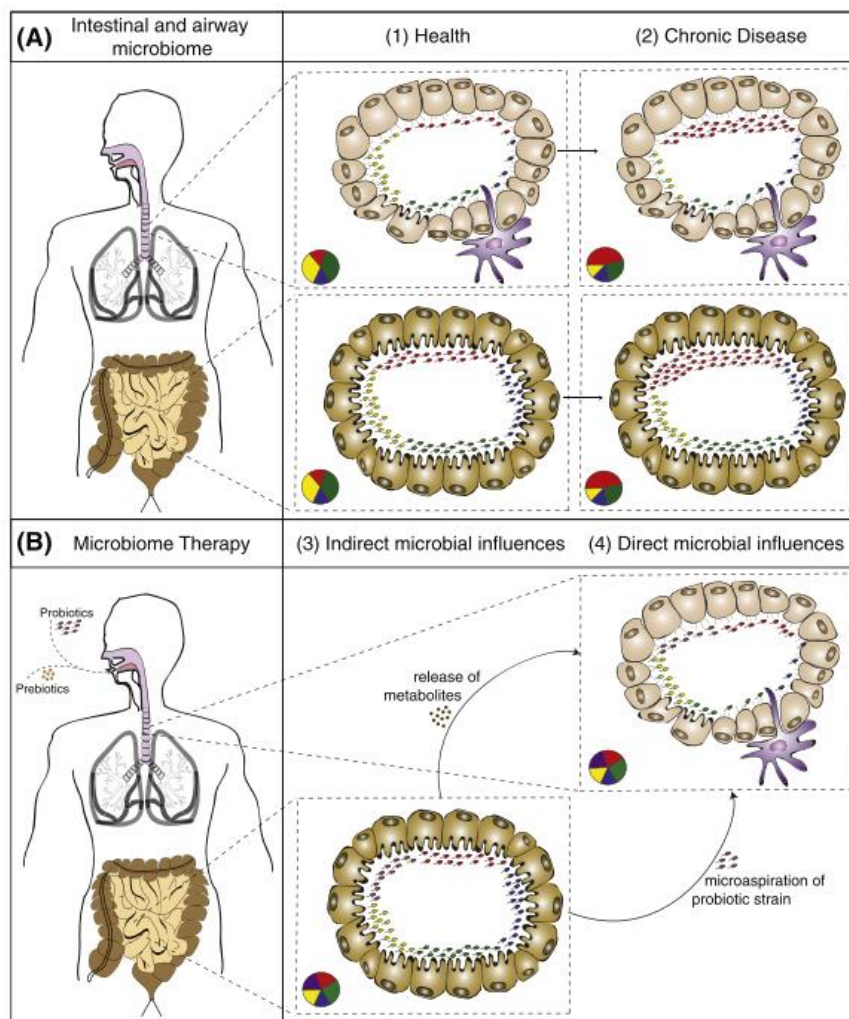
#### 6.4. Simbiotici

Simbiotička terapija uključuje istovremenu primjenu probiotičkog i prebiotičkog suplementa. Ljudsko mlijeko je sastavljeno od mnoštva različitih prebiotičkih (Ballard i Morrow, 2013) i probiotičkih (Gueimonde i sur., 2007) komponenti, stoga se može smatrati prirodnim simbiotikom. Povoljni učinci dojenja na ljudsko zdravlje i astmu su dobro poznati. (Elliott i sur., 2008; Oddy i Peat, 2003) Povoljni učinci na alergijski rinitis kod ljudi i na mišjem modelu su uočeni pri tretmanu kombinacijom *Lactobacillus casei* i dekstrana (Ogawa i sur., 2006) i za suplementaciju s mješavinom galaktooligosaharida (Immunofortis®) s *Bifidobacterium breve* M-116V (Van De Pol i sur., 2011). Simbiotike bi se stoga moglo smatrati alternativom isključivo pro ili prebiotičkoj terapiji, međutim potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se razlučilo je li uočeni povoljan učinak simbiotika ovisan o samo jednoj komponenti, ima li jedna od komponenti aktivnu ili pomagačku ulogu u poboljšanju astme te koji su mehanizmi djelovanja simbiotika.

