

Wpływ mikrobiomu na regulację odpowiedzi immunologicznej typu T2 w odniesieniu do rozwoju alergii i astmy

The effect of human microbiome on the regulation of T2-type immune response in relation to the development of allergies and asthma

ADRIAN GAJEWSKI, ROBERT SZEWCZYK, MAREK L. KOWALSKI, MACIEJ CHAŁUBIŃSKI

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Praca przygotowana w ramach aktywności Sekcji PTA: „Mikrobiom, infekcje a alergia”

Streszczenie

Zastosowanie nowoczesnych narzędzi badawczych w identyfikacji drobnoustrojów, w tym sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next generation sequencing), umożliwiło analizę złożonych zależności ukazujących potencjalne znaczenie mikrobiomu przewodu pokarmowego, skóry i układu oddechowego w rozwoju zapalenia alergicznego i chorób alergicznych. Celem niniejszej pracy jest przegląd najnowszych informacji, dotyczących wpływu mikrobioty na regulację odpowiedzi immunologicznej, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów T2-zależnych w odniesieniu do rozwoju chorób alergicznych i astmy.

Słowa kluczowe: mikrobiom, alergia, odpowiedź immunologiczna typu T2, astma

Summary

The use of novel research tools in microbial identification, including next generation sequencing, has enabled the analysis of complex relationships showing the potential importance of the gastrointestinal, skin and respiratory microbiome in the development of allergic inflammation and allergic diseases. The purpose of this work is to review the latest information on the effect of microbiota on the regulation of the immune response with particular emphasis on T2-dependent mechanisms in relation to the development of allergic diseases and asthma.

Keywords: microbiome, allergy, Type-2 immune response, asthma

© *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25 (2): 55-58

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. n. med. Maciej Chałubiński

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. 42 675 73 09.

Wykaz skrótów:

FOXP3 - forkheadbox P3

IgE – Immunoglobulina E

IL-4 – Interleukina-4

ILC3 – innatelymphoidcells 3, wrodzone komórki limfoidalne 3

Komórki T2 – komórki T helper

TLR – Toll-like receptors

Treg – komórki T regulatorowe

Mikrobiom, czyli fizjologiczna mikroflora organizmu człowieka, stanowi zasadniczy element dla prawidłowego kształtowania i funkcjonowania układu odpornościowego przez całe życie człowieka. W jego skład, zależny od m.in. rodzaju porodu, sposobu karmienia noworodka i niemowlęcia, diety w ciągu całego życia, różnorodności biologicznej w domu i w otaczającym środowisku, wchodzi mikroorganizmy obejmujące bakterie, grzyby i wirusy, włącznie z bakteriofagami. Liczba drobnoustrojów zasiedlających organizm może przewyższać liczbę komórek budujących ciało człowieka [1]. Bytując w jelitach, na skórze i w dro-

gach oddechowych, mikroorganizmy te oddziałują między sobą; tworzą też sieć skomplikowanych interakcji z komórkami i tkankami gospodarza [2, 3].

Zmiany w otoczeniu, poród drogą cięcia cesarskiego, antybiotykoterapia czy niewłaściwe odżywianie mogą przyczynić się do stanu dysbiozy, polegającej na nieprawidłowościach jakościowych i ilościowych w składzie mikrobiomu, i jego metabolicznej aktywności, prowadzących do zaburzeń w relacjach z organizmem gospodarza i mogących mieć negatywny wpływ na stan homeostazy immunologicznej [3, 4]. Co więcej, niska różnorodność mikrobioty,

a czasem brak obecności określonych gatunków bakterii, szczególnie na wczesnym etapie rozwoju układu odpornościowego u dzieci, może w życiu dorosłym negatywnie wpływać na odpornościowe mechanizmy regulacyjne i niewłaściwie kształtować status tolerancji immunologicznej, prowadząc w konsekwencji do rozwoju chorób przewlekłych o podłożu zapalnym, w tym alergii i astmy oskrzelowej, we współczesnych populacjach, szczególnie zamieszkujących kraje wysoko rozwinięte [5, 6, 7].

Celem niniejszej pracy jest przegląd najnowszych informacji dotyczących wpływu mikrobioty na regulację odpowiedzi immunologicznej ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów T2-zależnych w odniesieniu do rozwoju chorób alergicznych i astmy.

