Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

# Střevní mikrobiom člověka: Vznik, ontogenetický vývoj, diverzita a možnosti využití v antropologii

## Human gut microbiome: Its origin, ontogenetic development, diversity and its use in anthropology

Barbora Dvořáková

Vedoucí práce: RNDr. Pavlína Daňková, Ph.D.

Konzultant: RNDr. Irena Lichá, CSc.

Květen 2019

Odevzdáním této bakalářské práce na téma Střevní mikrobiom člověka: Vznik, ontogenetický vývoj, diverzita a možnosti využití v antropologii potvrzuji, že jsem ji vypracovala pod vedením RNDr. Pavlíny Daňkové, Ph.D. samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále potvrzuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 8.5. 2019

……

Barbora Dvořáková

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat školitelce své bakalářské práce RNDr. Pavlíně Daňové, Ph.D. za věnovaný čas, ochotu, cenné rady a zkušenosti, o které se se mnou podělila během naší spolupráce. Dále bych chtěla poděkovat paní RNDr. Ireně Liché, CSc. za ochotu a vstřícnost při pomoci s nomenklaturou bakterií.

**ABSTRAKT**
Střevní mikrobiom člověka je široký pojem zahrnující v sobě veškerý mikroorganismální život osidlující lidské střevo. Bakterie nacházející se v lidském střevě reprezentují největší část lidského mikrobiomu, tvoří značné procento buněčné výbavy člověka a jejich genomy představují významnou součást lidského genomu. Střevní mikrobiom má zásadní vliv na zdraví člověka a mění se během života např. v závislosti na změně stravy a užívání léčiv. Předkládaná práce se zabývá původem a vývojem střevního mikrobiomu, faktory, které působí na jeho utváření a diverzitu, a možnostmi jeho využití v antropologii.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** střevní mikrobiom člověka, diverzita střevního mikrobiomu, ontogenetický vývoj, antropologie

**ABSTRACT**
Human gut microbiome is a broad term encompassing all microorganismal life inhabiting the human gut. The bacteria living in the human gut represents the largest group of the human microbiome, make up the significant percentage of the human cellular composition and their genomes comprise a big part of the human genome. Gut microbiome has a significant role in human health and changes throughout the human life in reaction e.g. to change of diet and medical drug usage. This work pursues the acquisition and development of gut microbiome, the factors influencing its formation and diversity, and its use in anthropology.

**KEYWORDS:** human gut microbiome, diversity of gut microbiome, ontogenesis, anthropology

# OBSAH

**ÚVOD** ..... **1**

**1 LIDSKÝ MIKROBIOM** ..... **2**
**1.1 Střevní mikrobiom** ..... **2**
**1.2 Další mikrobiomy lidského těla** ..... **2**
1.2.1 Mikrobiom kůže ..... 3
1.2.2 Vaginální mikrobiom ..... 3
1.2.3 Orální mikrobiom ..... 4

**2 VÝVOJ STŘEVNÍHO MIKROBIOMU** ..... **6**
**2.1 Prenatální kolonizace** ..... **6**
**2.2 Postnatální vývoj střevního mikrobiomu** ..... **7**
2.2.1 Způsob porodu ..... 7
2.2.2 Vliv výživy na vývoj střevního mikrobiomu dítěte ..... 8
2.2.3 Užívání antibiotik ..... 10
2.2.4 Environmentální faktory ovlivňující vývoj střevního mikrobiomu kojenců ..... 11
**2.3 Senescence** ..... **11**

**3 DIVERZITA VE STŘEVNÍM MIKROBIOMU** ..... **12**
**3.1 Vliv genetiky hostitele na střevní mikrobiom** ..... **12**
**3.2 Životní styl a subsistenční strategie** ..... **13**
3.2.1 Lovci-sběrači ..... 13
3.2.2 Tradiční zemědělství a rybolov ..... 15
3.2.3 Západní průmyslová společnost ..... 16
**3.3 Probiotika a prebiotika** ..... **17**
**3.4 Geografie** ..... **17**

**4 VYUŽITÍ STUDIA STŘEVNÍHO MIKROBIOMU ČLOVĚKA V ANTROPOLOGII** ..... **19**
**4.1 Využití v medicínské antropologii** ..... **19**
**4.2 Využití v antropologii jídla** ..... **20**
**4.3 Evoluce člověka** ..... **20**
4.3.1 Migrační vlny ..... 21
4.3.2 Využití v archeologii ..... 21
**4.4 Využití ve forenzních vědách** ..... **22**

**5 ZÁVĚR** ..... **23**

**6 SEZNAM ZDROJŮ** ..... **24**

# Úvod

Člověk začíná být v posledních desetiletích viděn jako „supraorganismus“ skládající se z lidských somatických a zárodečných buněk a také z velkého množství buněk mikrobiálních, které co do počtu v těle převyšují lidské buňky přibližně desetkrát. Lidský mikrobiom je kolektivní označení genomů všech mikroorganismů nacházejících se na lidském těle a také v něm a obsahuje asi stonásobek lidské genetické informace. Navzájem identických, z hlediska vlastního hostitelského genomu, je 99,9 procent jednotlivých lidí a 80-90 procent jednotlivých lidí se liší mikrobiomem. Největší počet těchto „cizích“ buněk je koncentrován v lidském střevě. Střevní mikrobiom člověka je často označován za opomíjený orgán, vzhledem ke své funkci a důležitosti v životě člověka. Složení střevního mikrobiomu se mění během celého života v závislosti na změně životního stylu, stravy a zdraví člověka. Tato práce vznikla za účelem pochopení vzniku a vývoje střevního mikrobiomu, seznámení se s faktory ovlivňujícími jeho složení a diverzitu a soustředí se na využití jeho studia v antropocentrických oborech.

# 1 Lidský mikrobiom

Člověk, jakožto organismus, je složen z lidských a mikrobiálních komponent. Počet mikroorganismů žijících v lidském těle, a také na něm, převyšuje počet lidských somatických a zárodečných buněk odhadem asi desetkrát (Turnbaugh et al., 2007). Termín lidský mikrobiom se konkrétně týká kolektivních genomů mikroorganismů osidlujících lidské tělo (Prescott, 2017; Willey et al., 2013). Pojmy mikrobiota a mikroflóra jsou synonymy pro termín mikrobiom, avšak týkají se pouze ekologického společenství symbiotických, mutualistických a patogenních mikroorganismů osidlující lidské tělo bez zohlednění jejich kolektivních genomů (The NIH HMP Working Group et al., 2009). Lidský mikrobiom sestává z genomů 10-100 bilionů symbiotických mikrobiálních buněk (Gill et al., 2006; Turnbaugh et al., 2007; Ursell et al., 2012). Mikrobiota lidského těla je soubor mikroorganismů nacházejících se nejen na lidských tkáních, jako je například kůže, plíce, ústní sliznice, mléčné žlázy, vaginální sliznice a gastrointestinální trakt, ale také v tělních tekutinách jako jsou sliny a mateřské mléko. Mezi tyto mikroorganismy patří bakterie, archea, houby, protista a viry. Největší část lidského mikrobiomu tvoří bakterie vyskytující se v lidském střevě (Savage, 1977; Willey et al., 2013).

## 1.1 Střevní mikrobiom

Lidská gastrointestinální mikrobiota je komplexní ekosystém přibližně 300-500 bakteriálních druhů, které obsahují téměř 2 miliony genů, tvořících střevní mikrobiom (Guarner F & Malagelada JR, 2003; Quigley, Eamonn, & Quigley, 2013; Simon & Gorbach, 1984). Počet bakterií kolonizujících střevo je přibližně 10krát vyšší než je počet všech buněk v lidském těle a kolektivní bakteriální genom je mnohem větší než lidský (Quigley et al., 2013). Lidská střevní mikrobiota je nezbytným „orgánem“ pro poskytování výživy, regulaci vývoje střevního epitelu a instruování vrozené imunity (Eckburg et al., 2005). Kritická funkce komensální mikrobioty zahrnuje ochranu epiteliálních buněk před poškozením (Rakoff-Nahoum et al., 2004), regulaci ukládání tuků v hostiteli (Bäckhed et al., 2004) a stimulaci střevní angiogeneze (Stappenbeck et al., 2002). Mikrobiom střeva je ústředním tématem této práce, avšak před bližším seznámením se s ním, budou nejdříve stručně představeny další významné mikrobiomy lidského těla.

## 1.2 Další mikrobiomy lidského těla

S primárním osídlením a ontogenezí střevního mikrobiomu dítěte jsou blízce spjaty i některé další významné mikrobiomy matky a jiných jedinců, se kterými přijde dítě do styku (Ferretti et al., 2018). Na osídlení střevní mikroflóry mikroorganismy se podílí vaginální mikrobiom matky při průchodu dítěte porodními cestami (Ferretti et al., 2018; Hill et al., 2017; Madan et al., 2016; Mueller et al., 2015), kdy při tomto procesu dochází ke styku také se střevním mikrobiomem matky, v podobě fekálií (Ferretti et al., 2018; Frese and Mills, 2015; Mueller et al., 2015). Dále se na formování střevního mikrobiomu dítěte podílí orální mikrobiom a také mikrobiom kůže matky prostřednictvím každodenních interakcí,

především kojením, a také kožní mikrobiom dalších osob, které jsou v blízkém kontaktu s dítětem (Ferretti et al., 2018; Frese and Mills, 2015; Mueller et al., 2015). Během porodu císařským řezem se dále na osídlení střeva novorozeněte hojně podílí mikrobiom kůže matky (Ferretti et al., 2018; Frese and Mills, 2015; Hill et al., 2017; Mueller et al., 2015).

### 1.2.1 Mikrobiom kůže

Kůže je největší lidský orgán tvořící množství záhybů a tím rozlišné habitaty vhodné pro kolonizaci velkého počtu druhů mikroorganismů, ze kterých většina je nezávadná, ba i prospěšná svému hostiteli (Grice and Segre, 2011; Hannigan et al., 2015). Kolonizace pokožky mikroorganismy je značně ovlivněna velkou variabilitou povrchu, topografickým umístěním, endogenními vlivy hostitele a exogenními faktory okolního prostředí. Kůže je první fyzickou bariérou mezi tělem a vnějším prostředím a první obrannou linií imunitního systému. Imunitní systém do značné míry ovlivňuje diverzitu kožního mikrobiomu a sám je jím ovlivněn (Grice and Segre, 2011; Hannigan and Grice, 2013).

Složení normálního kožního mikrobiomu je velmi komplexní, podle výsledků analýz se jedná o několik rodů kožních bakterií, jejichž zastoupení závisí na místě výskytu na těle (Fierer et al., 2008; Findley et al., 2013; Gao Z, Tseng C, Pei Z, 2007; Grice et al., 2009; Grice and Segre, 2011). Celkově je povrch kůže chladnější než vnitřek lidského těla, je lehce kyselý a šupinky kůže jsou neustále odlupovány (Fuchs and Raghavan, 2002). Tyto atributy nepochybně selektují mikrobiotu adaptovanou na tyto podmínky. Dále diverzitu mikrobiomu ovlivňuje geografie kůže zahrnující mazové lokality (obličej a záda), kde převládají rody *Propionibacterium* a *Staphylococcus*, vlhké oblasti (kůže mezi prsty na rukou i nohou a podpaží) s nejpočetnějším zastoupením rodu *Corynebacterium* a s výskytem rodu *Staphylococcus*, suché oblasti (předloktí a hýždě), kde jsou smíšené populace třídy *β-Proteobacteria* a řádu *Flavobacteriales*. Na osídlení kůže mají dále vliv další faktory, jako je různá hustota vlasových folikulů, kožních záhybů a tloušťka kůže (Grice et al., 2009; Hannigan et al., 2015; Hannigan and Grice, 2013). Typ kožního mikroprostředí je důležitým faktorem pro složení lokální mikrobioty (Costello et al., 2009; Grice et al., 2009).

### 1.2.2 Vaginální mikrobiom

Vaginální mikrobiom je souhrnné označení společenstva mikroorganismů kolonizujících ženskou vagínu. Množství a typ určitého druhu bakterií, přítomných v pochvě, má významný vliv na celkové zdraví ženy (D'Ippolito et al., 2018). U většiny zdravých žen v reprodukčním období převažují vaginální bakterie jednoho nebo více z následujících druhů rodu *Lactobacillus*: *L. crispatus, L. iners* a *L. gasseri.* Avšak u jiných, zdánlivě zdravých žen mohou být laktobacily v nedostatečném množství, nebo mohou úplně chybět. V takovém případě jsou nahrazené jinými bakteriemi produkujícími kyselinu mléčnou: rody *Atopobium, Megasphaera* a/nebo rodem *Leptotrichia.*

Zdá se, že poševní mikrobiota hraje zásadní roli v prevenci řady urogenitálních onemocnění, jako je bakteriální vaginóza (Cherpes et al., 2003), kvasinkové infekce, sexuálně přenosné infekce (Watts et al., 2005) a infekce močových cest (Gupta et al., 1998). Dále může ovlivnit infekci HIV (Lai et al., 2009; Taha et al., 1998). Infekce a změna složení vaginální mikrobioty je spojována se zvýšeným rizikem předčasného porodu (Freitas et al., 2018; Hyman et al., 2014; Manuck, 2017).

Tato schopnost je přisuzována bakteriím produkujícím kyselinu mléčnou, zejména rodu *Lactobacillus*. Druhy rodu *Lactobacillus* hrají podle všeho klíčovou roli v ochraně hostitele snižováním pH prostředí prostřednictvím produkce kyseliny mléčné (Boskey et al., 2001, 1999; Graver and Wade, 2011; Rosenstein and McLean, 2000), různých bakteriostatických a bakteriocidních sloučenin, nebo prostřednictvím konkurenčního vyloučení (Kaewsrichan et al., 2006; Klebanoff et al., 1991; Piyawan Voravuthikunchai et al., 2006). Složení poševní mikrobioty se během života mění, má na ní vliv věk (Drell et al., 2013), menstruační cyklus (Chaban et al., 2014), etnická příslušnost (Borgdorff et al., 2017; Fettweis et al., 2014; Husain et al., 2014), sexuální aktivita (Noyes et al., 2018) a těhotenství (Husain et al., 2014; MacIntyre et al., 2015).