#### 6.5. Fekalna transplantacija

Transplantacija fekalne tvari se koristi već preko 60 godina u liječenju kronične crijevne upale s *Clostridium difficile*. (Gough i sur., 2011) Pokazano je da je kolonizacija s *C. difficile* u prvom mjesecu asocirana sa znatnim rizikom od astme (Van Nimwegen i sur., 2011) pa se nameće mogućnost korištenja transplantacije fekalne tvari u prevenciji astme uzrokovane s *C. difficile*. Ipak konkretnih dokaza o pozitivnom učinku korištenja fekalne transplantacije u liječenju astme za sada nema.

Osim ranije navedenih metoda kojima je uglavnom cilj na “brz i jednostavan” način riješiti disbiozu mikrobiote kod astmatičara, moguće su i razne promjene u prehrani i stilu života koje možda nisu toliko jednostavne, ali povoljno utječu na suzbijanje astme. Kao što i prije navedeno, zapadna dijeta bogata životinjskim mastima i siromašna vlaknima je jedan od rizičnih faktora za astmu. (De Filippo i sur., 2010; Garcia-Larsen i sur., 2016) S druge strane mediteranska dijeta, osim mnogih drugih povoljnih učinaka na zdravlje potencijalno smanjuje rizik od astme i kod odraslih i kod djece. (Garcia-Larsen i sur., 2016) Povoljni učinci su uočeni i s povećanim unosom vitamina C, E i D te se povećanim unosom voća i povrća. (Garcia-Larsen i sur., 2016) Mehanizmi učinka ovih promjena mogu uključivati učinak sličan prebioticima preko produkcije SCFA i njihovih imunomodulatornih sposobnosti (Singh i sur., 2017) ili primjerice djelovanjem na receptore kao što je receptor za vitamin D. (Weiss, 2011) Povoljni učinci dojenja i prirodnog rođenja su dobro zabilježeni. (Elliott i sur., 2008; Renz-Polster i sur., 2005) Prilikom razvoja i planiranja ovakvih tretmana svakako je potrebno uzeti u obzir i karakteristike osobe koje imaju utjecaj na astmu i mikrobiotu kao što su pretilost (Boulet, 2013) i dob (Chotirmall i Burke, 2015). Tretmani ovakvoga tipa primarno imaju ulogu u suzbijanju samog nastanka astme, međutim moguća je i pomagačka uloga kombinacijom s bilo kojim od prije spomenutih terapijskih metoda.



Slika 9. Primjena Probiotika i Prebiotika kao terapeutika u razvoju astme i drugih kroničnih bolesti. Preuzeto iz Gollwitzer i sur., 2014.

## 7. Zaključak

Nekoliko je problema u vezi primjene i istraživanja metoda liječenja astme navedenih u ovom seminarskom radu. Studije najčešće ne pokazuju kakvi su mehanistički uzroci između promjene sastava mikrobiote i simptoma astme, nego najčešće samo pokazuju kauzalne odnose. Interakcije između mikrobiote i okolišnih uvjeta u domaćinu su često loše definirane te postoji potreba za detaljnijim proučavanjem puteva koji uzrokuju povoljne učinke u astmi kako bi se moglo selektivno utjecati na simptome i razvoj astme. Pošto su uzroci astme kao i utjecaj mikrobiote mnogostruki, otvaraju se vrata razvoju personalizirane medicine u liječenju astme pomoću mikrobiote, primjerice povezivanjem pojedinih endotipova astme s probavnim enterotipovima. (Wu i sur., 2011).

Proučavanje utjecaja mikrobiote na razvoj astme predstavlja novu i uzbudljivu granu istraživanja u područjima mikrobiologije i medicine. Dosadašnja istraživanja su tek zagrebala površinu povezanosti genskih i okolišnih uvjeta, ljudske mikrobiote i patogeneze astme. Nova istraživanja su stoga potrebna jer primjena novih i trenutnih saznanja ima potencijal poboljšati kvalitetu života milijunima ljudi.