Związek dysbiozy układu pokarmowego z rozwojem astmy i chorób alergicznych

Mikrobiota jelitowa dorosłych Europejczyków skolonizowana jest głównie przez bakterie z rodzaju *Bacteroidetes* oraz należące do typu *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Verrucomicrobia*. W żołądku, dwunastnicy i jelicie cienkim dominują bakterie tlenowe, w tym z rodzaju *Streptococcus*, *Lactobacillus* i rodziny *Enterobacteriaceae*, natomiast w okrężnicy bytują beztlenowce z rodzaju *Bacteroides*, oraz rodziny *Bifidobacterium*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae* [4]. Modyfikuje ona status immunologiczny nie tylko w tkankach układu pokarmowego, ale również w odległych anatomicznie narządach, takich jak płuca. Zaobserwowano, że stosowanie zróżnicowanej diety oraz przebywanie w środowisku bogatym w drobnoustroje we wczesnym okresie życia może przełożyć się na mniejsze ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej u dzieci [8]. Z drugiej strony dysbioza mikroflory jelitowej obecna na wczesnym etapie życia może wiązać się z większym zagrożeniem rozwoju astmy w przyszłości [9, 10]. U dzieci, u których w wieku szkolnym rozwinęła się astma, odnotowano bowiem mniejszą różnorodność mikrobiomu jelitowego w 1 mż. w porównaniu z dziećmi nie chorującymi na astmę [11]. W innym badaniu dysbioza zaobserwowana w 3 mż. zwiększała ryzyko rozwoju astmy, alergii i „wheezingu” w wieku przedszkolnym [12, 13]. Większe ryzyko uczulenia na alergeny wziewne i rozwoju astmy w późniejszym wieku odnotowano również w grupie noworodków o mniejszej liczebności *Bifidobacteria*, *Akkermansia* i *Faecalibacterium* oraz wyższej liczebności grzybów *Candida* i *Rhodotorula* [14].

Prawidłowy mikrobom dróg pokarmowych odgrywa kluczową rolę w nabywaniu tolerancji immunologicznej na alergeny pokarmowe. Wyniki obserwacji wskazują, że dysbioza może prowadzić do rozwoju uczulenia na te alergeny oraz pojawienia się wyprysku atopowego [15]. U dzieci uczulonych na białko jaja kurzego zaobserwowano bowiem znaczne różnice w składzie mikrobiomu jelitowego we wczesnym okresie życia w porównaniu z dziećmi, u których nie stwierdzono choroby [16]. U niemowląt, u których doszło do rozwoju wyprysku atopowego, odnotowano mniejszą różnorodność drobnoustrojów rodzaju *Bacteroidetes* w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Zaś obecność bakterii rodzaju *Clostridium* należących do typu *Firmicutes* w składzie mikroorganizmów jelitowych zaobserwowana w 3–6 mż. mogła wiązać się z ustąpieniem alergii na mleko w wieku 8 lat [17].

Drobnoustroje komensalne dróg oddechowych

Drobnoustroje komensalne kolonizują również błonę śluzową układu oddechowego [18]. Można je znaleźć w większej liczbie w górnych drogach oddechowych: jamie nosowej, jamie ustnej i nosogardzieli, zaś w mniejszej w tchawicy i płucach. Tutaj dominują mikroorganizmy takie jak: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Acidobacteria* i *Actinobacteria*[4]. Zaobserwowano, że bardziej zróżnicowany skład mikrobiomu błony śluzowej nosa u dzieci mieszkających w środowisku wiejskim, któremu sprzyja większe bogactwo mikroorganizmów, odnotowany w próbkach kurzu domowego, przekłada się na mniejsze ryzyko zachorowania na astmę [7]. Uważa się, że źródłem drobnoustrojów i składników mikroorganizmów, np. endotoksyn, obecnych w otoczeniu są cząstki wdychanego pyłu, które po skolonizowaniu błony śluzowej dróg oddechowych wpływają na podatność na rozwój astmy poprzez bezpośrednią regulację wrodzonych i nabytych mechanizmów immunologicznych [19]. Wykazano, że duża różnorodność mikrobiologiczna dróg oddechowych obserwowana we wczesnym dzieciństwie może zmniejszać ryzyko uczulenia na alergeny roztoczy kurzu domowego [20].