### 1.2.3 Orální mikrobiom

Prostředí ústní dutiny dovoluje růst asi 700 charakteristickým druhům mikroorganismů, které se zde vyskytují a přispívají k jejímu zdraví a fyziologickému statutu. Nejčastějšími rody mikroorganismů v ústech jsou rody *Streptococcus*, *Porphyromonas, Actinomyces, Veillonella, Fusobacterium, Staphylococcus, Lactobacterium, Treponema, Neisseria, Haemophilus* a *Eubacterium.* Dutina ústní poskytuje mikroorganismům zdroj vody a živin a stejně tak ideální teplotu (Willey et al., 2013). Rezidentní mikrobi ústní dutiny adherují k zubům a dásním a díky tomu odolávají mechanickému spláchnutí z úst do žaludku, kde by, mikroorganismy citlivé na nízké pH, byly zničeny kyselinou chlorovodíkovou (Willey et al., 2013). Bakterie přilínají k měkkým i tvrdým tkáním v podobě biofilmů (tvořících zubní plak), komplexních kolonií mikroorganismů (Flemmig and Beikler, 2011), které jim umožňují přežívat v prostředí dutiny ústní a zároveň je chrání před vlivy prostředí a antimikrobiálními činidly (Jenkinson and Lamont, 2005; Kumar, 2013; Marsh, 2006, 2004; Socransky and Haffajee, 2002). Jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících přežití bakterií v biofilmu jsou sliny. Sliny hrají klíčovou roli v homeostáze biofilmu, jelikož umožňují rekolonizaci bakterií, důležitou pro formování a kontrolu růstu (Ten Cate, 2006). Bakteriální kolonizace ústní dutiny do jisté míry zaručuje obranu před patogenními druhy. Zubní plak může buď zachytit patogenní mikroorganismy nacházející se v ústech a zabránit jejich množení, nebo jim poskytnout útočiště a skrýt je před tokem slin a imunitním systémem hostitele (Avila et al., 2009).

Mezi zubním plakem a vrozenou imunitou existuje určitá dynamická rovnováha hrající klíčovou roli ve zdraví jedince (Zarco et al., 2012). Tato rovnováha může být lehce narušena změnou zdravotního stavu jedince, změnou prostředí v dutině nebo nedostatkem živin pro bakterie a může tak vést ke změně

z mutualistického k parazitickému vztahu mezi mikroorganismy a hostitelem, což má za následek větší náchylnost hostitele k orálnímu a systémovému onemocnění (Kumar, 2013). Povrchové receptory na buňkách sliznice, rozpoznávající povrch bakterií, reagují na změnu ekologické balance a biodiverzity biofilmu, která má velký podíl na homeostáze a udržování rovnováhy v dutině ústní (Zarco, Vess, & Ginsburg, 2012). Tato změna pak indukuje v epiteliálních buňkách expresi genů pro defensiny, malé antimikrobiální molekuly v lidském těle. Nejlépe charakterizovanou skupinou těchto receptorů jsou Toll-like receptory (TLR), skupina bílkovinných receptorů na povrchu cytoplasmatických membrán, které jsou schopné rozpoznat cizí, a tudíž potencionálně nebezpečné struktury (Delneste et al., 2007), díky nimž by defensiny mohly být produkovány jako odpověď na konkrétní typ bakterie (Zasloff, 2002).

# 2 Vývoj střevního mikrobiomu

Akvizice a vývoj střevního mikrobiomu novorozence je zásadní pro ustanovení zdravé symbiózy mezi hostitelem a mikrobiomem. Mateřský mikrobiom v tomto procesu hraje důležitou roli (Ferretti et al., 2018). Je zřejmé, že za „normálních" okolností má střevní mikrobiota symbiotický vztah s hostitelem, během něhož, mimo jiné, přispívá k: skladování energie a jejímu využívání (Clemente et al., 2012); vývoji imunitního systému hostitele (Biasucci et al., 2008; Fanaro et al., 2003; Mackie et al., 1999); udržování střevní homeostázy (Azad et al., 2013) a zpracování živin (Palmer et al., 2007). Interakce mezi střevním mikrobiomem a jeho hostitelem mají silný efekt na zdraví jedince v pozdějším věku (Collado et al., 2016). Dysbióza střevního mikrobiomu (narušení běžného složení mikroorganismů ve střevě) je naopak spojená s patologickými stavy (Wen and Duffy, 2017), jako jsou zánětlivá onemocnění střev (Bien et al., 2013), obezita, alergie (Vernocchi et al., 2016) nebo autoimunitní onemocnění (Chu et al., 2017).

## 2.1 Prenatální kolonizace

O stupni sterility fetálního prostředí a možnosti kolonizace fetálního střeva *in utero* se debatuje již dlouho. Ve druhé polovině dvacátého století bylo dosaženo shody v tom, že plod je *in utero* udržován sterilní (Escherich and Bettelheim, 1988). Tento koncept je nadále referován jako *paradigma sterilní dělohy* (Funkhouser and Bordenstein, 2013) a předpokládá, že mikroby dítě získává vertikálně (od matky) a horizontálně (od ostatních lidí a z okolí) až během a po porodu (Bokulich et al., 2016; Dominguez-Bello et al., 2016a; Frese and Mills, 2015; Funkhouser and Bordenstein, 2013; Odamaki et al., 2016). Avšak v posledních letech se začaly objevovat studie využívající moderní sekvenační technologie, které se snaží změnit tradiční pohled na vznik střevního mikrobiomu. Tyto studie předkládají návrh, že plod, placenta ani plodová voda nejsou sterilní a tedy, že počáteční kolonizace lidského gastrointestinálního traktu začíná již *in utero* (Aagaard et al., 2014; Collado et al., 2016; Jiménez et al., 2008).

V několika studiích byla zjištěna přítomnost mikrobů v novorozeneckém mekoniu (= smolka; první stolice novorozence reprezentující materiál pozřený nebo vyloučený gastrointestinálním traktem během fetálního období, který zahrnuje plodovou vodu, epiteliální buňky a hlen) (Dominguez-Bello et al., 2016a; Gosalbes et al., 2013; Mshvildadze et al., 2010). S tímto je spojen mikrobiom placenty, který stejně jako mikrobiom plodové vody obsahuje unikátní mikrobiální komunity (Aagaard et al., 2014; Collado et al., 2016). Mikrobiální populace v plodové vodě a placentě mají nízkou početnost a diverzitu (Collado et al., 2016). Nejobvyklejším kmenem nacházejícím se ve vzorcích plodové vody a placenty je kmen Proteobakteria se zvláště vysokou hojností čeledě Enterobakterií (zejména rody *Enterobacter, Escherichia/Shigella*), druhým nejčastějším rodem je *Propionibacterium*. Všechny tyto rody se nacházejí i v mekoniu, avšak v mnohem menší abundanci. V těchto třech vzorcích byl ve velmi malém počtu nalezen také rod *Streptococcus*. Rod *Staphylococcus* se v placentě a plodové vodě nachází jen

v malém počtu, avšak ve vzorku mekonia byl hojně zastoupen. Rod *Lactobacillus* byl nejvíce zastoupen ve vzorcích mekonia, poté v plodové vodě a nejméně byla jeho prezence zjištěna ve vzorcích placenty (Aagaard et al., 2014; Collado et al., 2016).

Původ intrauterinní mikrobioty není zatím úplně jasný. Byly nalezeny podobnosti mezi orálním a placentálním mikrobiomem (Aagaard et al., 2014), avšak tato studie byla založena na datech z orálního mikrobiomu netěhotných žen a potencionální mechanismus přenosu bakterií z ústní dutiny do intrauterinního prostoru je zatím nejasný. Jako jeden z možných mechanismů se uvažuje přenos bakterií z dutiny ústní hematogenní translokací do intrauterinní oblasti (Wang et al., 2013). Mateřská střevní mikrobiota je dalším potencionálním zdrojem přenášených bakterií (Walker et al., 2017). Střevo má vlastnosti bariéry, regulující a zabraňující průchodu škodlivých látek přes střevní epitel (Bjarnason et al., 1995). Fyziologické změny během těhotenství způsobují alternace v endoteliální integritě střevní stěny a placenty a mohou vést k „propouštění" bakterií do pupečníkové krve a amnionu (Aagaard et al., 2014). Existují dále mechanistické údaje, které jsou v souladu s představou, že jak mikrobi v mateřském mléku, tak intrauterinní mikrobi mohou pocházet z mateřského střeva. Již dříve bylo zjištěno, že složení střevního mikrobiomu se během těhotenství dramaticky mění (Koren et al., 2012) a u experimentálních zvířat byla během těhotenství a laktace zjištěna zvýšená translokace střevních bakterií (Perez et al., 2007).

Transgenerační přenos mikrobů je teprve na začátku poznání (Makino et al., 2013). U zvířecích modelů je dostatek důkazů o mateřském přenosu *in utero* a s tím spojeného rizika přenosu nemocí a rezistencí u potomků (Paul et al., 2016). Avšak tento proces a sekvence událostí není zatím dostatečně pochopena a prozkoumána u lidí.

## 2.2 Postnatální vývoj střevního mikrobiomu

K masivní mikrobiální kolonizaci střeva dochází *postpartum*. S časným vývojem mikrobiomu dítěte je spojeno několik základních faktorů, jako je způsob porodu (Dominguez-Bello et al., 2016a, 2016b), gestační věk (doba strávená v děloze od početí do porodu) (Hoffmann et al., 2014), stejně tak jako užívání antibiotik matkou, ale i dítětem (Lemas et al., 2016; Yassour et al., 2016) a forma krmení (kojení, umělá výživa) (Bäckhed et al., 2015). Dětský mikrobiom je dále ovlivněn vystavováním širšímu okolí (Shin et al., 2015) a časnými intimními vztahy, zejména s matkou (Bäckhed et al., 2015; Korpela et al., 2018; Nayfach et al., 2016; Segata et al., 2015).

### 2.2.1 Způsob porodu

Způsob, jakým dítě přijde na svět, určuje mikrobiální populaci, se kterou novorozenec přijde do styku během porodu (Yieh Lin Chong et al., 2018). Během fyziologického, tedy přirozeného vaginálního porodu, je novorozenec vystaven mikrobům, které v daný moment kolonizují porodní cesty matky. Tato přímá forma dědičnosti během porodu vede k tomu, že novorozenci, kteří se narodí

vaginálně, mají velice podobnou mikrobiotu jako jejich vlastní matka vůči porovnání s jinými matkami (Bäckhed et al., 2015). Tento překryv mezi mikrobiomem dítěte a matky nebyl u dětí narozených císařským řezem pozorován (Bäckhed et al., 2015). Císařský řez neboli C-sekce je porod dítěte pomocí chirurgického zákroku (Cypher, 2016). Silný efekt na mikrobiom dítěte narozeného císařským řezem mají environmentální faktory (např. chirurgické nástroje užité během a po porodu, vzduch a další novorozenci a zdravotní pracovníci) (Mackie et al., 1999; Martin et al., 2016). Pokud porodu císařským řezem předchází porodní fáze vypuzovací, pak dochází k překryvu mikrobiomu dítěte a matky, stejně jako u fyziologického porodu. Pokud císařskému řezu fáze vypuzovací nepředchází, novorozenecká střevní mikrobiota pak více připomíná mikrobiom kůže matky (Chu et al., 2017). Dobrým příkladem toho, jaký efekt na střevní mikrobiom novorozence má způsob narození, je přenos rodu *Lactobacillus* do střeva novorozence. Laktobacily jsou vysoce abundantní a velmi specifické pro poševní mikrobiom matky (Chu et al., 2017). Novorozenci, kteří během porodu prošli porodním kanálem, mají Laktobacily zahrnuté ve svém mikrobiálním profilu, na rozdíl od dětí, které se narodily C-sekcí (Dominguez-Bello et al., 2016a). Nízká míra detekce laktobacilů u kojenců narozených císařským řezem přetrvává během prvních šesti měsíců po narození, na rozdíl od dětí narozených vaginálně, které měly významně vyšší míru detekce laktobacilů ve stejném časovém období (Nagpal et al., 2016). Tento rozdíl v míře detekce laktobacilů se ve věku tří let stírá (Nagpal et al., 2016). V porovnání s kojenci narozenými vaginálně mají děti narozené císařským řezem také nižší početnost kmene Bacteroidetes (Jakobsson et al., 2014). Tato redukce přetrvává do dvou let po narození (Jakobsson et al., 2014). Rod *Bacteroides,* patřící do kmene Bacteroidetes, je vysoce specifický pro stolici matky (Chu et al., 2017). Tyto výsledky poukazují na důležitou roli vystavení dítěte mateřské stolici během porodu, pro časné získání a vývoj rodu *Bacteroides* v mikrobiálním profilu dítěte. Studie celkově ukazují, že kojenci narození císařským řezem mají tendenci k: nižšímu zastoupení anaerobů (např. kmen Bacteroidetes) (Jakobsson et al., 2014); méně diverzifikované mikrobiotě (Biasucci et al., 2008; Jakobsson et al., 2014; Martin et al., 2016); opožděné kolonizaci mikrobiální populací (Wampach et al., 2017); a mohou se u nich častěji objevovat atopická onemocnění (Biasucci et al., 2008) a metabolické poruchy (Dominguez-Bello et al., 2016) častěji než u dětí porozených vaginálně. Vzájemné posuzování těchto studií je nicméně komplikované kvůli vlivu etnické příslušnosti a geografie na diverzitu lidského mikrobiomu a v důsledku použití rozdílných analytických metod.

### 2.2.2 Vliv výživy na vývoj střevního mikrobiomu dítěte

Mléko je první potravou, které je dítě vystaveno, a má přímý vliv na utváření jeho střevní mikrobioty (Guaraldi and Salvatori, 2012). Vliv výživy na složení střevní mikroflóry se projevuje skrz: přísun esenciálních živin pro proliferaci bakterií (Guaraldi and Salvatori, 2012); imunomodulační molekuly, tedy molekuly schopné měnit rozsah imunitní odpovědi (Cammac et al., 2006; Li et al., 2017) a mikroorganismy schopné kolonizovat střevo kojence (Williams et al., 2017). Možnost, že způsob krmení přispívá k časnému postnatálnímu vývoji gastrointestinální mikroflóry, byla podpořena

výsledky studií, které objevily podobnost mezi mikrobiálním složením kolostra (prvotní mléko savců, tvořící se v mléčné žláze těsně před porodem) a mekónia kojenců, kteří byli kojeni od první hodiny po porodu (Collado et al., 2016). Shodná bakteriální DNA (např. homologní *Streptococcus thermophilus, Staphylococcus epidermis, Bifidobacterium longum*) byla identifikována také v lidském mateřském mléce a výkalech kojence (Perez et al., 2007). Tento vztah je mnohem více prominentní mezi kojenci, mateřským mlékem jejich matek a výkaly kojenců, ve srovnání s náhodnými matkami (Pannaraj et al., 2017).