## 8. Literatura

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J. i Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6(237).  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
- Abrahamsson, T. R., Jakobsson, H. E., Andersson, A. F., Björkstén, B., Engstrand, L. i Jenmalm, M. C. (2014). Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical and Experimental Allergy*, 44(6), 842–850. <https://doi.org/10.1111/cea.12253>
- Arakawa, H., Adachi, Y., Ebisawa, M., Fujisawa, T., Ebisawa, M., Akasawa, A., Inoue, T., Ohya, Y., Kameda, M., Kurihara, K., Shimojo, N., Suehiro, Y., Mochizuki, H., Yoshihara, S., Iwanaga, T., Kuroki, H., Takase, M., Masuko, I., Hirai, K., ... Nishima, S. (2020). Japanese guidelines for childhood asthma 2020. *Allergology International*, 69(3), 314–330.  
<https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.02.005>
- Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Dimitriu, P. A., Thorson, L., Russell, S., Yurist-Doutsch, S., Kuzeljevic, B., Gold, M. J., Britton, H. M., Lefebvre, D. L., Subbarao, P., Mandhane, P., Becker, A., McNagny, K. M., Sears, M. R., Kollmann, T., Mohn, W. W., Turvey, S. E. i Finlay, B. B. (2015). Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine*, 7(307).  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
- Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., Taniguchi, T., Takeda, K., Hori, S., Ivanov, I. I., Umesaki, Y., Itoh, K. i Honda, K. (2011). Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species. *Science*, 331(6015), 337–341.  
<https://doi.org/10.1126/science.1198469>
- Ballard, O. i Morrow, A. L. (2013). Human Milk Composition. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 49–74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
- Barnes, P. J. i Drazen, J. M. (2002). Pathophysiology of Asthma. In *Asthma and COPD - Basic mechanisms and clinical management* (2nd ed., pp. 343–359). Academic Press.



- Boulet, L. P. (2013). Asthma and obesity. *Clinical and Experimental Allergy*, 43(1), 8–21.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x>
- Carr, T. F., Alkatib, R. i Kraft, M. (2019). Microbiome in Mechanisms of Asthma. *Clinics in Chest Medicine*, 40(1), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.006>
- Chen, Y. S., Lin, Y. L., Jan, R. L., Chen, H. H. i Wang, J. Y. (2010). Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatric Pulmonology*, 45(11), 1111–1120. <https://doi.org/10.1002/ppul.21296>
- Chotirmall, S. H. i Burke, C. M. (2015). Aging and the microbiome: Implications for asthma in the elderly? *Expert Review of Respiratory Medicine*, 9(2), 125–128.  
<https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1002473>
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J. i Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G. i Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14691–14696.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- de Vrese, M. i Schrezenmeir, J. (2008). Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 111, 1–66. [https://doi.org/10.1007/10\\_2008\\_097](https://doi.org/10.1007/10_2008_097)
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N. i Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- Donaldson, G. P., Lee, S. M. i Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 14(1), 20–32.  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>

- Durack, J., Kimes, N. E., Lin, D. L., Rauch, M., McKean, M., McCauley, K., Panzer, A. R., Mar, J. S., Cabana, M. D. i Lynch, S. V. (2018). Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03157-4>
- Durack, J., Lynch, S. V., Nariya, S., Bhakta, N. R., Beigelman, A., Castro, M., Dyer, A. M., Israel, E., Kraft, M., Martin, R. J., Mauger, D. T., Rosenberg, S. R., Sharp-King, T., White, S. R., Woodruff, P. G., Avila, P. C., Denlinger, L. C., Holguin, F., Lazarus, S. C., ... Huang, Y. J. (2017). Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.055>
- Dzidic, M., Abrahamsson, T. R., Artacho, A., Björkstén, B., Collado, M. C., Mira, A. i Jenmalm, M. C. (2017). Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(3), 1017–1025. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.047>
- Elazab, N., Mendy, A., Gasana, J., Vieira, E. R., Quizon, A. i Forno, E. (2013). Probiotic administration in Early life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials. *Pediatrics*, 132(3), 666–676. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0246>
- Elliott, L., Henderson, J., Northstone, K., Chiu, G. Y., Dunson, D. i London, S. J. (2008). Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(1), 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.001>
- Essilfie, A. T., Horvat, J. C., Kim, R. Y., Mayall, J. R., Pinkerton, J. W., Beckett, E. L., Starkey, M. R., Simpson, J. L., Foster, P. S., Gibson, P. G. i Hansbro, P. M. (2015). Macrolide therapy suppresses key features of experimental steroid-sensitive and steroid-insensitive asthma. *Thorax*, 70(5), 458–467. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206067>
- Forsythe, P., Inman, M. D. i Bienenstock, J. (2007). Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(6), 561–569. <https://doi.org/10.1164/rccm.200606-821OC>

