



Otoimmün Hastalıklarda Probiyotikler Bir Tedavi Yöntemi Olabilir mi?

Can Probiotics be a Treatment Method in Autoimmune Diseases?

 Elif Şeker¹,   Öner Özdemir²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Elif Şeker: <https://orcid.org/0000-0002-2975-6616> , Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Öner Özdemir , **e-posta / e-mail:** ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02-09-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 18-09-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Şeker E., Özdemir Ö. Otoimmün Hastalıklarda Probiyotikler Bir Tedavi Yöntemi Olabilir mi?. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(3):206-210

Öz

Probiyotikler, günümüzde gastrointestinal enfeksiyonlar başta olmak üzere, ürogenital ve periodontal enfeksiyonların tedavi ve profilaksisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) mikrobiyotanın en çok olduğu bölgedir. Diyet, toksinler, ilaçlar, patojenler ve çeşitli çevresel faktörler tarafından mikrobiyota değişikliğe uğrayabilir. Mikrobiyom içeriğinin değişmesi barsak bariyerinin bozulmasına ve kronik inflamatuvar hastalık ve otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilir. Probiyotiklerin bağışıklık mekanizmalarını da düzenlediği bilinmektedir. Konak ve mikrobiyota arasındaki ilişki hastalıkların immünopatolojik açıdan değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bağışıklık dengesini korumak ve geri kazanmak için probiyotiklerin etkisi birçok çalışmanın odak noktası olmuştur. Burada mikrobiyomun otoimmün hastalıklardaki rolünden ve probiyotik kullanımının otoimmün hastalıklara etkisinden bahsedeceğiz.

Anahtar Kelimeler Bifidobacterium, disbiyoz, Lactobacillus, mikrobiyota, otoimmün hastalıklar, probiyotik

Abstract

Probiotics are frequently used in the treatment and prophylaxis of gastrointestinal, urogenital, and periodontal infections. The gastrointestinal system (GIS) is the region where microbiota is the most abundant. Microbiota can be altered by diet, toxins, drugs, pathogens, and various environmental factors. Changes in microbiome content can lead to disruption of the intestinal barrier and the development of chronic inflammatory and autoimmune diseases. Probiotics are also known to regulate immune mechanisms. The relationship between the host and the microbiota has enabled the evaluation of diseases from an immunopathological perspective. The effect of probiotics on maintaining and restoring the immune balance has been the focus of many studies. Here, we discuss the role of the microbiome in autoimmune diseases and the effect of probiotic use on autoimmune diseases.

Keywords Bifidobacterium, dysbiosis, Lactobacillus, microbiota, autoimmune diseases, probiotic

GİRİŞ

İnsan barsağında 30-400 trilyon (3×10^{13} ila 40×10^{13}) mikroorganizma kolonize olmuştur. Ve bunların büyük çoğunluğu distal kısımda bulunur.¹ Bunların bileşimi genetik, yaş, diyet, coğrafya ve immün faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir.²⁻⁴ Doğumdan itibaren doğum şekli ve beslenme şekli barsak mikrobiyotasını etkiler. Fetal gastrointestinal sistemin steril olduğu düşünülmektedir.⁴ Vajinal yolla doğan bebeklerin edindiği bakteriler annenin vajen florasına benzer olup en sık karakterize edilen bakteriler; *Lactobacillus*, *Prevotella* veya *Sneathia* spp. iken, sezaryen doğum ile doğan bebeklerde cilt florasına benzer bakteriler olan *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* spp. baskın olarak görülmüştür.^{2,5} İnsan vücudunda çok fazla mikroorganizma kolonize olmuştur. Fakat sayı ve çeşitlilik olarak en zengin bölge gastrointestinal sistemdir. Mikrobiyota olarak bilinen bu mikroorganizmalar ve konak arasında simbiyotik bir ilişki vardır.^{6,7} Barsak mikrobiyotası konakçıya besin ve vitaminlerin sindirimi ve fermentasyonu, barsak anjiogenezinin düzenlenmesi, barsakla ilişkili lenfoid dokunun gelişimi, mukozal bariyere katkı sağlaması ve immün sistemin çeşitlendirilmesi gibi birçok yarar sağlar.^{2,8} Bu dengenin çeşitli nedenlerle bozulması disbiyoz olarak adlandırılır. Disbiyoz çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. En çok üç ana hat üzerinde durulmuştur. Bunlar; faydalı bakterilerin azalması, patojenik bakterilerin aşırı çoğalması veya genel bakteriyel çeşitliliğin azalmasıdır. Bu üç neden aynı anda da gelişebilir. Ayrıca disbiyoz, alerjik hastalıklar, tip 1 diyabet mellitus (DM), inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), otizm, kolorektal kanser ve çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.⁹ İnflamatuvar ve inflamatuvar olmayan hastalıkların vücuttaki mikrobiyal dengeyi sağlayan stratejilerle tedavi edilmesi ve önlenmesi fikri alternatif bir seçenek sunmuştur.⁷ Günümüzde bozulmuş barsak florasını hem probiyotikler ile hem de fekal mikrobiyata nakli ile yeniden sağlamak mümkündür.⁴ Hill ve ark.¹⁰ probiyotikleri “Yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlamışlardır. Probiyotikler barsak ilişkili lenfoid doku ile birlikte barsak