Mateřské mléko obsahuje mimo živin také hormony (Le Huërou-Luron et al., 2010), růstové faktory (Le Huërou-Luron et al., 2010), mateřskou mikrobiotu (Hunt et al., 2011; Pannaraj et al., 2017), imunoglobuliny (Le Huërou-Luron et al., 2010; Vaidya et al., 2017) a enzymy (Le Huërou-Luron et al., 2010; Vaidya et al., 2017). Mateřské mléko asepticky odebrané od kojících matek, které porodily v termínu, obsahovalo zástupce rodů *Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Peptostreptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium* a *Escherichia* (Perez et al., 2007). Mikrobiální složení mateřského mléka se mění u matek z hlediska β-diverzity (variabilita mezi společenstvy) podle doby po porodu, kdy během prvních šesti měsíců po porodu se mikrobiota v mléce zvyšuje a poté pomalu klesá, když mateřské mléko přestává být hlavním zdrojem živin pro dítě (Pannaraj et al., 2017). Naopak α-diverzita (variabilita v rámci společenstva) je ovlivněna životním stylem (Vaidya et al., 2017). Například studie α-diverzity mateřského mléka u žen z městských a venkovských oblastí ukázala signifikantně vyšší mikrobiální diverzitu v mateřském mléce žen z venkovských oblastí. Tento rozdíl v α-diverzitě u žen s odlišným životním stylem potencionálně vede k odlišné základní mikrobiální populaci v zažívacím traktu kojence (Vaidya et al., 2017). Jednou ze složek mateřského mléka jsou lidské mléčné oligosacharidy (HMOs), které jsou jakousi formou prebiotik a jsou schopné podporovat růst specifických mikroorganismů, jako jsou rod *Bifidobacterium* a kmen Bacteroidetes (Makino et al., 2013). Kojenec typicky získá od matky široké spektrum druhů *Bifidobacterium*, ale pouze kmeny schopné štěpit jednotlivé specifické HMOs v mateřském mléce převládnou v gastrointestinálním traktu kojence během raného vývoje (Makino et al., 2013; Turroni et al., 2011). Vysoký obsah laktózy a prezence sialylovaných a fukosylovaných oligosacharidů v lidském mateřském mléce v porovnání s mlékem kravským může také podpořit růst bifidobakterií nad ostatní bakterie (Lee et al., 2015).

Díky technikám založeným na kultivaci byla u kojenců krmených kojeneckým mlékem zjištěna větší mikrobiální diverzita, než u kojených (Benno et al., 1984). Tento nález byl podpořen také na kultivaci nezávislými metodami (NGS, FISH, PCR aj.) (Lee et al., 2015). Děti krmené kojeneckým mlékem mají relativně stabilní a diverzifikované gastrointestinální mikrobiální společenstva, která obsahují vyšší počet fakultativních anaerobů a striktních anaerobů (Cresci and Bawden, 2015; Le Huërou-Luron et al., 2010; Stark and Lee, 1982). U dětí dominantně kojených během prvních tří měsíců po narození (kojení tvořilo >50 % výživy) bylo zjištěno větší zastoupení bifidobakterií, laktobacilů, staphylokoků a streptokoků, oproti tomu děti krmené převážně kojeneckým mlékem

vykazovaly vyšší kolonizaci klostridiemi, proteobakteriemi a rodem *Bacteroides* (Bokulich et al., 2016; Favier et al., 2002). Vzorky fekálií kojených dětí jsou méně komplexní, obsahují vyšší počet aerobních mikroorganismů a vykazují dramatičtější změny v mikrobiální kompozici během prvního roku po narození (Cresci and Bawden, 2015; Lee et al., 2015; Stark and Lee, 1982). Studie naznačují, že po odstavení (introdukce pevné stravy do výživy kojence) se rozdíly v mikrobiální populaci mezi kojenými a nekojenými dětmi ztrácí a mikrobiální komunity konvergují ke komplexnímu dospělému mikrobiomu (Guaraldi and Salvatori, 2012; Mackie et al., 1999). Navzdory tomu ale recentní studie poukazují na to, že kojení pokračující i po introdukci pevné stravy potlačuje diverzifikaci mikrobioty spojenou s odstavením a přechodem na pevnou stravu (Pannaraj et al., 2017).

### 2.2.3 Užívání antibiotik

Užívání antibiotik je mnohem častější u kojenců narozených císařským řezem (Penders et al., 2006) a u kojenců narozených předčasně než u kojenců narozených vaginálně a v termínu (Forsgren et al., 2017). Vystavení matky a dítěte antibiotikům během perinatálního období (období od 28. týdne těhotenství do 7. dne života novorozence) je u dětí spojováno se zvýšeným rizikem pozdějšího výskytu onemocnění jako je astma (Chu et al., 2015), obezita (Azad et al., 2014), zánětlivá onemocnění střev (Hviid et al., 2011) a jiné alergické a zánětlivé stavy (Metsälä et al., 2013). Vystavení antibiotikům během prenatálního, perinatálního a postnatálního období je také uváděno jako možná příčina opožděného mikrobiálního dospívání od 6 do 12 měsíců po porodu, kdy v mikroflóře dítěte chybí určité taxony, které jsou biomarkery pro věkovou skupinu daného dítěte. Mikrobiota takového dítěte tedy připomíná mikrobiotu dítěte mladšího (Bokulich et al., 2016).

Předpokládá se, že antimikrobiální profylaxe *intrapartum* (IAP) je nejčastějším zdrojem expozice novorozenců antibiotikům (Nogacka et al., 2017). IAP je podávaná během porodu matkám, které jsou pozitivní na *Streptococcus* skupiny B, aby se snížilo riziko časného onemocnění novorozenců (Aloisio et al., 2016) nemocemi jako je pneumonie, septikémie a meningitida (Hansen et al., 2004). Dvě rozdílné studie zjistily sníženou α-diverzitu ve fekálních vzorcích kojenců, kteří byli vystaveni mateřské IAP, v porovnání s kojenci, kteří IAP vystaveni nebyli (Mazzola et al., 2016; Nogacka et al., 2017). Absolutní hladiny kmene *Actinobacteria* a Bacteroidetes byly nižší u dětí vystavených působení IAP, než u dětí, které IAP vystavené nebyly (Aloisio et al., 2016; Nogacka et al., 2017). Signifikantně nižší hladiny čeledi Bifidobacteriaceae byly také pozorovány u dětí vystavených IAP (Aloisio et al., 2016; Mazzola et al., 2016; Nogacka et al., 2017). Naproti tomu u kmene Firmicutes (Nogacka et al., 2017) a Proteobacteria (Mazzola et al., 2016) se zvýšil jejich počet u IAP vystavených kojenců.

Vystavení mateřského systému IAP ovlivňuje časnou kompozici gastrointestinálního mikrobiomu kojence. Avšak míru účinku a jeho vztah k době trvání (tj. krátkodobé, dlouhodobé) a načasování expozice je třeba ještě určit.

### 2.2.4 Environmentální faktory ovlivňující vývoj gastrointestinálního mikrobiomu kojenců

Vystavení různým prostředím mimo dělohu během časného vývoje střeva přispívá ke kolonizaci a evoluci střevní mikrobioty kojence. Uvažuje se, že kojenci narození C-sekcí jsou mnohem citlivější k faktorům okolí (Fanaro et al., 2003; Makino et al., 2013). Toto platí zejména u předčasně narozených dětí, u kterých je větší šance vývoje střevní mikroflóry reflektující novorozeneckou jednotku intenzivní péče, pravděpodobně z důvodu nevyspělosti jejich gastrointestinálního traktu a dlouhodobějšího vystavení tomuto prostředí (Groer et al., 2014).

Cesta mikrobiálního přenosu z bezprostředního okolí do kojence je problematicky ověřitelná, avšak studie ukázaly, že mikrobi z bezprostředního okolí mohou být izolováni z fekálních vzorků kojenců (Brooks et al., 2014; Touati et al., 2009). Tyto výsledky jsou konsistentní s pozorováním, že kojenci z různých geografických oblastí nebo jiných nemocnic přechovávají odlišné mikrobiální populace (Brooks et al., 2014; Stark and Lee, 1982). Pro ověření důvěryhodnosti a specificity těchto výsledků a jejich rozšíření na populační úroveň však bude potřeba provést více studií na větší skupině kojenců (Yieh Lin Chong et al., 2018).

Je velice pravděpodobné, že nemocniční prostředí, manipulace, krmení a léčebný režim podporují mikrobiální přenos na novorozence (Brooks et al., 2014). Nicméně detaily mechanismů přenosu, dominantní mikrobiální populace v nemocničním prostředí a bakteriální kmeny s největší šancí na úspěšnou kolonizaci kojeneckého střeva zatím stále zůstávají nedořešené a bude potřeba se jim blíže věnovat v budoucích studiích (Yieh Lin Chong et al., 2018).

## 2.3 Senescence

Střevní mikrobiom nestárne *per se*, ale výskyt komorbidit spojených se střevním mikrobiomem má tendenci se zvyšovat s tím, jak hostitel stárne (Bartosch et al., 2004; Han et al., 2017). Zjistilo se, že střevní mikrobiom a mikrobiota starších lidí jsou odlišné od zdravých dospělých a tyto rozdíly lze připsat několika faktorům spojených se stárnutím, jako je změna životního stylu a stravovacích návyků, nižší pohyblivost, oslabená imunita, snížená intestinální funkčnost, změněná morfologie a fyziologie střev, opakující se infekce, hospitalizace a užívání léků, atd. (Claesson et al., 2012, 2011; Collino et al., 2013; Odamaki et al., 2016). Diverzita a množství komenzálních bakterií, jako jsou bifidobakterie, laktobacily a bakteroides, je obecně nižší a množství oportunních bakterií jako enterobakterie, *Clostridium difficile* a *Clostridium perfringens* je naopak více zastoupené u starších osob (Gavini et al., 2001; Hopkins and Macfarlane, 2002; Odamaki et al., 2016). Tyto změny spojené se stárnutím se však mohou lišit v závislosti na geografické lokaci jedince (Benno, et al., 1989).

# 3 Diverzita ve střevním mikrobiomu

Jak již vyplynulo z předchozích kapitol, složení střevního mikrobiomu člověka se mění celý život a to v závislosti na jeho ontogenetickém vývoji, životním stylu, stravě a zdravotním stavu jedince (Quigley et al., 2013). Dále má na podobu střevní mikroflóry silný vliv genetika hostitele, která prostřednictvím složení střevní mikrobioty ovlivňuje zdraví člověka (Kurilshikov et al., 2017).

## 3.1 Vliv genetiky hostitele na střevní mikrobiom

Střevní mikrobiom lze považovat za komplexní rys, jako je i výška, BMI nebo hladina lipidů v krvi. Bylo prokázáno, že celkové složení mikrobiomu, stejně jako bakteriální abundance nebo bakteriální funkce, jsou závislé na hostitelském genomu (Kurilshikov et al., 2017). U lidí byly první studie zabývající se asociací mezi genetikou a složením a funkcí mikrobiomu provedeny na několika kandidátních genech. Například rizikové genetické varianty pro Crohnovu chorobu v genu *NOD2* (gen pro tvorbu proteinu NOD2, Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, fungující jako intracelulární PRR) byly spojeny se změnami v abundanci u čeledi Enterobacteriaceae (Knights et al., 2014).

Největší vliv genetiky hostitele na výskyt a metabolickou dráhu mikrobů byl pozorován pro degradaci fytosterolů. S touto dráhou byly spojeny dva nezávislé lokusy: jeden obsahující gen *SORCS2* (sortilin related VPS10 domain containing receptor 2; gen kódující jednoho z členů rodiny receptorových proteinů obsahujících doménu VP10) a jeden obsahující gen *SLIT3* (slit guidance ligand 3; proteiny kódované tímto genem jsou sekretovány a prostřednictvím interakce s homologními receptory ovlivňují migraci buněk), který je spojován s výskytem čeledi Clostridiaceae. Oba tyto geny jsou zapojeny v lidských metabolických procesech. Studie také identifikovaly jasné interakce mezi LCT (laktáza) genotypem, hladinami bifidobakterií a konzumací mléčných výrobků (Bonder et al., 2016).

Rychle se objevují důkazy o úloze vrozené imunity na utváření mikrobiomu. Mnoho studií zdůrazňuje význam receptorů rozpoznávajících určitý vzor (PRRs). Jedná se o skupinu vrozených molekul, které vnímají mikroorganismy prostřednictvím konzervovaných molekulárních struktur (Elinav et al., 2011). Studie myší s knock-outem několika PRR receptorů prokázala rozvoj střevní dysbiózy. Například několik experimentů s *Nod2*-deficientní myší ukázalo zvýšenou abundanci komensálních residentních bakterií, sníženou schopnost zabránit kolonizaci patogenními bakteriemi (Petnicki-Ocwieja et al., 2009) a zvýšenou citlivost k bakteriálním infekcím (Kobayashi et al., 2005).

Org *et al.* (2015) našel sedm lokusů ukazujících spojitost s výskytem některých bakteriálních druhů. Jeden z nich, situovaný na chromosomu 15 a asociovaný s rodem *Roseburia,* obsahoval gen Irak4 pro kinázu aktivující dráhu nukleárního faktoru κB (NF-κB) v signálních drahách TLR (Toll-like receptors) a receptorů T buněk. Exprese Irak4 také korelovala s abundancí rodu *Roseburia*, což poukazuje na kauzální vztah.

Genetické varianty v *NOD2* jsou silně asociované s Crohnovou chorobou, zánětlivým onemocněním střev spojovaným s dysbiózou (Knights et al., 2014). Nositelé geneticky rizikové varianty genu *NOD2* u Crohnovy choroby jsou spojováni se zvýšeným osazením čeledi Enterobacteriaceae, bakteriální čeledi zahrnující mnoho patogenů, jako jsou některé kmeny *Escherichia coli,* dále *Klebsiella* a *Shigella* (Knights et al., 2014).

Ač byl již udělán velký krok kupředu k pochopení toho, jak mikrobiom interaguje s lidským metabolismem a imunitním systémem, bude nutné v budoucnu zpracovat rozsáhlejší soubory a provést experimenty v kontrolovaném prostředí. Identifikace interakcí genetiky s jídlem, životním stylem a mikrobiomem je nutná pro rozvoj personalizované výživy a mikrobiálního cílení pro léčbu a prevenci lidských onemocnění (Kurilshikov et al., 2017).