- Fрати, F., Salvatori, C., Incorvaia, C., Bellucci, A., Di Cara, G., Marcucci, F. i Esposito, S. (2019). The role of the microbiome in asthma: The gut–lung axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms20010123>
- Fujimura, K. E., Demoor, T., Rauch, M., Faruqi, A. A., Jang, S., Johnson, C. C., Boushey, H. A., Zoratti, E., Ownby, D., Lukacs, N. W. i Lynch, S. V. (2014). House dust exposure mediates gut microbiome *Lactobacillus* enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(2), 805–810. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310750111>
- Fujimura, K. E., Sitarik, A. R., Havstad, S., Lin, D. L., Levan, S., Fadrosh, D., Panzer, A. R., Lamere, B., Rackaityte, E., Lukacs, N. W., Wegienka, G., Boushey, H. A., Ownby, D. R., Zoratti, E. M., Levin, A. M., Johnson, C. C. i Lynch, S. V. (2016). Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nature Medicine*, 22(10), 1187–1191. <https://doi.org/10.1038/nm.4176>
- Garcia-Larsen, V., Del Giacco, S. R., Moreira, A., Bonini, M., Charles, D., Reeves, T., Carlsen, K. H., Haahtela, T., Bonini, S., Fonseca, J., Agache, I., Papadopoulos, N. G. i Delgado, L. (2016). Asthma and dietary intake: An overview of systematic reviews. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 71(4), 433–442. <https://doi.org/10.1111/all.12800>
- Gibson, P. G., Yang, I. A., Upham, J. W., Reynolds, P. N., Hodge, S., James, A. L., Jenkins, C., Peters, M. J., Marks, G. B., Baraket, M., Powell, H., Taylor, S. L., Leong, L. E. X., Rogers, G. B. i Simpson, J. L. (2017). Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 390(10095), 659–668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
- Giovannini, M., Agostoni, C., Riva, E., Salvini, F., Ruscitto, A., Zuccotti, G. V., Radaelli, G., Besana, R., Biasucci, G., Galluzzo, C., Longhi, R., Podestà, A. i Sterpa, A. (2007). A Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial on Effects of Long-Term Consumption of Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* in Pre-School Children With Allergic Asthma and/or Rhinitis. *Pediatric Research*, 62(2), 215–220.

<https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180a76d94>

- Goleva, E., Jackson, L. P., Harris, J. K., Robertson, C. E., Sutherland, E. R., Hall, C. F., Good, J. T., Gelfand, E. W., Martin, R. J. i Leung, D. Y. M. (2013). The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(10), 1193–1201. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0775OC>
- Gollwitzer, E. S., Saglani, S., Trompette, A., Yadava, K., Sherburn, R., McCoy, K. D., Nicod, L. P., Lloyd, C. M. i Marsland, B. J. (2014). Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nature Medicine*, 20(6), 642–647. <https://doi.org/10.1038/nm.3568>
- Gough, E., Shaikh, H. i Manges, A. R. (2011). Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 53(10), 994–1002. <https://doi.org/10.1093/cid/cir632>
- Green, B. J., Wiriyachaiorn, S., Grainge, C., Rogers, G. B., Kehagia, V., Lau, R., Carroll, M. P., Bruce, K. D. i Howarth, P. H. (2014). Potentially Pathogenic Airway Bacteria and Neutrophilic Inflammation in Treatment Resistant Severe Asthma. *PloS ONE*, 9(6), e100645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100645>
- Gueimonde, M., Laitinen, K., Salminen, S. i Isolauri, E. (2007). Breast Milk: A Source of Bifidobacteria for Infant Gut Development and Maturation? Miguel. *Neonatology*, 92(1), 64–66. <https://doi.org/10.1159/000100088>
- Gutkowski, P., Madaliński, K., Grek, M., Dmeńska, H., Syczewska, M. i Michałkiewicz, J. (2010). Effect of orally administered probiotic strains *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma. *Central-European Journal of Immunology*, 35(4), 233–238.
- Helin, T., Haahtela, S. i Haahtela, T. (2002). No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: A placebo-controlled double-blind study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 57(3), 243–246. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.1s3299.x>
- Hevia, A., Milani, C., López, P., Donado, C. D., Cuervo, A., González, S., Suárez, A., Turróni, F., Gueimonde, M., Ventura, M., Sánchez, B. i Margolles, A. (2016). Allergic patients with