epitel bütünlüğünü korurlar ve sistemik bağışıklığı desteklerler. Ayrıca bakteriyel translokasyonu önler ve inflamatuvar yanıtı azaltırlar.^{8,9,11} Diğer bakterilerin de faydaları bildirildiği halde en çok çalışılanlar laktik asit bakterileri olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir.^{7,11-13}

Hem probiyotikler hem de komensal bakteriler gastrointestinal sistem (GİS) epitelinin bariyer işlevini güçlendirir, mukus salgılanmasına yardımcı olur ve patojen bakterileri nötralize eden IgA salgılanmasını uyarır. Mevcut çalışmalar, probiyotiklerin bağışıklık sistemini ve hastalık patofizyolojisine özgü hücreler ve humoral bağışıklık tepkilerini düzenleyerek kontrol altına aldığı lehinidir.^{2-4,7} T yardımcı (Th)-1, Th2, Th17 hücreleri veya T düzenleyici (Treg) hücrelerini uyaran probiyotiklerin immünomodülatör etkileri olduğu bilinmektedir.^{11,14,15} Probiyotikler, proinflamatuvar molekülleri (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α ve Cox-2) azaltır aynı zamanda anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10’u arttırarak inflamasyonu iyileştirirler.^{2,4}

T helper tip 17 (Th17) hücreler, lenfositleri fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunur. Ayrıca proinflamatuvar moleküller olan IL-17 ve IL-22 salgırlar, nötrofillerin de katılımıyla otoimmün hastalıklar gelişebilir.¹⁶ Düzenleyici T hücrelerinin (Treg) barsakta azalmasına bağlı CD4+ T hücreleri anormal çoğalır ve barsak inflamasyonuna neden olur. Ayrıca *Bacteroides fragilis*’ in salgıladığı polisakkarit A, CD4+T hücrelerini Treg hücrelerine indükleyebilir, bu da IL-10 salgılanarak anti inflamatuvar etki gösterir ve mukozal bariyere katkı sağlar.¹⁷ B hücreleri plazma hücrelerine farklılaşarak, Peyer plaklarında IgA salgırlar. Salgılanan IgA patojen bakterilerin epitale bağlanmasını ve invazyonunu engelleyerek bir bariyer görevi görür.^{2,18}

Otoimmün hastalıklar konağın kendi savunma hücrelerine karşı antikor geliştirmesiyle ortaya çıkar. Nedeni tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, diyet, enfeksiyonlar, çevresel ve genetik faktörler suçlanmıştır.⁴ Mikrobiyomdaki değişiklikler bağışıklık toleransının azalmasına neden olabilir. Roman ve ark.¹⁹ antibiyotik kullanımının artması

ile barsak florasının bozulduğunu ve sistemik lupus eritematosus (SLE), multipl skleroz (MS), tip 1 DM, inflamatuvar barsak hastalığı hastalıklarının artmasının buna paralel olduğunu savunmuştur. Barsak homeostazı ve bağışıklık yanıtını desteklemesi nedeniyle probiyotikler, otoimmün hastalıklar için adjuvan tedavi olarak düşünülmüştür. Ayrıca literatürde disbiyozun otoimmün hastalıklara zemin hazırladığını savunan yazılar da mevcuttur.^{4,9,15} Buna göre mikrobiyomun bozulması bağışıklık yanıtını bozabilir ve otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilir. Mikrobiyom içeriğinin değişmesi barsak bariyerinin bozulmasına ve bağışıklık toleransının azalmasına neden olabilir. Bu da kronik inflamatuvar hastalık ve otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilir.^{4,20}