## 3.2 Životní styl a subsistenční strategie

Střevní mikroflóra člověka sestává z největšího počtu mikrobů a v porovnání s dalšími mikrobiomy lidského těla je nejvíce variabilní. Mezipopulační studie střevního mikrobiomu se pokouší adresovat alespoň jeden ze dvou hlavních problémů: (a) vliv hostitelské etnicity a/nebo životního stylu na strukturu mikrobiomu (Gomez et al., 2016; Yatsunenko et al., 2012) a (b) korelace mezi variacemi ve struktuře střevního mikrobiomu a náchylnosti k nemocem (O'keefe et al., 2007; Ou et al., 2013).

Velká většina studií byla založena na diverzitě a kompozici gastrointestinální mikrobioty dvou nebo více lidských společenstev žijících podle tří odlišných substistenčních strategií: (a) vzdálené populace lovců-sběračů jako Hadza z Tanzánie (Schnorr et al., 2014), Pygmejové ze střední Afriky (Gomez et al., 2016), Matsesi z Peru (Obregon-Tito et al., 2015) a venezuelští Indiáni (Yatsunenko et al., 2012); (b) tradiční zemědělské nebo rybářské populace jako afričtí Bantu (Gomez et al., 2016; Morton et al., 2015), Tunapuco z Andských vysočin (Obregon-Tito et al., 2015) nebo venkovské komunity Malawi (Yatsunenko et al., 2012) a (c) reprezentativní skupina západní průmyslové společnosti (US/Evropská) (Sankaranarayanan et al., 2015).

### 3.2.1 Lovci-sběrači

Výživa společenstev lovců-sběračů je závislá primárně na potravinách bohatých na škrob, jako jsou hlízy nebo maniok. Velkou část jejich diety tvoří rostlinná strava, ořechy, divoká zvěř a med. Je známo, že tyto malé skupinky lidí často trpí na infekce mnoha gastrointestinálními parazity, což je spojené s jejich velmi omezeným až žádným přístupem k moderní zdravotní péči (Gomez et al., 2016; Morton et al., 2015).

Střevní mikrobiom lovců-sběračů je obecně mnohem bohatší na bakterie rodu *Prevotella*, které jsou spojované se zvýšenou schopností trávit a extrahovat důležité živiny z vláknité rostlinné stravy. Také přítomnost bakterií rodu *Treponema* se zdá být díky jejich fibrinolytickým vlastnostem značnou výhodou pro získávání živin (Gomez et al., 2016; Morton et al., 2015).

Díky vysoké diverzitě střevního mikrobiomu lovců-sběračů je jejich střevní ekosystém obdařen mnohem vyšší stabilitou, než je tomu u modernějších společenstev, a funkční flexibilitou, díky níž lépe odolávají nemocem způsobeným přítomností patogenů a parazitů a jsou schopni reagovat na sezónní výkyvy ve stravě (Gomez et al., 2016; Morton et al., 2015).

**Tab.1 Příklady společenstev lovců-sběračů, jejich stravy a složení střevní mikroflóry**

| **Studovaná populace (výskyt)** | **Životní styl/ strava** | **Kompozice střevní mikrobioty** | **Reference** |
|---|---|---|---|
| Hadza (Tanzánie) | Lovecko-sběračské živobytí<br>Strava: zvěřina, med, baobab, bobule, hlízy | Obohacená o *Succinivibrio sp., Ruminobacter, Prevotella,* kmeny Spirochaetes *(Treponema)* a nezařazené Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria a Clostridiales | (Schnorr et al., 2014) |
| BaAka Pygmejové (Středoafrická republika) | Lovecko-sběračské živobytí, žádné vystavení antibiotikům nebo moderní léčbě<br>Strava: divoká zvěřina, ryby, listy obsahující hodně vlákniny, ořechy a ovoce | Vysoká abundance rodu *Prevotella* a *Treponema*, kmeny čeledě Clostridiaceae<br>Nízká abundance řádu Bacteroidales | (Gomez et al., 2016) |
| Matsesové (Amazonie, Peru) | Izolovaná komunita lovců-sběračů<br>Strava: hlízy, invazivní zeleninové banány (plantainy), ryby, zvěřina | Vyšší abundance rodu *Succinivibrio, Treponema, Prevotella,* další rody kmene Firmicutes (*Clostridium, Catenibacterium, Eubacterium, Lachnospira*, aj.), zástupce kmenů Proteobacteria, Spirochaetes, Euryarcheota, Cyanobacteria a Tenericutes | (Obregon-Tito et al., 2015 |
| Američtí Indiáni (Venezuela) | Strava: kukuřice, maniok | Vysoká abundance rodu *Prevotella* a čeledě Enterococcaceae | (Yatsunenko et al., 2012) |

### 3.2.2 Tradiční zemědělství a rybolov

Strava a životní styl hortikulturalistů je velice podobná té, která se objevovala v Neolitu (cca 8000-5000 let př.n.l.) (Gupta et al., 2017), kdy lidé přešli z kočovného způsobu života k usedlejšímu životu ve vesnicích, který dále vedl k pěstování potravin a domestikaci zvířat. Později se připojil rybolov a obchod (Tresset and Vigne, 2011). Pro tradiční samozásobitelské zemědělství je charakteristická nízká produktivita, sloužící k zabezpečení základních potřeb zemědělců, a doplnění rostlinné produkce lovem a sběrem (Gomez et al., 2016).

**Tab.2 Příklady společenstev hortikulturalistů, jejich stravy a složení střevní mikroflóry**

| Studovaná populace (výskyt) | Životní styl/ strava | Kompozice střevní mikrobioty | Reference |
|---|---|---|---|
| Venkovská malawijská společenstva<br>(Malawi) | Tradiční samozásobitelské zemědělství<br>Strava: kukuřice, ovoce, zelenina, mouka z mletých ořechů, maso (převážně dobytek) | Vysoká abundance rodu *Prevotella* | (Yatsunenko et al., 2012) |
| Bantu<br>(rovníková až jižní Afrika) | Tradiční samozásobitelské zemědělství, částečná expozice západnímu životnímu stylu a moderní medicíně<br>Strava: kukuřice, zelenina, maso, mléko | Střední abundance bakterií rodu *Prevotella, Treponema* a čeledi Clostridiaceae<br>Silné zastoupení rodů *Rickenellaceae* a *Bacteroides*<br>Dominance kmene Firmicutes | (Gomez et al., 2016) |
| Bantu – farmářské populace<br>(Jihozápadní Kamerun) | Tradiční samozásobitelské zemědělství<br>Dieta: lokálně pěstované obiloviny, zelenina, maso | Vyšší abundance rodů *Ruminococcus* a *Treponema* a kmene Firmicutes | (Morton et al., 2015) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bantu – rybářské populace<br>(Jihozápadní Kamerun) | Rybolov<br>Strava: kasava, ryby, maso, jogurt | Obohacená o rod *Bifidobacterium*, řád Bacteroidales a méně početná na rod *Ruminococcus* | (Morton et al., 2015) |
| Tunapuco<br>(Andy) | Tradiční samozásobitelské zemědělství<br>Strava: místní zemědělské produkty (převážně brambory, dále kukuřice, zelenina a ovoce), domácí zvířata a drobná zvěř | Vyšší abundance rodu *Succinivibrio*, *Treponema, Prevotella* a kmenů Bacteroidetes, Proteobacteria a Spirochaetes | (Obregon-Tito et al., 2015) |

### 3.2.3 Západní průmyslová společnost

Obyvatelé severní Ameriky, Evropy a Austrálie jsou typickými příklady „západní“ společnosti, pro kterou je charakteristická značná míra urbanizace a industrializace, stejně jako dieta s vysokým obsahem bílkovin a tuku, dobrou hygienou a hygienickými postupy a častým užíváním antibiotik a jiných léčiv (De Filippo et al., 2010; Sankaranarayanan et al., 2015; Tyakht et al., 2013).

Západní dieta nebo také standardní americká strava je vzor moderní diety, pro kterou je charakteristická velká konzumace červeného masa, zpracovaného masa, předbalených potravin, másla, smaženého jídla, mléčných produktů s vysokým obsahem tuku, vajec, průmyslově zpracovaných obilovin, brambor, kukuřice a slazených nápojů (Halton et al., 2006).

Několik studií založených na porovnání přítomnosti rodů *Prevotella* a *Bacteroides* v různých kohortách testovaných vzorků naznačilo existenci alespoň dvou typů mikrobiomů (Ou et al., 2013; Wu et al., 2011). Enterotyp s hojným výskytem rodu *Prevotella* je označován jako P-typ a enterotyp s velkým výskytem rodu *Bacteroides/Bifidobacterium* jako BB-typ. P-typ mikrobiomu je asociován s tradičními dietami konzumujícími značné množství rostlinných sacharidů (ovoce a zeleninu) a v menší míře živočišné tuky a proteiny (Nakayama et al., 2017). Tento typ enterotypu je běžný u starších subsistenčních strategií nebo u lidí konzumujících vegetariánskou stravu bez masa (Ruengsomwong et al., 2016; Wu et al., 2011). BB-typ je naopak díky své pozitivní korelaci s tuky a bílkovinami typický pro moderní západní společnost, pro kterou je konzumace velkého množství tuků a bílkovin charakteristická (Nakayama et al., 2017). Na otázku, zda západní společnost neztrácí důležité složky střevního mikrobiomu, neexistuje zatím jasná odpověď. Jisté však je, že některá xenobiotika (cizorodá

umělá sloučenina, která nevzniká přirozenými přírodními procesy; například z polucí) a stravovací návyky nemohou být kompletně odstraněny ze západních států a proto je obecný trend ve ztrátě členů střevního mikrobiomu nevyhnutelný (Segata, 2015).

## 3.3 Probiotika a prebiotika

Užívání antibiotik zásadně mění složení gastrointestinální mikrobioty a uvolňuje tak místo pro kolonizaci nepůvodními a potenciálně i patogenními bakteriemi. Proto by po užívání antibiotik mělo následovat užívání probiotik, popřípadě i prebiotik, aby se osídlení střeva patogenními druhy zabránilo (Cho et al., 2012).

Probiotika jsou živé mikroorganismy určené k poskytování zdravotních výhod během konzumace, jako je zlepšení nebo obnovení střevní mikroflóry (Rijkers et al., 2011). Bylo prokázáno, že probiotika tvořená bakteriálními kmeny rodů *Lactobacillus, Bifidobacterium* a kvasinkami rodu *Saccharomyces* hrají roli v boji proti lidským onemocněním, jako jsou průjem, alergická onemocnění a astma (West et al., 2016).

Prebiotika jsou sloučeniny v potravinách, indukující růst nebo aktivitu prospěšných mikroorganismů. Jsou to typicky složky nestravitelné vlákniny procházející nestrávené přes horní část zažívacího traktu a stimulující růst nebo aktivitu výhodných bakterií, které kolonizují tlusté střevo, protože pro ně působí jako substrát (Hutkins et al., 2016). Na základě předchozích klasifikací jsou základním zdrojem prebiotik sloučeniny sacharidů odvozené od rostlin, nazývané oligosacharidy (Slavin, 2013). Fruktany a galaktany jsou dva oligosacharidové zdroje, u nichž bylo zjištěno, že stimulují aktivitu a růst prospěšných bakteriálních kolonií ve střevě (Gibson et al., 2017).

## 3.4 Geografie

Složení střevního mikrobiomu závisí na geografickém původu populací. Avšak vliv geografie se z velké části překrývá s vlivem stravy na střevní mikrobiom. Variace v porovnání výskytu druhu *Prevotella* ukazují značné rozdíly napříč populacemi z USA, Indiánů a Malawi (Yatsunenko et al., 2012). Populace v USA jsou silně charakterizovány enzymy kódujícími degradaci glutaminu a enzymy, které se podílejí na biosyntéze vitaminů a kyseliny lipoové. Indiánské populace a populace v Malawi mají naopak vysoké zastoupení enzymů kódujících glutamátsyntázu a nadměrné zastoupení α-amylázy, což odráží jejich stravu bohatou na kukuřici. Vzhledem k tomu, že strava americké populace je bohatší na tuky než výživa indiánské nebo malawské populace, v níž převládá kukuřice, je strava pravděpodobně hlavním determinantem kompozice střevní mikrobioty (Yatsunenko et al., 2012).

Další studie prokázaly výrazný rozdíl mezi střevní mikrobiotou evropských dětí (Itálie) a dětí z afrických vesnic (Burkina Faso). Fekální bakterie dětí z Florencie byly porovnávány s bakteriemi dětí z nevelké vesničky Boulpon v Burkině Faso. Strava obou skupin dětí se zásadně lišila. Zatímco strava typického dítěte z vesnice Boulpon je bohatá na polysacharidy a rostlinné bílkoviny a z velké části

postrádá tuky a živočišné bílkoviny, strava italských dětí je přesným opakem. U fekálních bakterií evropských dětí byl nejvýrazněji zastoupen kmen Firmicutes a vykazoval značné snížení biodiverzity, zatímco u fekálních bakterií afrických dětí dominoval kmen Bacteroidetes a vyskytovaly se u nich unikátní bakterie z rodu *Prevotella* a *Xylanibacter*, známé pro svou schopnost rozkládat celulózu a xylan. Zvýšená mikrobiální diverzita a rozdílné složení střevní mikrobioty u afrických populací pravděpodobně pomáhá při trávení normálně nestravitelných rostlinných polysacharidů (De Filippo et al., 2010).

Vliv geografie, zásadně ovlivňující způsob stravování, je patrný u kanadských populací Inuitů, kteří se stravují podle tradiční inuitské diety. V tradiční stravě Inuitů, ovlivněné arktickým klimatem, je silně zastoupena konzumace suchozemských i vodních zvířat (karibu, tuleni, velryby a ryby), jako tomu bylo po tisíce let (Girard et al., 2017). Maso je často konzumováno syrové, příležitostně mražené, sušené a vařené (Raghavan et al., 2014). Tento typ stravování, velice bohatý na živočišné produkty, je charakterizován nízkou abundancí polysacharidy degradujícího kmene Firmicutes a zvýšenou abundancí rodů *Alistipes, Bilophila* a *Bacteroides* (David et al., 2014b). Vlivem stravy je tedy diverzita střevního mikrobiomu Inuitů velice podobná té, kterou disponují jejich urbanizovaní, moderní sousedé (Girard et al., 2017).

Kompozice střevní mikrobioty člověka je ovlivňována mnoha faktory a během života se mění. Genetika člověka má vliv na zastoupení některých mikrobiálních taxonů, což je úzce propojeno s některými onemocněními. Největší vliv na skladbu střevní mikrobioty člověka má však strava. Tato informace jasně vyplývá již z odlišného složení střevní mikroflóry mezi kojenci krmenými dominantně mateřským mlékem a mlékem kojeneckým. Silný vliv stravy je také patrný ze studií zabývajících se střevní mikrobiotou lidí žijících podle různých subsistenčních strategií.