- long-term asthma display low levels of *Bifidobacterium adolescentis*. *PLoS ONE*, 11(2), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147809>
- Hilty, M., Burke, C., Pedro, H., Cardenas, P., Bush, A., Bossley, C., Davies, J., Ervine, A., Poulter, L., Pachter, L., Moffatt, M. F. i Cookson, W. O. C. (2010). Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS ONE*, 5(1), e8578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578>
- Holgate, S. T. (2011). Pathophysiology of asthma: What has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3), 495–505. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.052>
- Huang, Y. J., Nariya, S., Harris, J. M., Lynch, S. V., Choy, D. F., Arron, J. R. i Boushey, H. (2015). The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(4), 874–884. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.044>
- Johansson, M. A., Sjögren, Y. M., Persson, J. O., Nilsson, C. i Sverremark-Ekström, E. (2011). Early colonization with a group of *Lactobacilli* decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS ONE*, 6(8), e23031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023031>
- Johnson, C. C. i Ownby, D. R. (2016). Allergies and Asthma: Do Atopic Disorders Result from Inadequate Immune Homeostasis arising from Infant Gut Dysbiosis? *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(4), 379–388. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1139452>
- Karimi, K., Inman, M. D., Bienenstock, J. i Forsythe, P. (2009). *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(3), 186–193. <https://doi.org/10.1164/rccm.200806-951OC>
- Kim, H., Kwack, K., Kim, D. Y. i Geun, E. J. (2005). Oral probiotic bacterial administration suppressed allergic responses in an ovalbumin-induced allergy mouse model. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 45(2), 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2005.05.005>

- Koleva, P. T., Tun, H. M., Konya, T., Guttman, D. S., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Sears, M. R., Scott, J. A. i Kozyrskyj, A. L. (2017). Sex-specific impact of asthma during pregnancy on infant gut microbiota. *The European Respiratory Journal*, 50(5), 1–11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00280-2017>
- Laursen, M. F., Zachariassen, G., Bahl, M. I., Bergström, A., Host, A., Michaelsen, K. F. i Licht, T. R. (2015). Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiology*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0477-6>
- Legatzki, A., Rösler, B. i von Mutius, E. (2014). Microbiome Diversity and Asthma and Allergy Risk. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(10), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0466-0>
- Li, Y. N., Huang, F., Liu, L., Qiao, H. M., Li, Y. i Cheng, H. J. (2012). Effect of oral feeding with *Clostridium leptum* on regulatory T-cell responses and allergic airway inflammation in mice. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 109(3), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.06.017>
- Lopez-Siles, M., Khan, T. M., Duncan, S. H., Harmsen, H. J. M., Garcia-Gil, L. J. i Flint, H. J. (2012). Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic *Faecalibacterium prausnitzii* can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(2), 420–428. <https://doi.org/10.1128/AEM.06858-11>
- Ly, N. P., Litonjua, A., Gold, D. R. i Celedón, J. C. (2011). Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(5), 1087–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.015>
- Marchesi, J. R. i Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*, 3(1), 1–3. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>
- Melén, E. i Pershagen, G. (2012). Pathophysiology of asthma: Lessons from genetic research with particular focus on severe asthma. *Journal of Internal Medicine*, 272(2), 108–120. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02555.x>

