

Yeni nesil probiyotik olarak *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii*: Sağlık üzerinde etkileri

Nihat AKIN, Damla ÖZİŞİK

Cite this article as:

Akın, N., Özışık, D. (2025). Yeni nesil probiyotik olarak *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii*: Sağlık üzerinde etkileri. *Food and Health*, 11(1), 77-90. <https://doi.org/10.3153/FH25007>

Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi,
Gıda Mühendisliği Bölümü, Konya,
Türkiye

ORCID IDs of the authors:

N.A. 0000-0002-0966-1126
D.Ö. 0009-0006-9406-1518

Submitted: 07.03.2024

Revision requested: 14.07.2024

Last revision received: 10.08.2024

Accepted: 13.08.2024

Published online: 02.01.2025

Correspondence:

Damla ÖZİŞİK

E-mail: damlaozisik29@gmail.com



© 2025 The Author(s)

Available online at
<http://jfh.scientificwebjournals.com>

ÖZ

Son on yılda, probiyotik mikrobiyoloji alanındaki araştırmalar önemli ölçüde ilerlemiştir. Probiyotik kültürlerin seçimi, karakterizasyonu ve sağlık iddialarının doğrulanması üzerine yapılan çalışmalar önemli bir ilerleme kaydetmiş ve moleküler-genetik araştırmalar, probiyotiklerin faydalı etkilerinin detaylarının temelini anlamamıza yardımcı olmuştur. Bu gelişmeler, probiyotiklerin insan sağlığı üzerinde olumlu etkilerinin anlaşılmasında önemli bir adımdır. Probiyotik mikroorganizmalar genellikle fermente süt ürünlerinde bulunur ve sağlık için faydalı mikroorganizmalar içermektedir. Ancak, diğer gıda türlerinde de kullanımı artmış olsa da probiyotik kullanımı kompozit gıdalarda henüz yaygın değildir. Probiyotik içeriğin stabilitesi, etkinliği ve sindirilebilirliği gibi konular üzerinde durularak, probiyotik kompozit gıdaların sağlık yararlarının daha iyi anlaşılması ve optimize edilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu derlemede, sindirim sistemindeki varlıkları kanser insidansı üzerinde etkili olabileceğinden, özellikle *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Akkermansia muciniphila* gibi yeni ortaya çıkan iki yeni nesil probiyotik bakterilerine odaklanılmıştır. Bu yeni nesil probiyotiklerin gastrointestinal bağıışıklığı artırması, bağırsak bariyer bütünlüğünü koruması, faydalı metabolitler üretmesi ve immünoterapi etkinliğini artırması gibi özellikleri incelenmiştir. Ayrıca, yeni nesil probiyotiklerin kanser hastalarında kullanımı üzerine güvenlik ve etkinlik ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, Kanser, Yeni nesil probiyotikler

ABSTRACT

Akkermansia muciniphila and *Faecalibacterium prausnitzii* as next generation probiotic: Implications for health

In the last decade, research in the field of probiotic microbiology has advanced significantly. Studies on the selection, characterization and validation of health claims of probiotic cultures have made significant progress, and molecular-genetic research has helped us understand the mechanistic basis of the beneficial effects of probiotics. These developments have been an important step forward in understanding the positive effects of probiotics on human health. Probiotic foods are usually found in fermented dairy products and contain microorganisms that are beneficial for health. However, while their use in other food types has increased, the use of probiotics is not yet widespread in composite foods. More research is needed to better understand and optimize the health benefits of probiotic composite foods, with an emphasis on issues such as stability, efficacy and digestibility of the probiotic ingredient. In this review, we specifically focus on two emerging new generations of probiotic bacteria, *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila*, as their presence in the digestive tract may have an impact on cancer incidence. The properties of these new generation probiotics, such as enhancing gastrointestinal immunity, maintaining intestinal barrier integrity, producing beneficial metabolites and enhancing immunotherapy efficacy, were examined. In addition, safety and efficacy studies on the use of new generation probiotics in cancer patients were evaluated.