Kompozice střevní mikrobioty se u lidí, pod vlivem změny stravy, dokáže změnit v řádu týdnů (Friedman and Alm, 2012). Alternace střevní mikroflóry se také využívá ze zdravotních důvodů (např. obezita), avšak tato procedura musí mít dlouhodobý charakter (David et al., 2014b).

# 4 Využití studia střevního mikrobiomu člověka v antropologii

Analýza mikrobiálních společenstev žijících na a v lidských tělech výrazně pokročila v několika posledních letech. Tento pokrok je z velké části způsoben aplikací metagenomických metod: sérií experimentálních a výpočetních přístupů, které nám umožňují definovat složení mikrobiálních společenstev díky sekvenování jejich DNA bez nutnosti kultivace. Výsledky těchto studií poskytly postřehy o intra- a interpersonálních variacích těchto druhů a genových sestav, jako funkce tělesného biotopu, věku, fyziologického stavu a rodinných vztahů (Benezra et al., 2012). Jedním z cílů je porozumět hlouběji genomickým a metabolickým základům symbiózy, která existuje mezi mikroby a lidmi, a získat ucelenější pochopení toho, jak tato koexistence přispívá k lidskému zdraví, biologickým rozdílům a predispozicím k různým nemocem (Benezra et al., 2012).

Člověk může být chápán jako „supraorganismus“ složený z mikrobiálních a lidských buněk a stejně tak z mikrobiálních a lidských genů (Qin et al., 2010). Ač jsou genomy *H. sapiens* z více jak 99 % indentické a všichni lidé mají přibližně stejné buněčné složení, podstatně se liší jeden od druhého ve smyslu mikrobiálních společenstev a mikrobiálních genů, které ve svém těle schraňují, a to i u jednovaječných dvojčat (Turnbaugh et al., 2008). Mikrobiální společenstva osidlující lidské tělo poskytují informace o tom, s kým jsme žili, dokumentují rozmanitost našich každodenních návyků a stejně tak i dopad změn v životním stylu (Mueller et al., 2006).

## 4.1 Využití v medicínské antropologii

Medicínská antropologie již od svého počátku v šedesátých letech klade důraz na empirický výzkum a spolupráci se zdravotníky, lékaři a vědci, a snaží se propojit sociální analýzu s rozvojem lékařských znalostí (Scheper-Hughes and Lock, 1987). Zabývá se především interakcemi lidských populací s jejich okolím, dopadem politiky, ekonomie a historie na přenos a léčbu nemocí. Empirický výzkum v lékařské antropologii je z velké části motivován touhou získat komplexnější pohled na zdraví a nemoc a zaměřuje se zejména na to, jak mikrobi ovlivňují život lidí, s primárním zaměřením na infekční onemocnění (Inhorn and Brown, 1990).

Střevní mikrobiom je za normálního stavu v symbiotickém vztahu se svým hostitelem, avšak narušení jeho stability a přechod do dysbiózy vede k mnoha patologiím. Dysbióza střevního mikrobiomu může být potencionálně způsobena konzumací nového, pro jedince abnormálního jídla, léky, narkotiky, znečištěným ovzduším a vodou, a nezdravými životními návyky. Tato změna ve střevní mikroflóře může vést k mnoha onemocněním nejen gastrointestinálního traktu (Quigley et al., 2013), ale také ke kardiovaskulárním onemocněním (Tang et al., 2017), rakovině (Bai et al., 2018), nemocem spojeným s imunitou (např. alergie) (McKenzie et al., 2017) a neurologickým poruchám (Sandhu et al., 2017). Všechna tato onemocnění mají velmi komplikovanou patogenezi a je obtížné je vyléčit úplně. Z toho důvodu představuje střevní mikrobiom nový cíl pro časnou prevenci refrakterních onemocnění

(Wang et al., 2017). Poznatky, které by studium střevního mikrobiomu přineslo, by mohly pomoci při rané detekci onemocnění a zmírnění nebo zabránění jeho projevu alternací střevní mikroflóry (Quigley et al., 2013) pomocí antibiotik, probiotik a prebiotik, nebo třeba transplantací fekálního mikrobiomu (Wang et al., 2017).

## 4.2 Využití v antropologii jídla

Antropologie jídla, která se původně zabývala jen sociokulturními, behaviorálními a ekonomickými faktory spojenými s jídlem a výživou, by se mohla rozšířit a zaměřit se také na důležité biologické faktory, jako jsou mikrobi. Antropologie jídla může přispět k informovanosti o tom, jak je na jídlo nahlíženo v různých společnostech a jak je konzumováno. Proto je vzhledem k rychlému růstu světové lidské populace, která by během několika desítek let mohla přesáhnout 9 miliard, studium mikrobiomu střeva a kolaborace mezi různými odvětvími zabývajícími se střevní mikroflórou kriticky důležité. Takový nárůst populace by vyžadoval najít způsob, jak zvýšit kvalitu, kvantitu a nutriční hodnotu vyprodukovaných potravin (Benezra et al., 2012).

## 4.3 Evoluce člověka

Jednou z nejdůležitějších otázek, kterou si věda klade, je původ lidstva a jeho evoluce. Technologické výhody, které se v posledních desítkách let objevily na poli vědy, dovolují díky zkoumání koprolitů (fosilní výkaly) přímo porovnat střevní mikrobiotu dnešních lidských populací s mikrobiotou našich dávných předků. Tyto studie mají velký potenciál k odhalení vlivu specifických environmentálních změn a změn životního stylu, které proběhly během historie a prehistorie (Schnorr et al., 2016). Na rozdíl od jaderného a mitochondriálního genomu hostitele se střevní mikrobiom neustále vyvíjí v odpovědi na vnější tlak (David et al., 2014a), stejně jako na vnitřní endokrinní a imunitní signály (Rhee et al., 2009). Proto data z analýzy paleomikrobiomu nabízí vhled do zdraví a environmentálních zkušeností hostitele a poskytují nevídaný stupeň detailů ze života minulých populací. Tyto výzkumy jsou však stále ještě v začátcích a momentální vědomí o střevní mikrobiotě lidí minulých populací je postaveno na malém počtu vzorků datovaných do posledních 8000 let, s převážným množstvím vzorků z Evropy a amerického kontinentu (Warinner et al., 2015). Archeologické vzorky koprolitů jsou ideální pro ověřování mnoha hypotéz ohledně evolučních a aktuálních změn ve střevním mikrobiomu člověka. Výsledky ze studia těchto vzorků poukázaly například na fakt, že střevní mikrobiom „západních“ populací postrádá mnoho taxonů, které lze normálně nalézt napříč různými tradičními populacemi odlišujícími se subsistenčními strategiemi (Gomez et al., 2016; Martínez et al., 2015; Obregon-Tito et al., 2015), což podporuje názor, že tato ztráta proběhla nedávno a byla způsobena faktory mimo evoluční procesy a časné tranzice v subsistenci. Existuje šance, že vzhledem k vyšší rozmanitosti některých mikrobiálních genů by bylo možné sledovat lidskou disperzi v historii a účinky variability prostředí na fitness lidí. Dostupnost dat střevního

paleomikrobiomu má velký potenciál pro testování hypotéz o vývoji mikrobiomu a měnící se ekologii napříč celou evoluční historií člověka (Schnorr et al., 2016).

### 4.3.1 Migrační vlny

Migrace je velkým tématem současnosti a pro antropology je velice zajímavá z pohledu vlivu změny prostředí, stravy a každodenního života na člověka jako organismus. Přesun mezi určitými zeměmi s různými stravovacími a hygienickými zvyklostmi může mít výrazný dopad na bakterie kolonizující lidské střevo se zásadními důsledky na lidské zdraví.

Vangay *et al.* (2018) provedli studii na čínských a thajských imigrantech přistěhovaných do USA, ve které zohlednili jejich stravu, složení střevního mikrobiomu a BMI (index tělesné hmotnosti; číslo umožňující statistické porovnání tělesné hmotnosti lidí s jejich výškou) před přistěhováním a určitou dobu poté. Výsledky studií ukázaly, že čím delší dobu imigranti strávili v USA, tím více klesala diverzita bakteriálního osídlení jejich střev a tento faktor byl spojen s jejich rostoucí obezitou. Změny v jejich střevním mikrobiomu začaly okamžitě po přistěhování a čím delší byl jejich pobyt, tím více se jejich střevní mikrobiom podobal střevnímu mikrobiomu rodilých Američanů.

Podle stavu střevní mikrobioty by se tedy mohlo dát zjistit, jak dlouho se přibližně daný člověk v zemi nachází.

### 4.3.2 Využití v archeologii

Další možností, jak studovat dávné populace, je díky studiu střevní mikroflóry ze zachovalých mumií. Je dobře známá korelace mezi složením střevní mikrobioty, stravovacími návyky jedince a jeho zdravím. Proto by vedle klasických etno-antropologických metod mohla analýza kompozice střevního mikrobiomu reprezentovat alternativní přístup k získávání informací o stravovacích návycích, životním stylu a zdravotních podmínkách dávných civilizací (Cano et al., 2000). Jedním ze zlomových období v historii koexistence lidí a mikrobů byl Neolit. V tomto období došlo k přechodu lidí od kočovného k usedlému životu a rozvoji zemědělství. S životem ve větších lidských koloniích je spojené rychlejší šíření nemocí, včetně těch, které se šíří oro-fekální cestou, vedoucí k současné redukci populace. Střevní mikrobiom Ötziho, dobře zachovalé přírodní mumie muže z období pozdního neolitu, obsahoval zástupce běžné střevní mikoflóry člověka, jako *Clostridium perfringens, C. ghonii, C. sordellii, Eubacterium tenue* a rod *Bacteroides* (Cano et al., 2000). V jeho střevě se však v relativně vysokém množství nacházeli i zástupci rodu *Vibrio* způsobujícími průjmová onemocnění. Tito jsou často izolovaní z fekáliemi kontaminovaných vod (Dalsgaard et al., 1996), což ukazuje na špatnou úroveň hygieny, která byla pro toto období typická.

## 4.4 Využití ve forenzních vědách

Identifikace lidí hraje významnou roli ve forenzních vědách. Identifikace založená na unikátních genetických znacích v tomto oboru jasně vede, má však jistá omezení, jako je například rozlišení dvojčat.

Leake *et al.* (2016) provedli studii zabývající se využitím mikrobiomu slin ve forenzních vědách, kdy hlavním cílem identifikace byla 16S rRNA jakožto gen esenciální pro bakteriální život. Jako druhý gen pro získání ucelenějšího obrazu mikrobiomu byl použit gen *rpoB* kódující beta podjednotku bakteriální RNA polymerázy, který je vysoce konzervativní napříč bakteriemi.

Střevní mikrobiom by vzhledem ke své různorodosti i mezi dvojčaty mohl pomoci k rozlišení jedinců, za předpokladu, že by byly dostupné vzorky obou subjektů a byly by v takovém stavu, že by se daly pro analýzu použít. Střevní mikrobiota je stabilní i několik let, pokud nedojde k nějaké výrazné změně v životě člověka, jako je změna stravy a užívání antibiotik. Díky tomuto faktu by mohlo být možné, při nalezení těla v dobrém stavu pro odebrání intaktních vzorků zjistit, jak dotyčná osoba žila.

Jednou z výhod forenzních vyšetřování založených na mikrobiotě je fakt, že mikrobiální DNA je lépe chráněná proti degradaci než lidská DNA, což je způsobeno tím, že bakteriální DNA je kruhová a často vysoce kondenzovaná a díky tomu je hůře degradovatelná enzymy. Prokaryotické buňky mají navíc buněčnou stěnu, která je chemicky komplexní a obsahuje peptidoglykan lépe chránící obsah buňky než buněčná membrána eukaryotický buněk. Proto by prokaryotické buňky měly být více rezistentní k vnějším faktorům a jejich degradace by měla trvat déle, než u buněk eukaryotických (Leake et al., 2016).

# 5 Závěr

Tato práce shrnuje poznatky o střevním mikrobiomu člověka a jeho využití v antropocentrických oborech, jako jsou různá odvětví antropologie. Je patrné, že ve studiu střevního mikrobiomu je značný potenciál pro diagnostiku, léčbu a prevenci s ním spojených onemocnění. Střevní mikrobiom by dále mohl být vhodným materiálem pro studium evoluce člověka, jeho historickou disperzi a ekologické změny, které se v historii člověka odehrály.

Střevní mikrobiom je důležitým „orgánem“ lidského těla. Od svého vzniku moduluje náš imunitní systém a pomáhá s trávením potravy, získáváním živin a tvorbou vitamínů. Střevní mikrobiom je důležitý pro celkové zdraví jedince, a to jak fyzické, tak mentální.

Původ a následný rapidní vývoj a diverzifikace střevní mikroflóry začíná během porodu, ač existuje několik publikací předkládajících výsledky poukazující na možnost časného založení střevní mikrobioty již v děloze matky. Další 2-4 roky následující po narození jedince jsou klíčové pro vývoj a diverzifikaci jeho střevní mikrobioty, která poté sehraje nenahraditelnou roli v jeho budoucím zdravotním stavu.

Složení střevní mikrobioty se během života člověka neustále mění. Tyto změny jsou způsobeny nejčastěji změnou životního stylu a stravy, která v diverzifikaci střevní mikroflóry zaujímá nezastupitelnou roli. Vliv stravy na kompozici střevní mikroflóry je velice silný, i jen krátkodobá významnější změna diety (např. z omnivora na vegetariána) má za následek pozměnění střevní mikrobioty. Strava má na střevní mikrobiom větší vliv než genetika hostitele, etnický původ, subsistenční strategie nebo geografie. Dalším faktorem, který se principiálně podílí na změně složení střevního mikrobiálního společenstva, je zdravotní stav a s ním spojené užívání léčiv.

Vzhledem k silné korelaci mezi zdravím člověka a jeho střevním mikrobiomem se využití alternace složení střevní mikroflóry k léčbě a prevenci onemocnění, spojených s dysbiózou střevního mikrobiomu, jeví jako jedinečná šance pro aplikaci v medicíně. S tímto modelem se již začalo pracovat, avšak bude zapotřebí aplikovat tuto metodu na větší vzorek lidí.