Disbiyozlu hastaların için bir başka yöntem dışkı mikrobiyota naklidir. Sağlıklı donörlerden alınan dışkı mikrobiyotasının hasta bir alıcıya aşılması ile gerçekleşir.⁹ Dışkı mikrobiyota nakli *Clostridium difficile* enfeksiyonunun tedavisinde oldukça başarılı bulunmuştur.²¹

Tip 1 Diyabet Mellitus

Tip 1 diyabet, pankreas β hücresi harabiyeti sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır.²² Hastalığın mekanizması henüz netleşmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Disbiyozun tip 1 DM ile ilişkili olduğunu varsayan çalışmalar olmuştur.²³⁻²⁹

Matsuzaki ve ark.²⁹ diyabet olan ve diyabete yatkın olan farelere laktik asit bakterileri olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterilerini vermişlerdir. Bu sayede diyabetin önlenmesi veya geciktirildiğini savunmuşlardır. Başka bir çalışmada diyabet dirençli farelerin dışkılarında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik benzeri bakterilerin daha fazla iken, diyabetli ve diyabete yatkın farelerde *Bacteroides*, *Eubacterium* ve *Ruminococcus* suşlarının daha fazla olduğu bulunmuştur.²³ De Goffau ve ark.²⁵ tip 1 DM olan 18 Finlendiyalı çocuğun barsak mikrobiyomunu incelediler. Ve sağlıklı çocuklara göre *Bifidobacterium* türlerinin azaldığını ve *Bacteroides* cinsinin arttığını gözlemle-

diler. *Bifidobacterium* türlerinin ve bütirat üreten bakteri cinslerinin azalmasını bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu ve inflamasyonu olumsuz etkilediğini bildirdiler. Alkanani ve ark.²⁸ tip 1 DM tanılı 35 hastanın dışkı mikrobiyomunu sağlıklı deneklerinki ile karşılaştırdılar. Tip 1 DM'li hastaların dışkısında Firmicutes cinsi *Lactobacillus* veya *Staphylococcus*'un azaldığını buldular. Ve bu değişikliklerin tip 1 DM hastalığının ilerlemesiyle ilişkili olduğunu savunmuşlardır.

Uusitalo ve ark.²⁷ The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY, Gençlerde Diyabetin Çevresel Belirleyicileri) adı altında prospektif çok merkezli bir kohort çalışması yayımladılar. Bu çalışmada 7.473 çocuğa yaşamın ilk yılında probiyotik kullandırıldılar. Ve adacık antikor gelişme riskinin azaldığını buldular.

Çalışmalar tip 1 DM hastalarında barsak mikrobiyomunun değişmesi ile bakteri metabolitleri barsak geçirgenliğinin etkilenebileceğini vurgulasalar dahi barsaktaki bağışıklık hücreleri aracılığıyla pankreas β hücrelerine karşı oreaktivite gösterildiğine dair günümüzde yeterli kanıt yoktur.³⁰

Multipl skleroz

Multipl skleroz merkezi sinir sistemini etkileyen fokal demiyelinizan inflamatuvar bir hastalıktır.³¹ Diğer otoimmün hastalıklar gibi MS'de genetik, çevresel faktörler ve bağışıklık bozuklukları sonucu meydana gelebilir.¹⁹

Th17 hücrelerinin MS patogeneğinde önemli bir rol aldığı ve miyelin spesifik T hücreleri tarafından IL-17 salgılanarak hastalık ilerlemektedir. Th17 hücrelerinin kan beyin bariyerini aşarak T hücrelerini aktiflediği düşünülmektedir.³² Yapılan fare çalışmalarında Th17 hücrelerinin barsakta aktiflendiği bulunmuştur.³³⁻³⁵ Cosorich ve ark.³² MS'li hastaların barsak mikrobiyotasında Firmicutes/*Bacteroidetes* oranı, *Streptococcus* türlerinin arttığını buldular. Ve yüksek hastalık aktivitesini intestinal Th17 hücrelerinin artmasına bağladılar.