- Mims, J. W. (2015). Asthma: Definitions and pathophysiology. *International Forum of Allergy and Rhinology*, 5(September), S2–S6. <https://doi.org/10.1002/alr.21609>
- Nembrini, C., Sichelstiel, A., Kisielow, J., Kurrer, M., Kopf, M. i Marsland, B. J. (2011). Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism. *Thorax*, 66(9), 755–763. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.152512>
- Ober, C. i Hoffjan, S. (2006). Asthma genetics 2006: The long and winding road to gene discovery. *Genes and Immunity*, 7(2), 95–100. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364284>
- Oddy, W. H. i Peat, J. K. (2003). Breastfeeding, asthma, and atopic disease: An epidemiological review of the literature. *Journal of Human Lactation*, 19(3), 250–261. <https://doi.org/10.1177/0890334403255516>
- Ogawa, T., Hashikawa, S., Asai, Y., Sakamoto, H., Yasuda, K. i Makimura, Y. (2006). A new synbiotic, *Lactobacillus casei* subsp. *casei* together with dextran, reduces murine and human allergic reaction. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 46(3), 400–409. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00046.x>
- Renz-Polster, H., David, M. R., Buist, A. S., Vollmer, W. M., O'Connor, E. A., Frazier, E. A. i Wall, M. A. (2005). Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clinical and Experimental Allergy*, 35(11), 1466–1472. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A. i Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), 1–22. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Rivas, M. N., Crother, T. R. i Arditì, M. (2016). The microbiome in asthma. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(6), 764–771. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000419>
- Ruokolainen, L., Paalanen, L., Karkman, A., Laatikainen, T., von Hertzen, L., Vlasoff, T., Markelova, O., Masyuk, V., Auvinen, P., Paulin, L., Alenius, H., Fyhrquist, N., Hanski, I., Mäkelä, M. J., Zilber, E., Jousilahti, P., Vartiainen, E. i Hahtela, T. (2017). Significant

disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clinical & Experimental Allergy*, 47(5), 665–674.

<https://doi.org/10.1111/cea.12895>

Salter, S. J., Cox, M. J., Turek, E. M., Calus, S. T., Cookson, W. O., Moffatt, M. F., Turner, P., Parkhill, J., Loman, N. J. i Walker, A. W. (2014). Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biology*, 12(1), 1–12.

<https://doi.org/10.1186/s12915-014-0087-z>

Schaub, B., Liu, J., Höppler, S., Schleich, I., Huehn, J., Olek, S., Wieczorek, G., Illi, S. i von Mutius, E. (2009). Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(4), 774–782.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.01.056>

Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T. i Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 1–17.

<https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>

Slater, M., Rivett, D. W., Williams, L., Martin, M., Harrison, T., Sayers, I., Bruce, K. D. i Shaw, D. (2014). The impact of azithromycin therapy on the airway microbiota in asthma. *Thorax*, 69(7), 673–674.

<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204517>

Stein, M. M., Hrusch, C. L., Gozdz, J., Igartua, C., Pivniouk, V., Murray, S. E., Ledford, J. G., Dos Santos, M. M., Anderson, R. L., Metwali, N., Neilson, J. W., Maier, R. M., Gilbert, J. A., Holbreich, M., Thorne, P. S., Martinez, F. D., Von Mutius, E., Vercelli, D., Ober, C. i Sperling, A. I. (2016). Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *New England Journal of Medicine*, 375(5), 411–421.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508749>

Stewart, E. J. (2012). Growing unculturable bacteria. *Journal of Bacteriology*, 194(16), 4151–4160.

<https://doi.org/10.1128/JB.00345-12>

Stiemsma, L. T. i Turvey, S. E. (2017). Asthma and the microbiome: Defining the critical window in early life. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 13(1), 1–9.