Střevní mikrobiom lze dále uplatnit ve studiu evoluce lidského druhu, toho, jak lidé žili a sledování historické disperze lidstva. Ovšem rozdíly mezi jedinci se v posledních letech stírají se zvyšující se dostupností antibiotik a probiotik a tím se studium příbuznosti mezi jednotlivci výrazně komplikuje.

# 6 Seznam zdrojů


Aagaard, K., Ma, J., Antony, K.M., Ganu, R., Petrosino, J., Versalovic, J., Transl, S., Author, M., 2014. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med. 6, 237–65.

Aloisio, I., Quagliariello, A., De Fanti, S., Luiselli, D., De Filippo, C., Albanese, D., Corvaglia, L.T., Faldella, G., Di Gioia, D., 2016. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. Appl. Microbiol. Biotechnol. 100, 5537–5546.

Avila, M., Ojcius, D.M., Zlem Yilmaz, O., 2009. The oral microbiota: living with a permanent guest. DNA Cell Biol. 28, 405–411.

Azad, M.B., Bridgman, S.L., Becker, A.B., Kozyrskyj, A.L., 2014. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. Int. J. Obes. 38, 1290–1298.

Azad, M.B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D.S., Field, C.J., Chari, R.S., Sears, M.R., Becker, A.B., Scott, J.A., Kozyrskyj, A.L., CHILD Study Investigators, 2013. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. CMAJ 185, 385–94.

Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V, Young Koh, G., Nagy, A., Semenkovich, C.F., Gordon, J.I., 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101, 15718–23.

Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M.T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y.S., Kotowska, D., Colding, C., Tremaroli, V., Yin, Y., Bergman, S., Xu, X., Madsen, L., Kristiansen, K., Dahlgren, J., Wang, J., 2015. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe 17, 690–703.

Bai, J., Behera, M., Bruner, D.W., 2018. The gut microbiome, symptoms, and targeted interventions in children with cancer: a systematic review. Support. Care Cancer 26, 427–439.

Bartosch, S., Fite, A., Macfarlane, G.T., McMurdo, M.E.T., 2004. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. Appl. Environ. Microbiol. 70, 3575–3581.

Benezra, A., DeStefano, J., Gordon, J.I., 2012. Anthropology of microbes. Proc. Natl. Acad. Sci. United States Am. 109, 6378–6381.

Benno, Y., Endo, K., Mizutani, T., Namba, Y., Komori, T., Mitsuoka, T., 1989. Comparison of fecal microflora of elderly persons in rural and urban areas of Japan, Appl. Environ. Microbiol.

Benno, Y., Sawada, K., Mitsuoka, T., 1984. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. Microbiol. Immunol. 28, 975–86.

Biasucci, G., Benenati, B., Morelli, L., Bessi, E., Boehm, G., 2008. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. J. Nutr. 138, 1796S–1800S.

Bien, J., Palagani, V., Bozko, P., 2013. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? Ther. Adv. Gatroenterology 6, 53–68.

Bjarnason, I., MacPherson, A., Hollander, D., 1995. Intestinal permeability: an overview. Gastroenterology 108, 1566–81.

Bokulich, N.A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., Lieber, A., Wu, F., Perez-Perez, G.I., Chen, Y., Schweizer, W., Zheng, X., Contreras, M., Gloria Dominguez-Bello, M., Blaser, M.J., 2016. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci. Transl. Med. 8, 343ra82.

Bonder, M.J., Kurilshikov, A., Tigchelaar, E.F., Mujagic, Z., Imhann, F., Vila, A.V., Deelen, P., Vatanen, T., Schirmer, M., Smeekens, S.P., Zhernakova, D. V, Jankipersadsing, S.A., Jaeger, M., Oosting, M., Cenit, M.C., Masclee, A.A.M., Swertz, M.A., Li, Y., Kumar, V., Joosten, L., Harmsen, H., Weersma, R.K., Franke, L., Hofker, M.H., Xavier, R.J., Jonkers, D., Netea, M.G., Wijmenga, C., Fu, J., Zhernakova, A., 2016. The effect of host genetics on the gut microbiome. Nat. Genet. 48, 1407–1412.

Borgdorff, H., Van Der Veer, C., Van Houdt, R., Alberts, C.J., De Vries, H.J., Bruisten, S.M., Snijder, M.B., Prins, M., Geerlings, S.E., Van Der Loeff, M.F.S., Van De Wijgert, J.H.H.M., 2017. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. PLoS One 12, 1–17.

Boskey, E.R., Cone, R.A., Whaley, K.J., Moench, T.R., 2001. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. Hum. Reprod. 16, 1809–13.

Boskey, E.R., Telsch, K.M., Whaley, K.J., Moench, T.R., Cone, R.A., Lincoln, K., Torstensson, P., 1999. Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. Infect. Immun. 67, 5170–5.

Brooks, B., Firek, B.A., Miller, C.S., Sharon, I., Thomas, B.C., Baker, R., Morowitz, M.J., Banfield, J.F., 2014. Microbes in the neonatal intensive care unit resemble those found in the gut of premature infants. Microbiome 2, 1.

Cammac, R., Atwood, T., Campbell, P., Parish, H., Smith, A., Vella, F., Stirling, J., 2006. Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology, 2nd ed. New York: Oxford University Press, Oxford.

Cano, R.J., Tiefenbrunner, F., Ubaldi, M., Del Cueto, C., Luciani, S., Cox, T., Orkand, P., Künzel, K.H., Rollo, F., 2000. Sequence analysis of bacterial DNA in the colon and stomach of the Tyrolean Iceman. Am. J. Phys. Anthropol. 112, 297–309.

Chaban, B., Links, M.G., Jayaprakash, T.P., Wagner, E.C., Bourque, D.K., Lohn, Z., Albert, A.Y.K., van Schalkwyk, J., Reid, G., Hemmingsen, S.M., Hill, J.E., Money, D.M., 2014. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. Microbiome 2, 1–12.

Cherpes, T.L., Meyn, L.A., Krohn, M.A., Lurie, J.G., Hillier, S.L., 2003. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. Clin. Infect. Dis. 37, 319–325.

Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L., Methé, B.A., Zavadil, J., Li, K., Gao, Z., Mahana, D., Raju, K., Teitler, I., Li, H., Alekseyenko, A. V., Blaser, M.J., 2012. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature 488, 621–626.

Chu, D.M., Ma, J., Prince, A.L., Antony, K.M., Seferovic, M.D., Aagaard, K.M., Aa, K.M., Author, N.M., 2017. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. Nat. Med. 23, 314–326.

Chu, S., Yu, H., Chen, Y., Chen, Q., Wang, B., Zhang, J., 2015. Periconceptional and gestational exposure to antibiotics and childhood asthma. PLoS One 10, e0140443.

Claesson, M.J., Cusack, S., O'sullivan, O., Greene-Diniz, R., De Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J.R., Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., Stanton, C., Van Sinderen, D., O'connor, M., Harnedy, N., O'connor, K., Henry, C., O'mahony, D., Fitzgerald, A.P., Shanahan, F., Twomey, C., Hill, C., Ross, R.P., O'toole, P.W., 2011. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc. Natl. Acad. Sci. United States Am. 15, 4586–91.

Claesson, M.J., Jeffery, I.B., Conde, S., Power, S.E., O'connor, E.M., Cusack, S., Harris, H.M.B., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O'sullivan, O., Fitzgerald, G.F., Deane, J., O'connor, M., Harnedy, N., O'connor, K., O'mahony, D., Van Sinderen, D., Wallace, M., Brennan, L., Stanton, C., Marchesi, J.R., Fitzgerald, A.P., Shanahan, F., Hill, C., Ross, R.P., O'toole, P.W., 2012. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature 488, 178–84.

Clemente, J.C., Ursell, L.K., Wegener Parfrey, L., Knight, R., 2012. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell 148, 1258–1270.

Collado, M.C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., Salminen, S., 2016. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Sci. Rep. 6, 23129.

Collino, S., Montoliu, I., Martin, F.-P.J., Scherer, M., Mari, D., 2013. Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism. PLoS One 8, e56564.

Costello, E.K., Lauber, C.L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J.I., Knight, R., 2009. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science (80-. ). 326, 1694–1697.

Cresci, G.A., Bawden, E., 2015. The gut microbiome: what we do and don't know. Nutr. Clin. Pract. 30, 734–746.

Cypher, R.L., 2016. Cesarean Birth: a journey in historical trends. J. Perinat. Neonatal Nurs. 30, 259–264.

D'Ippolito, S., Di Nicuolo, F., Pontecorvi, A., Gratta, M., Scambia, G., Di Simone, N., 2018. Endometrial microbes and microbiome: recent insights on the inflammatory and immune "players" of the human endometrium. Am. J. Reprod. Immunol. 80, e13065.

Dalsgaard, A., Alarcon, A., Lanatat, C.F., Jensen, T., Hansen, H.J., Delgado, F., Gilt, A.I., Penny, M.E., Taylor1, D., 1996. Clinical manifestations and molecular epidemiology of five cases of diarrhoea in children associated with Vibrio metschnikovii in Arequipa, Peru. J. Med. Microbiol. 45, 494–500.

David, L.A., Materna, A.C., Friedman, J., Campos-Baptista, M.I., Blackburn, M.C., Perrotta, A., Erdman, S.E., Alm, E.J., 2014a. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. Genome Biol. 15, R89.

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., Turnbaugh, P.J., 2014b. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature 505, 559–563.

De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Baptiste Poullet, J., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., Lionetti, P., 2010. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc. Natl. Acad. Sci. United States Am. 107, 14691–6.

Delneste, Y., Beauvillain, C., Jeannin, P., 2007. Immunité naturelle. Médecine/Sciences 23, 67–74.

Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R., 2016a. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 11971–11975.

Dominguez-Bello, M.G., De Jesus-Laboy, K.M., Shen, N., Cox, L.M., Amir, A., Gonzalez, A., Bokulich, N.A., Jin Song, S., Hoashi, M., Rivera-Vina, J.I., Mendez, K., Knight, R., Clemente, J.C., performed experiments MGDB, J., 2016b. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nat. Med. 22, 250–253.

Drell, T., Lillsaar, T., Tummeleht, L., Simm, J., Aaspõllu, A., Väin, E., Saarma, I., Salumets, A., Donders, G.G.G., Metsis, M., 2013. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. PLoS One 8, e54379.

Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E., Relman, D.A., 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science (80-. ). 308, 1635–1638.

Elinav, E., Strowig, T., Kau, A.L., Henao-Mejia, J., Thaiss, C.A., Booth, C.J., Peaper, D.R., Bertin, J.,

Eisenbarth, S.C., Gordon, J.I., Flavell, R.A., 2011. NLRP6 inflammasome is a regulator of colonic microbial ecology and risk for colitis. Cell 145, 745–757.

Escherich, T., Bettelheim, K.S., 1988. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. Rev. Infect. Dis. 10, 1220–1225.

Fanaro, S., Chierici, R., Guerrini, P., Vigi, V., 2003. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr. Suppl. 91, 48–55.

Favier, C.F., Vaughan, E.E., De Vos, W.M., Akkermans, A.D.L., 2002. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. Appl. Environ. Microbiol. 68, 219–226.

Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Huttenhower, C., Correspondence, N.S., 2018. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. Cell Host Microbe 24, 133–145.e5.

Fettweis, J.M., Paul Brooks, J., Serrano, M.G., Sheth, N.U., Girerd, P.H., Edwards, D.J., Strauss, J.F., Jefferson, K.K., Buck, G.A., 2014. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. Microbiol. (United Kingdom) 160, 2272–2282.

Fierer, N., Hamady, M., Lauber, C.L., Knight, R., 2008. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. PNAS 105, 17994–17999.

Findley, K., Oh, J., Yang, J., Conlan, S., Deming, C., Meyer, J.A., Schoenfeld, D., Nomicos, E., Park, M., Comparative, N., Program, S., Kong, H.H., Segre, J.A., 2013. Human skin fungal diversity. Nature 498, 367–370.

Flemmig, T.F., Beikler, T., 2011. Control of oral biofilms. Periodontol. 2000 55, 9–15.

Forsgren, M., Isolauri, E., Salminen, S., Rautava, S., 2017. Late preterm birth has direct and indirect effects on infant gut microbiota development during the first six months of life. Acta Paediatr. 106, 1103–1109.

Freitas, A.C., Bocking, A., Hill, J.E., Money, D.M., 2018. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. Microbiome 6, 1–15.

Frese, S.A., Mills, D.A., 2015. Birth of the infant gut microbiome: Moms deliver twice! Cell Host Microbe 17, 543–544.

Friedman, J., Alm, E.J., 2012. Inferring correlation networks from genomic survey data. PLoS Comput Biol 8, 1002687.

Fuchs, E., Raghavan, S., 2002. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. Nat. Rev. Genet. 3, 199.

Funkhouser, L.J., Bordenstein, S.R., 2013. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. PLoS Biol 11, e1001631.

Gao Z, Tseng C, Pei Z, B.M., 2007. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104, 2927–2932.

Gavini, F., Cayuela, C., Antoine, J.-M., Lecoq, C., Lefebvre, B., Membré, J.-M., Neut, C., Ë oise Gavini, F., 2001. Differences in the distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human faecal microflora of three different (children, adults, elderly) age groups. Microb. Ecol. Health Dis. 13, 40–45.

Gibson, G.R., Hutkins, R.W., Sanders, M.E., Prescott, S.L., Reimer, R.A., Gibson, G.R.;, Hutkins, R.W.;, Sanders, M., Ellen, ;, Prescott, S.L.;, Reimer, R.A.;, Salminen, S.J.;, Scott, K.;, Stanton, C.;, Swanson, K.S.;, Cani, P.D.;, Verbeke, K.;, Gregor, R., 2017. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 14, 491–502.

Gill, S.R., Pop, M., Deboy, R.T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P.J., Samuel, B.S., Gordon, J.I., Relman, D.A., Fraser-Liggett, C.M., Nelson, K.E., 2006. Metagenomic analysis of the human distal gut

microbiome. Science (80-. ). 312, 1355–1359.

Girard, C., Tromas, N., Amyot, M., Shapiro, B.J., 2017. Gut microbiome of the Canadian Arctic Inuit. mSphere 2, e00297-16.

Gomez, A., Petrzelkova, K.J., Burns, M.B., White, B.A., Leigh, S.R., Blekhman, R., Yeoman, C.J., Amato, K.R., Vlckova, K., Modry, D., Todd, A., Robinson, C.A.J., Remis, M.J., Torralba, M.G., Morton, E., Umañ, J.D., Carbonero, F., Gaskins, H.R., Nelson, K.E., Wilson, B.A., Stumpf, R.M., 2016. Gut microbiome of coexisting BaAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns in brief article. Cell Rep. 14, 2142–2153.