Wyniki innego badania przeprowadzonego na dwóch kulturowo odrębnych, ale jednorodnych genetycznie, populacjach, wykazują, że znaczenie dla właściwego kształtowania mikrobiomu może mieć nie tylko wiejskie otoczenie, ale również stopień jego rozwoju i industrializacji. Otóż dzieci Amiszów wychowanych w tradycyjnych gospodarstwach rolnych mają niską częstość występowania astmy i atopii, podczas gdy dzieci Hutterytów pochodzących z wysoko uprzemysłowionych gospodarstw charakteryzuje większa częstość występowania astmy i atopii[21]. Gospodarstwa te różnią się składem drobnoustrojów i zawartością endotoksyn w pyłach z otoczenia mieszkalnego, mogących u dzieci Amiszów przekładać się na silniejszy wpływ na wrodzone mechanizmy odpornościowe, związany m.in. z oddziaływaniem na systemem receptorów TLR.

Regulacja odpowiedzi immunologicznej typu T2 przez mikrobom

Drobnoustroje komensalne kolonizujące jelito, skórę i drogi oddechowe oddziałują na odpowiedź immunologiczną typu T2 poprzez wpływ na liczne mechanizmy odpornościowe [15]. U myszy tzw. *germ-free*, czyli pozbawionych od urodzenia możliwości kolonizacji przez drobnoustroje pochodzące z naturalnego otoczenia, obserwuje się silniejszą skłonność do produkcji IL-4, większą liczbę bazofili we krwi obwodowej oraz wyższy poziom przeciwciał klasy IgE w surowicy. Status ten przekłada się na większą podatność zwierząt na rozwój nieprawidłowości o charakterze alergicznym [22]. Wydaje się, że zaburzenie kolonizacji mające miejsce we wczesnym okresie życia może być bardziej znamienne w skutkach, niż jej zmiana w życiu dorosłym. Bowiem u myszy, u których zastosowano wankomycynę w okresie pourodzeniowym, stwierdzono nieprawidłowości w składzie mikrobiomu, którym towarzyszył wyższy poziom przeciwciał IgE, większe nacieki eozynofili w utkaniu płucnym i silniejszą nadreaktywność dróg oddechowych po prowokacji owoalbuminą. W grupie myszy dorosłych podobnie poddanych działaniu wankomycyny tak silnego zjawiska nie zaobserwowano [23]. W innym badaniu odnotowano u młodych myszy większą eozynofilię

w drogach oddechowych i uwalnianie cytokin typu 2 oraz silniejszą nadreaktywność dróg oddechowych po ekspozycji na alergeny roztoczy kurzu domowego w porównaniu do myszy dorosłych [14]. Wydaje się, że efekt ochronny u zwierząt dorosłych może wiązać się z kolonizacją płuc bakteriami rodzaju *Bacteroides*.

Ochronne działanie mikrobiomu wobec rozwoju zaburzeń o charakterze alergicznym może zależeć od jego wpływu na tolerancję immunologiczną oraz od kontroli przepuszczalności nabłonka pokarmowego i oddechowego. W badaniu cytowanym powyżej mikroflora w drogach oddechowych wiązała się z obecnością komórek T regulatorowych (Treg) odpowiedzialnych za indukcję tolerancji [14]. W innym badaniu wykazano, że uzupełnienie flory jelitowej bakteriami z rodzaju *Clostridium* u myszy „germ-free” lub poddawanych ekspozycji na wankomycynę zmniejszało w modelu alergii pokarmowej produkcję przeciwciał klasy IgE oraz IgG1 swoistych wobec alergenów orzechów. Działanie ochronne *Clostridium* związane było z generowaniem i aktywacją komórek Treg i pojawieniem się IgA oraz wzmożonym uwalnianiem IL-22 przez komórki ILC3 prowadzącym do wzmocnienia nabłonkowej bariery jelitowej i zmniejszenia przepuszczalności dla alergenów pokarmowych [24].

Co więcej, drobnoustroje komensalne z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Clostridium*, mają zdolność do zwiększania liczby komórek Treg poprzez indukcję procesów metabolicznych w komórkach dendrytycznych sprzyjających ich rozwojowi, obejmujących metabolizm witaminy A i tryptofanu [4]. Wykazano, że mikroflora jelitowa o obniżonej zawartości bakterii *Bifidobacterium*, *Akkermansia* i *Faecalibacterium* u noworodków, u których w doszło do rozwoju alergii, obfitowała w prozapalne metabolity, zmniejszające odsetek komórek Treg i zwiększające odsetek komórek Th2 [14]. Wykazano też, że spożywanie bakterii probiotycznych *Bifidobacterium longum* 35624 przez zdrowych ochotników może zwiększać liczbę komórek Treg we krwi obwodowej [25].