<https://doi.org/10.1186/s13223-016-0173-6>



- Stokholm, J., Blaser, M. J., Thorsen, J., Rasmussen, M. A., Waage, J., Vinding, R. K., Schoos, A. M. M., Kunøe, A., Fink, N. R., Chawes, B. L., Bønnelykke, K., Breyer, A. D., Mortensen, M. S., Al-Soud, W. A., Sørensen, S. J. i Bisgaard, H. (2018). Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature Communications*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>
- Stokholm, J., Thorsen, J., Chawes, B. L., Schjørring, S., Krogfelt, K. A., Bønnelykke, K. i Bisgaard, H. (2016). Cesarean section changes neonatal gut colonization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(3), 881–889. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.028>
- Svenningsen, S. i Nair, P. (2017). Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Frontiers in Medicine*, 4(158), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00158>
- Taylor, S. L., Leong, L. E. X., Choo, J. M., Wesselingh, S., Yang, I. A., Upham, J. W., Reynolds, P. N., Hodge, S., James, A. L., Jenkins, C., Peters, M. J., Baraket, M., Marks, G. B., Gibson, P. G., Simpson, J. L. i Rogers, G. B. (2018). Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.044>
- Teo, S. M., Mok, D., Pham, K., Kusel, M., Serralha, M., Troy, N., Holt, B. J., Hales, B. J., Walker, M. L., Hollams, E., Bochkov, Y. A., Grindle, K., Johnston, S. L., Gern, J. E., Sly, P. D., Holt, P. G., Holt, K. E. i Inouye, M. (2015). The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host and Microbe*, 17(5), 704–715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>
- Thorburn, A. N., McKenzie, C. I., Shen, S., Stanley, D., MacIa, L., Mason, L. J., Roberts, L. K., Wong, C. H. Y., Shim, R., Robert, R., Chevalier, N., Tan, J. K., Marinõ, E., Moore, R. J., Wong, L., McConville, M. J., Tull, D. L., Wood, L. G., Murphy, V. E., ... MacKay, C. R. (2015). Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nature Communications*, 6, 1–13. <https://doi.org/10.1038/ncomms8320>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R. i Gordon, J. I. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature*, 449(7164), 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>

- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E. i Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, *361*, 36–44. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Van De Pol, M. A., Lutter, R., Smids, B. S., Weersink, E. J. M. i Van Der Zee, J. S. (2011). Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *66*(1), 39–47. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02454.x>
- Van Nimwegen, F. A., Penders, J., Stobberingh, E. E., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Kerkhof, M., Reijmerink, N. E., Dompeling, E., Van Den Brandt, P. A., Ferreira, I., Mommers, M. i Thijs, C. (2011). Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *128*(5), 948-955.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>
- van Woerden, H. C., Gregory, C., Brown, R., Marchesi, J. R., Hoogendoorn, B. i Matthews, I. P. (2013). Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: A community based case control study. *BMC Infectious Diseases*, *13*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-69>
- Vasileiou, E., Sheikh, A., Butler, C., El Ferkh, K., Von Wissmann, B., McMenamin, J., Ritchie, L., Schwarze, J., Papadopoulos, N. G., Johnston, S. L., Tian, L. i Simpson, C. R. (2017). Effectiveness of influenza vaccines in Asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, *65*(8), 1388–1395. <https://doi.org/10.1093/cid/cix524>
- Vos, A. P., van Esch, B. C., Stahl, B., M'Rabet, L., Folkerts, G., Nijkamp, F. P. i Garssen, J. (2007). Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *International Immunopharmacology*, *7*(12), 1582–1587. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.07.024>
- Wang, G., Xu, Z., Wang, R., Al-Hijji, M., Salit, J., Strulovici-Barel, Y., Tilley, A. E., Mezey, J. G. i Crystal, R. G. (2012). Genes associated with MUC5AC expression in small airway epithelium of human smokers and non-smokers. *BMC Medical Genomics*, *5*(2), 1–16. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-5-21>
- Wang, Q., Li, F., Liang, B., Liang, Y., Chen, S., Mo, X., Ju, Y., Zhao, H., Jia, H., Spector, T. D., Xie, H. i Guo, R. (2018). A metagenome-wide association study of gut microbiota in asthma

- in UK adults. *BMC Microbiology*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1257-x>
- Weiss, S. T. (2011). Bacterial components plus vitamin D: The ultimate solution to the asthma (autoimmune disease) epidemic? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(5), 1128–1130. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.025>
- Wenzel, S. E., Schwartz, L. B., Langmack, E. L., Halliday, J. L., Trudeau, J. B., Gibbs, R. L. i Chu, H. W. (1999). Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(3), 1001–1008. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>
- Wheeler, J. G., Shema, S. J., Bogle, M. L., Shirrell, M. A., Burks, A. W., Pittler, A. i Helm, R. M. (1997). Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 79(3), 229–233. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63007-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63007-4)
- Williams, N. C., Johnson, M. A., Shaw, D. E., Spendlove, I., Vulevic, J., Sharpe, G. R. i Hunter, K. A. (2016). A prebiotic galactooligosaccharide mixture reduces severity of hyperpnoea-induced bronchoconstriction and markers of airway inflammation. *British Journal of Nutrition*, 116(5), 798–804. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002762>
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, Wu, R., D, G., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., ... Lewis, J. D. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with. *Science*, 334(October), 105–109. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- Zhang, I., Pletcher, S. D., Goldberg, A. N., Barker, B. M. i Cope, E. K. (2017). Fungal microbiota in chronic airway inflammatory disease and emerging relationships with the host immune response. *Frontiers in Microbiology*, 8(DEC), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02477>