Gosalbes, M.J., Llop, S., Vall Es, Y., Moya, A., Ballester, F., Francino, M.P., 2013. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. Clin. Exp. Allergy 43, 198–211.

Graver, M.A., Wade, J.J., 2011. The role of acidification in the inhibition of Neisseria gonorrhoeae by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 10, 8.

Grice, E.A., Kong, H.H., Conlan, S., Deming, C.B., Davis, J., Young, A.C., Comparative, N., Program, S., Bouffard, G.G., Blakesley, R.W., Murray, P.R., Green, E.D., Turner, M.L., Segre, J.A., 2009. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Science (80-. ). 324, 1190–1192.

Grice, E.A., Segre, J.A., 2011. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol 9, 244–253.

Groer, M.W., Luciano, A.A., Dishaw, L.J., Ashmeade, T.L., Miller, E., Gilbert, J.A., 2014. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. Microbiome 2, 1–8.

Guaraldi, F., Salvatori, G., 2012. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2, 94.

Guarner F, Malagelada JR, 2003. Gut flora in health and disease. Lancet (London, England) 361, 512–519.

Gupta, K., Stapleton, A.E., Hooton, T.M., Roberts, P.L., Fennell, C.L., Stamm, W.E., 1998. Inverse association of H2O2-producing lactobacilli and vaginal Escherichia coli colonization in women with recurrent urinary tract infections. J. Infect. Dis. 178, 446–50.

Gupta, V.K., Paul, S., Dutta, C., 2017. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. Front. Microbiol. 8.

Halton, T.L., Willett, W.C., Liu, S., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Hu, F.B., 2006. Potato and french fry consumption and risk of type 2 diabetes in women. Am. J. Clin. Nutr. 83, 284–290.

Han, B., Sivaramakrishnan, P., Lin, C.-C.J., Neve, I.A., He, J., Wei Rachel Tay, L., Sowa, J.N., Sizovs, A., Du, G., Wang, J., Herman, C., Wang, M.C., 2017. Microbial genetic composition tunes host longevity. Cell 169, 1249–1262.

Hannigan, G.D., Grice, E.A., 2013. Microbial ecology of the skin in the era of metagenomics and molecular microbiology. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a015362.

Hannigan, G.D., Meisel, J.S., Tyldsley, A.S., Zheng, Q., Hodkinson, B.P., Sanmiguel, A.J., Minot, S., Bushman, F.D., Grice, E.A., Heitman, J., 2015. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. MBio 6, e01578-15.

Hansen, S.M., Uldbjerg, N., Kilian, M., Skov Sørensen, U.B., 2004. Dynamics of Streptococcus agalactiae colonization in women during and after pregnancy and in their infants. J. Clin. Microbiol. 42, 83–89.

Hill, C.J., Lynch, D.B., Murphy, K., Ulaszewska, M., Jeffery, I.B., O'Shea, C.A., Watkins, C., Dempsey, E., Mattivi, F., Tuohy, K., Paul Ross, R., Anthony Ryan, C., O' Toole, P.W., Stanton, C., 2017. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the infantment cohort. Microbiome 5, 1–18.

Hoffmann, J.A., Sodergren, E., Linneman, L.A., La Rosa, P.S., Hall-Moore, C.M., Hamvas, A., Deych, E., Bennett, W.E., Shaikh, N., Tarr, P.I., Zhou, Y., Stevens, H.J., Shannon, W.D., Shands, B.A., Warner, B.B., Weinstock, G.M., 2014. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. Proc. Natl. Acad. Sci. 111, 12522–12527.

Hopkins, M.J., Macfarlane, G.T., 2002. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with Clostridium difficile infection. J. Med. Microbiol. 51, 448–454.

Hunt, K.M., Foster, J.A., Forney, L.J., Schütte, U.M.E., Beck, D.L., Abdo, Z., Fox, L.K., Williams, J.E., McGuire, M.K., McGuire, M.A., 2011. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. PLoS One 6, 21313.

Husain, S.M., Wilks, M., Mupita, M., Reddy, S.P., Hennessy, E.M., Macfarlane, A.J., Millar, M.R., 2014. Diversity and stability of cultured vaginal lactobacilli in pregnant women from a multi-ethnic urban UK population. J. Appl. Microbiol. 117, 258–265.

Hutkins, R.W., Krumbeck, J.A., Bindels, L.B., Cani, P.D., Fahey, G., Goh, Y.J., Hamaker, B., Martens, E.C., Mills, D.A., Rastal, R.A., Vaughan, E., Sanders, M.E., 2016. Prebiotics: why definitions matter. Curr. Opin. Biotechnol. 37, 1–7.

Hviid, A., Svanstrom, H., Frisch, M., 2011. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. Gut 60, 49–54.

Hyman, R.W., Fukushima, M., Jiang, H., Fung, E., Rand, L., Johnson, B., Vo, K.C., Caughey, A.B., Hilton, J.F., Davis, R.W., Giudice, L.C., 2014. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. Reprod. Sci. 21, 32–40.

Inhorn, M.C., Brown, P.J., 1990. The anthropology of infectious disease. Annu. Rev. Anthropol. 19, 89–117.

Jakobsson, H.E., Abrahamsson, T.R., Jenmalm, M.C., Harris, K., Quince, C., Jernberg, C., Björkstén, B., Engstrand, L., Andersson, A.F., 2014. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut 63, 559–66.

Jenkinson, H.F., Lamont, R.J., 2005. Oral microbial communities in sickness and in health. Trends Microbiol. 13, 589–595.

Jiménez, E., Marín, M.L., Martín, R., Odriozola, J.M., Olivares, M., Xaus, J., Fernández, L., Rodríguez, J.M., 2008. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res. Microbiol. 159, 187–93.

Kaewsrichan, J., Peeyananjarassri, K., Kongprasertkit, J., 2006. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 48, 75–83.

Klebanoff, S.J., Hillier, S.L., Eschenbach, D.A., Waltersdorph, A.M., 1991. Control of the microbial flora of the vagina by H2O2-generating lactobacilli. J. Infect. Dis. 164, 94–100.

Knights, D., Silverberg, M.S., Weersma, R.K., Gevers, D., Dijkstra, G., Huang, H., Tyler, A.D., van Sommeren, S., Imhann, F., Stempak, J.M., Huang, H., Vangay, P., Al-Ghalith, G.A., Russell, C., Sauk, J., Knight, J., Daly, M.J., Huttenhower, C., Xavier, R.J., 2014. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. Genome Med. 6, 107.

Kobayashi, K.S., Chamaillard, M., Ogura, Y., Henegariu, O., Inohara, N., Nuñez, G., Flavell, R.A., 2005. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. Science (80-. ). 307, 731–734.

Koren, O., Goodrich, J.K., Cullender, T.C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H.K., Gonzalez, A., Werner, J.J., Angenent, L.T., Knight, R., Bäckhed, F., Isolauri, E., Salminen, S., Ley, R.E., 2012. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell 150, 470–80.

Korpela, K., Costea, P., Coelho, L.P., Kandels-Lewis, S., Willemsen, G., Boomsma, D.I., Segata, N.,

Bork, P., 2018. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. Genome Res. 28, 561–568.

Kumar, P.S., 2013. Oral microbiota and systemic disease. Anaerobe 24, 90–93.

Kurilshikov, A., Wijmenga, C., Fu, J., Zhernakova, A., 2017. Host genetics and gut microbiome: challenges and perspectives. Trends Immunol. 38, 633–647.

Lai, S.K., Hida, ‡ Kaoru, Shukair, S., Wang, Y.-Y., Figueiredo, A., Cone, R., Hope, T.J., Hanes, J., 2009. Human Immunodeficiency Virus type 1 is trapped by acidic but not by neutralized human cervicovaginal mucus. J. Virol. 83, 11196–11200.

Le Huërou-Luron, I., Blat, S., Boudry, G., 2010. Breast-v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. Nutr. Res. Rev. 23, 23–26.

Leake, S.L., Pagni, M., Falquet, L., Taroni, F., Greub, G., 2016. The salivary microbiome for differentiating individuals: proof of principle. Microbes Infect. 18, 399–405.

Lee, S.A., Ye Lim, J., Kim, B.-S., Jin Cho, S., Yon Kim, N., Bin Kim, O., Kim, Y., 2015. Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. Nutr. Res. Pract. 9, 242–248.

Lemas, D.J., Yee, S., Cacho, N., Miller, D., Cardel, M., Gurka, M., Janicke, D., Shenkman, E., 2016. Exploring the contribution of maternal antibiotics and breastfeeding to development of the infant microbiome and pediatric obesity. Semin. Fetal Neonatal Med. 21, 406–409.

MacIntyre, D.A., Chandiramani, M., Lee, Y.S., Kindinger, L., Smith, A., Angelopoulos, N., Lehne, B., Arulkumaran, S., Brown, R., Teoh, T.G., Holmes, E., Nicoholson, J.K., Marchesi, J.R., Bennett, P.R., 2015. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. Sci. Rep. 5, 1–10.

Mackie, R.I., Sghir, A., Gaskins, H.R., 1999. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am. J. Clin. Nutr. 69, 1035s–1045s.

Madan, J.C., Hoen, A.G., Lundgren, S.N., Farzan, S.F., Cottingham, K.L., Morrison, H.G., Sogin, M.L., Li, H., Moore, J.H., Karagas, M.R., 2016. Effects of Cesarean delivery and formula supplementation on the intestinal microbiome of six-week old infants. JAMA Pediatr. 170, 212–219.

Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., Oishi, K., Martin, R., Ben-Amor, K., Knol, J., Tanaka, R., Sanz, Y., 2013. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. PLoS One 8, e78331.

Manuck, T.A., 2017. Racial and ethnic differences in preterm birth: a complex, multifactorial problem. Semin. Perinatol. 41, 511–518.

Marsh, P.D., 2004. Dental plaque as a microbial biofilm. Caries Res. 38, 204–211.

Marsh, P.D., 2006. Dental plaque as a biofilm and a microbial community-implications for health and disease. BMC Oral Health 6, S14.

Martin, R., Makino, H., Cetinyurek Yavuz, A., Ben-Amor, K., Roelofs, M., Ishikawa, E., Kubota, H., Swinkels, S., Sakai, T., Oishi, K., Kushiro, A., Knol, J., 2016. Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. PLoS One 11, e0158498.

Martínez, I.S., Stegen, J.C., Greenhill, A.R., Walter, J., 2015. The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. Cell Rep. 11, 527–538.

Mazzola, G., Murphy, K., Ross, R.P., Di Gioia, D., Biavati, B., Corvaglia, L.T., Faldella, G., Stanton, C., 2016. Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease. PLoS One 11, e0157527.

McKenzie, C., Tan, J., Macia, L., Mackay, C.R., 2017. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. Immunol. Rev. 278, 277–295.

Metsälä, J., Lundqvist, A., Virta, L.J., Kaila, M., Gissler, M., Virtanen, S.M., 2013. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. Epidemiology 24, 303–9.

Morton, E.R., Lynch, J., Froment, A., Lafosse, S., Heyer, E., Przeworski, M., Blekhman, R., Ségurel, L., Benson, A., 2015. Variation in rural african gut microbiota is strongly correlated with colonization by Entamoeba and subsistence. PLoS Genet 11, 1005658.

Mshvildadze, M., Neu, J., Shuster, J., Theriaque, D., Li, N., Mai, V., 2010. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed using non-culture based techniques. J Pediatr 156, 20–25.

Mueller, N.T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., Dominguez-Bello, M.G., 2015. The infant microbiome development: mom matters. Trends Mol. Med. 21, 109–117.

Mueller, S., Saunier, K., Hanisch, C., Norin, E., Alm, L., Midtvedt, T., Cresci, A., Silvi, S., Orpianesi, C., Verdenelli, M.C., Clavel, T., Koebnick, C., Zunft, H.-J.F., Doré, J., Blaut, M., 2006. Differences in fecal microbiota in different european study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. Appl. Environ. Microbiol. 72, 1027–1033.

Nagpal, R., Tsuji, H., Takahashi, T., Kawashima, K., Nagata, S., Nomoto, K., Yamashiro, Y., 2016. Sensitive quantitative analysis of the meconium bacterial microbiota in healthy term infants born vaginally or by cesarean section. Front. Microbiol 7, 1997.

Nakayama, J., Yamamoto, A., Palermo-conde, L.A., Higashi, K., Taylor, M., Lee, Y., 2017. Impact of westernized diet on gut microbiota in children on Leyte Island. Front. Microbiol 8, 197.

Nayfach, S., Rodriguez-Mueller, B., Garud, N., Pollard, K.S., 2016. An integrated metagenomics pipeline for strain profiling reveals novel patterns of bacterial transmission and biogeography. Genome Res. 26, 1612–1625.

Nogacka, A., Salazar, N., Suárez, M., Milani, C., Arboleya, S., Solís, G., Fernández, N., Alaez, L., Hernández-Barranco, A.M., De Los Reyes-Gavilán, C.G., Ventura, M., Gueimonde, M., 2017. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. Microbiome 5, 93.

Noyes, N., Cho, K.C., Ravel, J., Forney, L.J., Abdo, Z., 2018. Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis. PLoS One 13, 1–25.

O'keefe, S.J.D., Chung, D., Mahmoud, N., Sepulveda, A.R., Manafe, M., Arch, J., Adada, H., Van Der Merwe, T., 2007. Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans? J. Nutr. 137, 175–182.

Obregon-Tito, A.J., Tito, R.Y., Metcalf, J., Sankaranarayanan, K., Clemente, J.C., Ursell, L.K., Xu, Z.Z., Treuren, W. Van, Knight, R., Gaffney, P.M., Spicer, P., Lawson, P., Marin-Reyes, L., Trujillo-Villarroel, O., Foster, M., Guija-Poma, E., Troncoso-Corzo, L., Warinner, C., Ozga, A.T., Lewis, C.M., 2015. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. Nat. Commun. 6, 6505.

Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J.Z., Abe, F., Osawa, R., 2016. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. BMC Microbiol. 16, 1–12.

Org, E., Parks, B.W., Wha, J., Joo, J., Emert, B., Schwartzman, W., Kang, E.Y., Mehrabian, M., Pan, C., Knight, R., Gunsalus, R., Drake, T.A., Eskin, E., Lusis, A.J., 2015. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. Genome Res. 25, 1558–1569.

Ou, J., Carbonero, F., Zoetendal, E.G., Delany, J.P., Wang, M., Newton, K., Gaskins, R., Jd O'keefe, S., 2013. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. Am. J. Clin. Nutr. 98, 111–20.