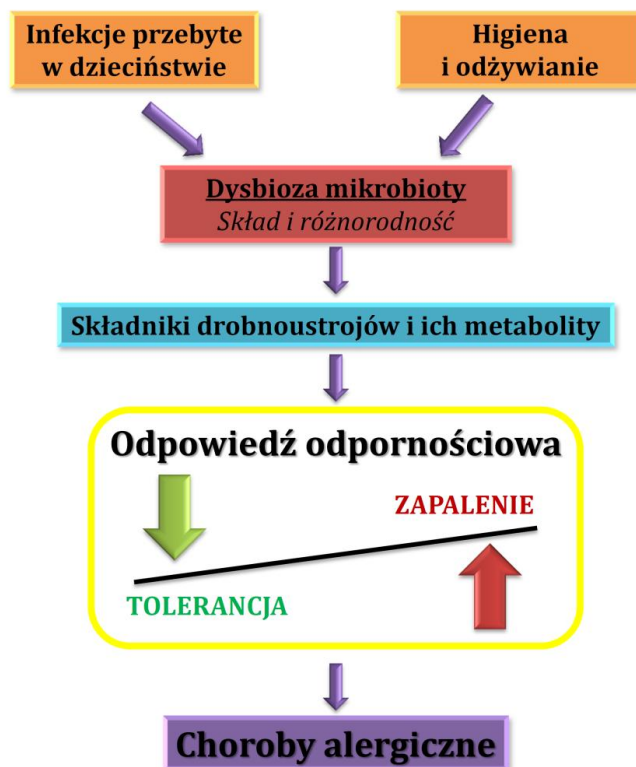
Uważa się, że w okresie życia płodowego i tuż po urodzeniu dominuje w układzie odpornościowym profil odpowiedzi immunologicznej typu T2, który - jeśli się utrzymuje zbyt długo po narodzinach - może stać się podłożem rozwoju zaburzeń o charakterze atopowym. Prawdopodobne jest, że już w czasie życia płodowego dochodzi do oddziaływania matczynego mikrobiomu w postaci materiału genetycznego, konstytutywnych struktur czy metabolitów drobnoustrojów obecnych we krwi matki na rozwijający się płód, mogących wpływać na układ odpornościowy dziecka [26]. W ludzkim łożysku zaobserwowano bowiem obecność DNA *Bifidobacterium* i bakterii mlekowych [27]. Według niektórych badań spożycie przez matkę składników pokarmowych zawierających probiotyki prowadzi do zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób alergicznych u dzieci, mogącego zależeć od szeroko pojętych zmian epigenetycznych wywieranych przez mikroobom matki. Wykazano bowiem, że przebywanie ciężarnych matek w środowisku *Acinetobacter lwoffii* wiązało się z demetylacją DNA genu dla FOXP3 i metylacją genów związanych z komórkami Th2 i IL-13 [27]. Co ciekawe, poddanie działaniu ciężarnych myszy na *Acinetobacter lwoffii* zmniejszyło reakcję nadwrażliwości dróg oddechowych u potomstwa. Region promotora IFN- γ w komórkach Th potomstwa charakteryzował wysoki poziom acetylacji histonu-4, związany ze wzmocnioną

transkrypcją, podczas gdy region promotora genu dla IL-4 wykazywał niższe poziomy acetylacji histonu-4.

Choć komórki Treg wydają się mieć kluczowe znaczenie dla kontroli odpowiedzi immunologicznej typu 2, należy zaznaczyć, że jej kontrola mikrobiologiczna zachodzi również poprzez wpływ na komórki nabłonka układu pokarmowego, komórki dendrytyczne czy wrodzone komórki limfoidalne (ILC) [15]. Opisanie zależności między tymi komórkami a mikrobiomem wymaga dalszych badań.

Wpływ metabolitów mikrobiomu na odpowiedź immunologiczną typu T2

Kontrola procesów immunoregulacyjnych, w tym mechanizmów immunologicznych T2-zależnych, może odbywać się nie tylko przez oddziaływanie konstytutywnych struktur mikrobiomu, takich jak np. endotoksyny, ale również poprzez metabolity produkowane z niestrawionego błonnika przez drobnoustroje kolonizujące błonę śluzową układu pokarmowego, np. krótkołańcuchowe nienasycone kwasy tłuszczowe (np. octan, propionian i maślan) [28-30]. U myszy dieta o niskiej zawartości błonnika przed uczuleniem ekstraktem z roztoczy kurzu domowego promowała dominację bakterii z rodziny *Erysipelotrichaceae*, czemu towarzyszyła silniejsza odpowiedź immunologiczna typu T2 w płucach, zwiększona obecność śluzu w świetle oskrzeli i przerost komórek kubkowych w nabłonku oddechowym po późniejszej ekspozycji na ten alergen. Zaś dieta o wysokiej zawartości błonnika warunkowała obecność drobnoustrojów z rodziny *Bacteroidaceae* i *Bifidobacteriaceae*, którym towarzyszył wyższy poziom krążących krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i słabsza odpowiedź T2-zależna na alergen. Co więcej, zahamowanie aktywno-