## 9. Sažetak

Astma je heterogena, upalna bolest dišnog sustava uzrokovana nizom genetičkih i okolišnih faktora kao što su prehrambene navike, stil života, izloženost patogenima u djetinjstvu te ljudskom mikrobiotom, zajednicom svih mikrobnih organizama u i na ljudskom tijelu. Razvoj metoda sekvenciranja nove generacije je omogućio bržu i jeftiniju analizu mikrobiote nego ikada prije što je u novije vrijeme generiralo veliki interes za otkrivanjem njenog utjecaja na zdravlje. Postoje indikacije o postojanju "kritičnog okvira" u ranom djetinjstvu gdje okolišni uvjeti imaju posebice jak utjecaj na pravilno sazrijevanje imunološkog sustava s mnogim rizičnim faktorima uključujući izostanak dojenja, nisku izloženost patogenima i toksinima, antibiotike, rođenje carskim rezom i specifične infekcije. Najznačajniju ulogu u razvoju astme imaju mikrobiota crijeva i pluća. Uočene su mnoge razlike u bogatstvu i raznolikosti između zdrave i astmatične mikrobiote tih dvaju sustava. Generalizacije o povezanosti nekih većih taksonomskih skupina s mikrobiotom zdravih ljudi ili astmatičara je teško za izreći pošto se čini da je utjecaj na astmu uglavnom ograničen na razini vrste i roda. Najbolje ustanovljeni mehanizam utjecaja mikrobiote na astmu uključuje utjecaj na gensku regulaciju, staničnu signalizaciju i aktivaciju ili inhibiciju određenih grana imunološkog odgovora preko proizvodnje različitih imunomodulatornih metabolita kao što su masne kiseline kratkog lanca. Postoji potencijal za razvojem novih terapeutika i terapijskih metoda koje utječu na sastav mikrobiote administracijom probiotika, prebiotika, simbiotika, makrolidnih antibiotika i fekalnih transplantata. Ipak, za razvoj ovih metoda potrebno je puno temeljitije proučiti utjecaj pojedinih mikrobnih vrsta na astmu te jasnije definirati njihove molekularne mehanizme utjecaja na astmu.

## 10. Summary

Asthma is a heterogeneous, inflammatory disease of the respiratory system caused by a number of genetic and environmental factors such as dietary habits, lifestyle, childhood exposure to pathogens, and the human microbiota, a community of all microbial organisms in and on the human body. The rise of next-generation sequencing methods has enabled faster and cheaper analysis of the microbiota than ever before which has, in recent times, generated great interest in discovering its influence on human health. There are indications on the existence of a “critical window” in early childhood, in which environmental conditions have an especially strong influence on proper maturation of the immune system. There are many environmental risk factors including a lack of breastfeeding, low exposure to pathogens and toxins, antibiotics, cesarian birth and specific infections. The microbiota of the lung and gut have the most significant influence on asthma development. Many differences in the richness and diversity of microbiota between healthy and asthmatic subjects have been observed. Any generalisations linking higher taxonomic ranks with the microbiota of healthy or asthmatic subjects are hard to make as the microbiota’s influence on asthma seems to be mostly determined at the species and genus level. The most established mechanisms by which the microbiota influence asthma include influences on gene regulation, cellular signalization and activation or inhibition of certain branches of the immune response by way of production of various immunomodulatory metabolites such as short chain fatty acids. There is potential for development of new therapeutics and therapeutic methods which affect the composition of the microbiota by administering probiotics, prebiotics, synbiotics, macrolide antibiotics or fecal transplants. Nevertheless, developing these methods will require a more thorough look at the influence of individual microbial species on asthma, and a clearer understanding of their molecular mechanism of influence on asthma.