Palmer, C., Bik, E.M., Digiulio, D.B., Relman, D.A., Brown, P.O., 2007. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol 5, 177.

Pannaraj, P.S., Li, F., Cerini, C., Bender, J.M., Yang, S., Rollie, A., Adisetiyo, H., Zabih, S., Lincez, P.J., Bittinger, K., Bailey, A., Bushman, F.D., Sleasman, J.W., Aldrovandi, G.M., 2017. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. JAMA Pediatr. 171, 647–654.

Paul, H.A., Bomhof, M.R., Vogel, H.J., Reimer, R.A., 2016. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats. Sci. Rep. 6, 20683.

Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F.F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P.A., Stobberingh, E.E., 2006. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 118, 511–21.

Perez, P.F., Dore, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., Segura-Roggero, I., Schiffrin, E.J., Donnet-Hughes, A., 2007. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? Pediatrics 119, e724–e732.

Petnicki-Ocwieja, T., Hrncir, T., Liu, Y.-J., Biswas, A., Hudcovic, T., Tlaskalova-Hogenova, H., Kobayashi, K.S., 2009. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. Proc. Natl. Acad. Sci. United States Am. 106, 15813–8.

Piyawan Voravuthikunchai, S., Bilasoi, S., Supamala, O., 2006. Antagonistic activity against pathogenic bacteria by human vaginal lactobacilli. Anaerobe 12, 221–226.

Prescott, S.L., 2017. History of medicine: Origin of the term microbiome and why it matters. Hum. Microbiome J. 4, 24–25.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Solvsten Burgdorf, K., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D.R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J.-M., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Bjørn Nielsen, H., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., Consortium, M., Bork, P., Dusko Ehrlich, S., Wang, J., 2010. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. Nature 6, 59–65.

Quigley, E.M.M., Eamonn, D., Quigley, M.M., 2013. Gut bacteria in health and disease. Gastroenterol. Hepatol. (N. Y). 9, 560–9.

Raghavan, M., Degiorgio, M., Albrechtsen, A., Moltke, I., Skoglund, P., Korneliussen, T.S., Grønnow, B., Appelt, M., Gulløv, H.C., Friesen, T.M., Fitzhugh, W., Malmström, H., Rasmussen, S., Olsen, J., Melchior, L., Fuller, B.T., Fahrni, S.M., Stafford, T., Grimes, V., Renouf, M.A.P., Cybulski, J., Lynnerup, N., Lahr, M.M., Britton, K., Knecht, R., Arneborg, J., Metspalu, M., Cornejo, O.E., Malaspinas, A.-S., Wang, Y., Rasmussen, M., Raghavan, V., Hansen, T.V.O., Khusnutdinova, E., Pierre, T., Dneprovsky, K., Andreasen, C., Lange, H., Hayes, M.G., Coltrain, J., Spitsyn, V.A., Götherström, A., Orlando, L., Kivisild, T., Villems, R., Crawford, M.H., Nielsen, F.C., Dissing, J., Heinemeier, J., Meldgaard, M., Bustamante, C., O'rourke, D.H., Jakobsson, M., Thomas, M., Gilbert, P., Nielsen, R., Willerslev, E., 2014. The genetic prehistory of the New World Arctic. Science (80-. ). 345, 1255832.

Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S., Medzhitov, R., 2004. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell 118, 229–241.

Rhee, S.H., Pothoulakis, C., Mayer, E.A., 2009. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 6, 306–14.

Rijkers, G.T., de Vos, W.M., Brummer, R.-J., Morelli, L., Corthier, G., Marteau, P., 2011. Health benefits and health claims of probiotics: bridging science and marketing. Br. J. Nutr. 106, 1291–

1296.

Rosenstein, I.J., McLean, N.W., 2000. Characterisation and selection of a Lactobacillus species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. J. Med. Microbiol. 49, 543–552.

Ruengsomwong, S., La-ongkham, O., Jiang, J., Wannissorn, B., Nakayama, J., Nitisinprasert, S., 2016. Microbial community of healthy thai vegetarians and non-vegetarians, their core gut microbiota, and pathogen risk. J. Microbiol. Biotechnol. 26, 1723–1735.

Sandhu, K., Sherwin, E., Schellekens, H., Stanton, C., Dinan, T., Cryan, J.F., 2017. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. Transl. Res. 179, 223–244.

Sankaranarayanan, K., Ozga, A.T., Warinner, C., Tallbull, G., Spicer, P., Lewis Correspondence, C.M., Tito, R.Y., Obregon-Tito, A.J., Xu, J., Gaffney, P.M., Jervis, L.L., Cox, D., Stephens, L., Foster, M., Lewis, C.M., 2015. Gut microbiome diversity among Cheyenne and Arapaho individuals from western Oklahoma. Curr. Biol. 25, 3161–3169.

Savage, D.C., 1977. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. Annu. Rev. Microbiol. 31, 107–133.

Scheper-Hughes, N., Lock, M.M., 1987. The mindful body: a prolegomenon to future work in medical anthropology. Med. Anthropol. Q. 1, 6–41.

Schnorr, S.L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., Turroni, S., Biagi, E., Peano, C., Severgnini, M., Fiori, J., Gotti, R., De Bellis, G., Luiselli, D., Brigidi, P., Mabulla, A., Marlowe, F., Henry, A.G., Crittenden, A.N., 2014. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. Nat. Commun. 5, 3654.

Schnorr, S.L., Sankaranarayanan, K., Lewis, C.M., Warinner, C., 2016. Insights into human evolution from ancient and contemporary microbiome studies. Curr. Opin. Genet. Dev. 41, 14–26.

Segata, N., 2015. Gut Microbiome: westernization and the disappearance of intestinal diversity. Curr. Biol. 25, R611–R613.

Segata, N., Asnicar, F., Weingart, G., Tickle, T.L., Huttenhower, C., 2015. Compact graphical representation of phylogenetic data and metadata with GraPhlAn. PeerJ. 3, e1029.

Shin, H., Pei, Z., Ii, K.A.M., Rivera-Vinas, J.I., Mendez, K., Cavallin, H., Dominguez-Bello, M.G., 2015. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. Nat. Med. 3, 59.

Simon, G.L., Gorbach, S.L., 1984. Intestinal flora in health and disease. Gastroenterology 86, 174–93.

Slavin, J., 2013. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. Nutrients 5, 1417–1435.

Socransky, S.S., Haffajee, A.D., 2002. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontol. 2000 28, 12–55.

Stappenbeck, T.S., Hooper, L. V, Gordon, J.I., 2002. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 15451–5.

Stark, P.L., Lee, A., 1982. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. J. med. microbiol 15, 189–203.

Taha, T.E., Hoover, D.R., Dallabetta, G.A., Kumwenda, N.I., Mtimavalye, L.A., Yang, L.P., Liomba, G.N., Broadhead, R.L., Chiphangwi, J.D., Miotti, P.G., 1998. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. AIDS 12, 1699–706.

Tang, W.H.W., Kitai, T., Hazen, S.L., 2017. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. Circ. Res. 120, 1183–1196.

Ten Cate, J.M., 2006. Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque. Odontology 94, 1–9.

The NIH HMP Working Group, Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss,

J.A., Bonazzi, V., McEwen, J.E., Wetterstrand, K.A., Deal, C., Baker, C.C., Di Francesco, V., Howcroft, T.K., Karp, R.W., Lunsford, R.D., Wellington, C.R., Belachew, T., Wright, M., Giblin, C., David, H., Mills, M., Salomon, R., Mullins, C., Akolkar, B., Begg, L., Davis, C., Grandison, L., Humble, M., Khalsa, J., Little, A.R., Peavy, H., Pontzer, C., Portnoy, M., Sayre, M.H., Starke-Reed, P., Zakhari, S., Read, J., Watson, B., Guyer, M., 2009. The NIH human microbiome project. Genome Res. 19, 2317–2323.

Touati, A., Achour, W., Cherif, A., Hmida, H. Ben, Afif, F.B., Jabnoun, S., Khrouf, N., Hassen, A. Ben, 2009. Outbreak of Acinetobacter baumannii in a neonatal intensive care unit: antimicrobial susceptibility and genotyping analysis. Ann. Epidemiol. 19, 372–378.

Tresset, A., Vigne, J.-D., 2011. Last hunter-gatherers and first farmers of Europe. Comptes rendus - Biol. 334, 182–189.

Turnbaugh, P., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B., Duncan, A., Ley, R., Sogin, M., Jones, J., A Roe, B., Affourtit, J., Egholm, M., Henrissat, B., C Heath, A., Knight, R., I Gordon, J., 2008. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature 457, 480–484.

Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C.M., Knight, R., Gordon, J.I., 2007. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. Nature 449, 804–810.

Turroni, F., Foroni, E., Serafini, F., Viappiani, A., Montanini, B., Bottacini, F., Ferrarini, A., Bacchini, P.L., Rota, C., Delledonne, M., Ottonello, S., Van Sinderen, D., Ventura, M., 2011. Ability of Bifidobacterium breve to grow on different types of milk: exploring the metabolism of milk through genome analysis. Appl. Environ. Microbiol. 77, 7408–7417.

Tyakht, A. V, Kostryukova, E.S., Popenko, A.S., Belenikin, M.S., Pavlenko, A. V, Larin, A.K., Karpova, I.Y., Selezneva, O. V, Semashko, T.A., Ospanova, E.A., Babenko, V. V, Maev, I. V, Cheremushkin, S. V, Kucheryavyy, Y.A., Shcherbakov, P.L., Grinevich, V.B., Efimov, O.I., Sas, E.I., Abdulkhakov, R.A., Abdulkhakov, S.R., Lyalyukova, E.A., Livzan, M.A., Vlassov, V. V, Sagdeev, R.Z., Tsukanov, V. V, Osipenko, M.F., Kozlova, I. V, Tkachev, A. V, Sergienko, V.I., Alexeev, D.G., Govorun, V.M., 2013. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. Nat. Commun. 4, 2469.

Ursell, L.K., Metcalf, J.L., Wegener Parfrey, L., Knight, R., 2012. Defining the human microbiome. Nat. Rev. 70, S38–S44.

Vaidya, Y.H., Patel, S.H., Patel, R.J., Pandit, R.J., Joshi, C.G., Kunjadia, A.P., 2017. Human milk microbiome in urban and rural populations of India. Meta Gene 13, 13–22.

Vangay, P., Johnson, A., Ward, T., Al-Ghalith, G.A., Shields-Cutler, R., Hillmann, B., Lucas, S., Beura, L., Thompson, E., Till, L., Batres, R., Paw, B., Pergament, S., Saenyakul, P., Xiong, M., Kim, A., Kim, G., Masopust, D., Martens, E., Angurawaranon, C., McGready, R., Kashyap, P., Culhane-Pera, K., Knights, D., 2018. US immigration westernizes the human gut microbiome. Cell 175, 962–972.

Vernocchi, P., Chierico, F. Del, Putignani, L., 2016. Gut microbiota profiling: metabolomics based approach to unravel compounds affecting human health. Front. Microbiol 7, 1144.

Walker, R.W., Clemente, J.C., Peter, I., Loos, R.J., 2017. The prenatal gut microbiome: Are we colonized with bacteria in utero? Pediatr. Obes. 12, 3–17.

Wampach, L., Heintz-Buschart, A., Hogan, A., Muller, E.E.L., Narayanasamy, S., Laczny, C.C., Hugerth, L.W., Bindl, L., Bottu, J., Andersson, A.F., de Beaufort, C., Wilmes, P., 2017. Colonization and succession within the human gut microbiome by archaea, bacteria, and microeukaryotes during the first year of life. Front. Microbiol. 8, 738.

Wang, J.Z., Du, W.T., Xu, Y.L., Cheng, S.Z., Liu, Z.J., 2017. Gut microbiome-based medical methodologies for early-stage disease prevention. Microb. Pathog. 105, 122–130.

Wang, X., Buhimschi, C.S., Temoin, S., Bhandari, V., Han, Y.W., Buhimschi, I.A., 2013. Comparative

microbial analysis of paired amniotic fluid and cord blood from pregnancies complicated by preterm birth and early-onset neonatal sepsis. PLoS One 8, e56131.

Warinner, C., Speller, C., Collins, M.J., Lewis, C.M., 2015. Ancient human microbiomes. J. Hum. Evol. 79, 125–136.

Watts, D.H., Fazarri, M., Minkoff, H., Hillier, S.L., Sha, B., Glesby, M., Levine, A.M., Burk, R., Palefsky, J.M., Moxley, M., Ahdieh-Grant, L., Strickler, H.D., Strickler, H.D., 2005. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1–infected and high-risk HIV-1–uninfected women. J. Infect. Dis. 191, 1129–1139.

Wen, L., Duffy, A., 2017. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. J. Nutr. 147, 1468S–1475S.

West, C.E., Jenmalm, M.C., Kozyrskyj, A.L., Prescott, S.L., 2016. Probiotics for treatment and primary prevention of allergic diseases and asthma: looking back and moving forward. Expert Rev. Clin. Immunol. 12, 625–639.

Willey, J.M., Sherwood, L., Woolverton, C.J., Prescott, L.M., Willey, J.M., 2013. Prescott's microbiology, 9. ed. McGraw-Hill.

Williams, J.E., Price, W.J., Shafii, B., Yahvah, K.M., Bode, L., McGuire, M.A., McGuire, M.K., 2017. Relationships among microbial communities, maternal cells, oligosaccharides, and macronutrients in human milk. J. Hum. Lact. 33, 540–551.

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, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F.D., Lewis, J.D., 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science (80-. ). 334, 105–108.

Yassour, M., Vatanen, T., Siljander, H., Hämäläinen, A.-M., Härkönen, T., Ryhänen, S.J., Franzosa, E.A., Vlamakis, H., Huttenhower, C., Gevers, D., Lander, E.S., Xavier, R.J., 2016. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatments on strain-level diversity and stability. Sci. Med. 8, 343–81.

Yatsunenko, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Gloria Dominguez-Bello, M., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R.N., Anokhin, A.P., Heath, A.C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J.G., Lozupone, C.A., Lauber, C., Clemente, J.C., Knights, D., Knight, R., Gordon, J.I., 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 486, 222–228.

Yieh Lin Chong, C., Bloomfield, F.H., O, J.M., 2018. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. Nutrients 10, 274.

Zarco, M., Vess, T., Ginsburg, G., 2012. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. Oral Dis. 18, 109–120.

Zasloff, M., 2002. Antimicrobial peptides in health and disease. N. Engl. J. Med. 347, 1199–1200.