Ryc. 1. Związek dysbiozy z rozwojem chorób alergicznych – schemat. (na podst. Pascal M i wsp. Microbiome and Allergic Diseases Front Immunol. 2018; 9: 1584)

ści komórek Th2 i odpowiedzi immunologicznej typu T2 zaobserwowano też jako skutek podawania samych pro-pionianów [31].

W innym zwierzęcym modelu astmy spożycie błonnika wiązało się ze zwiększoną liczebnością *Actinobacteria*, a zmniejszoną *Firmicutes* i *Proteobacteria* w kale i również zapobiegło rozwojowi objawów w odpowiedzi na ekspozycję na alergen, czemu towarzyszyły: niższe stężenie cytokin typu T2, mniejsza liczba eozynofiliów w drogach oddechowych, niższy poziom alergenowo-swoistych przeciwciał IgE w surowicy oraz mniejsza metaplasja komórek kubkowych nabłonka oddechowego [32]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe także mogą regulować aktywność komórek T i komórek dendrytycznych poprzez hamowanie deacetylazy histonowej wpływającej na zmiany epigene-

tyczne w obszarach promotorowych różnych genów aktywowanych podczas odpowiedzi T2-zależnej [29].

Podsumowanie

Zastosowanie nowoczesnych narzędzi badawczych w identyfikacji drobnoustrojów, w tym sekwencjonowanie nowej generacji (*ang. next generation sequencing*), umożliwiło analizę złożonych zależności ukazujących potencjalne znaczenie mikrobiomu przewodu pokarmowego, skóry i układu oddechowego w rozwoju zapalenia alergicznego i chorób alergicznych. Ustalenie roli mikrobiomu w regulacji odpowiedzi T2-zależnych w odniesieniu do rozwoju chorób alergicznych i astmy wymaga kolejnych badań.

Piśmiennictwo

- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016; 14:e1002533.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449:804-10.
- Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol* 2015; 159:122-7.
- Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract* 2018; 4:1.
- Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Correia S, et al. Mode of Delivery and Asthma at School Age in 9 European Birth Cohorts. *Am J Epidemiol* 2017; 185:465-73.
- Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, Yadava K, Sherburn R, McCoy KD, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med* 2014; 20:642-7.
- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; 364:701-9.
- Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1056-64.
- van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:948-55 e1-3.
- Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:137-45.
- Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63:559-66.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7:307ra152.
- Chua HH, Chou HC, Tung YL, Chiang BL, Liao CC, Liu HH, et al. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of Ruminococcus gnavus Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology* 2018; 154:154-67.
- Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016; 22:1187-91.
- McCoy KD, Ignacio A, Geuking MB. Microbiota and Type 2 immune responses. *Curr Opin Immunol* 2018; 54:20-7.
- Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy* 2018; 73:1515-24.
- Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1122-30.
- Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio* 2015; 6:e00037.
- Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, Gras D, Deswarte K, Ege MJ, et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015; 349:1106-10.
- Chiu CY, Chan YL, Tsai YS, Chen SA, Wang CJ, Chen KF, et al. Airway Microbial Diversity is Inversely Associated with Mite-Sensitized Rhinitis and Asthma in Early Childhood. *Sci Rep* 2017; 7:1820.
- Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med* 2016; 375:411-21.
- Herbst T, Sichelstiel A, Schar C, Yadava K, Burki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:198-205.
- Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012; 13:440-7.
- Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:13145-50.
- Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes* 2013; 4:325-39.
- Smolinska S, Groeger D, O'Mahony L. Biology of the Microbiome 1: Interactions with the Host Immune Response. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 46:19-35.
- Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res* 2015; 77:189-95.
- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504:446-50.
- Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341:569-73.
- Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504:451-5.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20:159-66.
- Zhang Z, Shi L, Pang W, Liu W, Li J, Wang H, et al. Dietary Fiber Intake Regulates Intestinal Microflora and Inhibits Ovalbumin-Induced Allergic Airway Inflammation in a Mouse Model. *PLoS One* 2016; 11:e0147778.