Kouchki ve ark.³⁶ 30 MS hastası ve 30 sağlıklı kişi ile randomize çift kör bir çalışma yaptılar. Plasebo ve probiyotikler ile yaptıkları çalışmada MS'li hastalarda depresyon, anksiyete ve stres ölçeklerinde azalma olduğunu kaydettiler. Ochoa ve ark.³⁷ yaptıkları fare çalışmalarında *Bacteroides fragilis*'ten saflaştırılmış polisakkarit A ile oral tedavinin otoimmün ensefalomyelitte karşı koruma sağladığını buldular. Yine bir çalışmada *Lactobacillus* suşları ensafalomyetli farelere oral olarak uygulanmış ve mezenterik lenf nodlarında Treg hücrelerini etkileyerek hastalığın ilerlemesinin durduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hastalığın klinik ve histolojik belirtilerinin tersine döndüğünü raporlamışlardır.³⁸ Yapılan çalışmalar probiyotik kullanımının MS hastalığının şiddetini azaltmada rol aldığını göstermektedir.^{32,34,35,37-39}

Romatooid Artrit

Romatooid Artrit (RA), sistemik bulguları olan, daha çok eklemlerde ağrı ve iltihap ile seyreden, sistemik, kronik otoimmün bir hastalıktır. Romatooid faktör (RF) ve anti-sitrülinat peptit antikollarının (ACPA) en önemli antikordur.^{2,4}

Vaghef-Mehrabany ve ark.⁴⁰ randomize çift kör, plasebo ve probiyotiklerle (*Lactobacillus casei*) 23 vaka üzerine çalışma yapmıştır. RA hastalarının inflamatuvar yanıtlarında ve hastalık aktivitesinde düzelme olduğunu bulmuşlardır. Aynı şekilde 60 RA'lı hastaya yapılan bir çalışmada da 8 hafta boyunca plasebo ve probiyotikler (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium bifidum*) verilmiştir. Hastalık aktivite skorunda iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir.⁴¹ RA hastalarında probiyotiklerle ilgili sonuçlar cesaret verici olsa da daha büyük popülasyonlar ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.⁷

SONUÇ

Probiyotikler; günümüzde enfeksiyöz birçok hastalığı sınırlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Kullanılan farklı mikroorganizmalar arasında en sık olanları açık ara *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir. Otoimmün hastalıkların

küratif bir tedavilerinin henüz olmaması probiyotik kullanım stratejilerini destekleyebilir. Probiyotikler profilaksi, alternatif veya adjuvan tedavi olarak kullanılabilirler. İnsanlarda yeterli çalışma olmamasına rağmen probiyotiklerin yararlı ve güvenilir olduğunu söylemek mümkündür. Otoimmün hastalıkları sınırlamak veya tedavi etmek için probiyotikler ile yapılan çalışmalar umut verici sonuçlar içerse de, bu mikroorganizmaların rolünü araştıran daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Onay

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar bu derleme ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır

Kaynaklar

- Reinoso Webb C, Koboziev I, Furr KL, et al. Protective and Pro-Inflammatory Roles of Intestinal Bacteria. *Pathophysiology*. 2016;23(2):67. doi:10.1016/J.PATHOPHYS.2016.02.002
- de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, et al. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017;152(1). doi:10.1111/imm.12765
- Marietta E, Mangalam AK, Taneja V, et al. Intestinal Dysbiosis in, and Enteral Bacterial Therapies for, Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/FIMMU.2020.573079
- De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1). doi:10.1111/cei.13158
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. *Cell*. 2006;124(4):837-848. doi:10.1016/J.CELL.2006.02.017
- Sales-Campos H, Soares SC, Oliveira CJF. An introduction of the role of probiotics in human infections and autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2019;45(4):413-432. doi:10.1080/1040841X.2019.1621261
- Rhee K-J, Sethupathi P, Driks A, et al. Role of Commensal Bacteria in Development of Gut-Associated Lymphoid Tissues and Preimmune Antibody Repertoire. *J Immunol*. 2004;172(2):1118-1124. doi:10.4049/JIMMUNOL.172.2.1118
- Degruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1137. doi:10.1097/MIB.0000000000000750
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 118. 2014;11(8):506-514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
- Dargahi N, Johnson J, Donkor O, et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*. 2019;119:25-38. doi:10.1016/J.MATURITAS.2018.11.002
- Anusha RL, Umar D, Basheer B, et al. The magic of magic bugs in oral cavity: Probiotics. *J Adv Pharm Technol Res*. 2015;6(2):43. doi:10.4103/2231-4040.154526
- Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl). doi:10.1093/AJCN/73.2.365S
- Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004 46. 2004;4(6):478-485. doi:10.1038/nri1373
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121. doi:10.1016/J.CELL.2014.03.011
- Littman DR, Rudensky AY. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation. *Cell*. 2010;140(6):845-858. doi:10.1016/J.CELL.2010.02.021
- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12204-12209. doi:10.1073/PNAS.0909122107/-/DCSUPPLEMENTAL
- Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, et al. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:243-273. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101314
- Vangoesenhoven R, Cresci GAM. Role of Microbiome and Antibiotics in Autoimmune Diseases. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(3):406-416. doi:10.1002/NCP.10489
- Özdemir Ö. Any role for probiotics in the therapy or prevention of autoimmune diseases? Up-to-date review. *J Complement Integr Med*. 2013;10(1):229-250. doi:10.1515/JCIM-2012-0054/XML
- Aroniadou OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: Past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(1):79-84. doi:10.1097/MOG.0B013E32835A4B3E
- Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1A diabetes: 2005. *Immunol Rev*. 2005;204:232-249. doi:10.1111/J.0105-2896.2005.00248.X
- Roesch LF, Lorca GL, Casella G, et al. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME J*. 2009;3(5):536. doi:10.1038/ISMEJ.2009.5
- Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):30. doi:10.1111/CEI.12321
- De Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013;62(4):1238-1244. doi:10.2337/db12-0526
- Meyers AJ, Shah RR, Gottlieb PA, et al. Altered Toll-like receptor signaling pathways in human type 1 diabetes. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(12):1221-1231. doi:10.1007/S00109-010-0666-6
- Uusitalo U, Liu X, Yang J, et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):20. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.2757
- Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA, et al. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate With Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64(10):3510-3520. doi:10.2337/DB14-1847
- Matsuzaki T, Nagata Y, Kado S, et al. Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of *Lactobacillus casei*. *APMIS*. 1997;105(8):643-649. doi:10.1111/J.1699-0463.1997.TB05066.X
- Paun A, Yau C, Danska JS. The Influence of the Microbiome on Type 1 Diabetes. *J Immunol*. 2017;198(2):590-595. doi:10.4049/JIMMUNOL.1601519
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CE. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210-218. doi:10.1111/J.1750-3639.2007.00064.X
- Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv*. 2017;3(7). doi:10.1126/SCIADV.1700492
- Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(SUPPL. 1):4615-4622. doi:10.1073/pnas.1000082107
- Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nat* 2011 4797374. 2011;479(7374):538-541. doi:10.1038/nature10554
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485. doi:10.1016/J.CELL.2009.09.033
- Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1245-1249. doi:10.1016/J.CLNU.2016.08.015
- Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol*. 2010;3(5):487-495. doi:10.1038/mi.2010.29
- Lavassani S, Dzhabazov B, Nouri M, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One*. 2010;5(2). doi:10.1371/journal.pone.0009009
- Kumar N, Sahoo NK, Mehan S, et al. The importance of gut-brain axis and use of probiotics as a treatment strategy for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;71(Febuary):104547. doi:10.1016/j.msard.2023.104547
- Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430-435. doi:10.1016/J.NUT.2013.09.007
- Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):869-879. doi:10.1111/1756-185X.12888