Keywords: *Akkermansia muciniphila*, Cancer, *Faecalibacterium prausnitzii*, Next generation probiotics

Giriş

Son dönemlerde moleküler biyoloji ve bilgi teknolojisi alanlarındaki gelişmeler, araştırmacıların insan bağırsak mikrobiyomunu anlama konusundaki ilerlemelerine ivme kazandırmıştır. Bu alandaki çalışmalar, insan bağırsağı ile mikroorganizmalar arasındaki ilişkileri ve bu ilişkilerin sağlık üzerindeki etkilerini anlama amacını taşımaktadır. Bu alandaki araştırmaların kökleri, yüz yıl öncesine dayanmakta olup, Tissier'in 1889'da bir bebeğin bağırsağından bifidobakteriyi izole etmesiyle başlamıştır. Elie Metchnikoff'un Nobel ödüllü çalışmalarıyla birlikte (Metchnikoff, 1910), 19. yüzyılın sonlarında mikrobiyologlar sağlıklı bireylerin bağırsak florasının hastalıklı bireylerinkinden farklı olduğunu gözlemlemişlerdir (Butel ve ark., 2018; Sánchez ve ark., 2017). Probiyotik ifadesi, Yunanca'da 'yaşam için' anlamına gelen bir kelimeden türetilmiştir (Getahun ve ark., 2017). İlk kez, Fuller (1989) tarafından yapılan tanıma göre, probiyotikler, mikrobiyal dengeyi iyileştirerek konakçıyı faydalı bir şekilde etkileyen canlı mikrobiyal yem takviyeleridir. Gıda ve Tarım Örgütü 'probiyotik'in tanımını, belirli sayılarda alındığında tüketicinin sağlığına fayda sağlayan canlı organizmalar olarak yapmaktadır (FAO/WHO, 2002). Bu ifadeler, probiyotik organizmaların vücudun doğal savunma sistemini geliştirdiği ve sağlığa katkı sağladığına dair önemli bir bilimsel temel oluşturmaktadır. Probiyotik gıdalar, işlevsel gıda endüstrisinin önemli bir parçası olmaktadır. Probiyotik organizmalar, çeşitli sağlık yararları ile bilinmektedir. Fermente süt ürünleri, geleneksel probiyotik kaynaklarının başında gelirken, diğer ürünler de probiyotik dağıtımı için giderek daha fazla tercih edilmektedir. Kompozit gıdalar genellikle probiyotik içeriği açısından daha az görülse de, süt ve tahıl kombinasyonları insanların beslenme kalitesini artırabilir ve bu da probiyotik organizmaların gelişimine katkı sağlamaktadır. Kompozit probiyotik ürünler, çeşitli beslenme faydaları sunabilir ve ürün çeşitliliğini artırabilir. Ancak, bu tür gıdaların duyuşal olarak kabul edilebilirliği hala önemli bir konudur. Ayrıca, probiyotik kompozit süt ürünlerinin hayvanlar ve insanlar üzerindeki sağlık etkileri sistematik olarak incelenmemiştir. Bu alanda sistematik ve derinlemesine bir araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Kisan ve ark., 2019).

Ticari olarak satılan probiyotik mikroorganizmalar genellikle *Lactocaseibacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerinden gelir ve genellikle sağlığa faydalı olarak kabul edilmektedir (Doron ve ark., 2006). Bu tür mikroorganizmalar, bağırsak florasının bir parçası olarak hem bağırsaklardan hem de fermente gıdalardan izole edilmektedir. *Lactocaseibacillus* cinsinin en yaygın kullanılan türleri arasında *L. acidophilus*, *L. casei*, *L.*

rhamnosus, *L. reuteri*, *L. plantarum* bulunurken, *Bifidobacterium* cinsinden *B. breve*, önceden *B. lactis* olarak bilinen *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. longum* biyotipleri gibi türler öne çıkmaktadır (Masco ve ark., 2004; Masco ve ark., 2005).

Probiyotik ailesine dahil olan diğer laktik asit bakterileri (LAB) arasında *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Propionibacterium* ve *Pediococcus* bulunmaktadır. Bununla birlikte, bazı probiyotik olarak kabul edilen mikroorganizmalar arasında patojenik olmayan *E. coli* Nissle 1917, *Clostridium butyricum*, *Saccharomyces boulardii* gibi maya türleri, *Aspergillus oryzae* gibi filamentli küfler ve spor oluşturan bazı basiller de bulunmaktadır (Gibson, 2003; Harish ve Varghese, 2006).

Probiyotik organizmaların konakçıya sağlık faydaları sağlanabilmesi için, gastrik geçiş sırasında hayatta kalmaları, safra, asit ve gastrik enzimleri tolere edebilmeleri ve ardından bağırsak epitelinde aderans ve kolonizasyon sağlamaları gerektiği belirtilmektedir (Huang ve Adams, 2004).

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının kanser tedavisi ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar oldukça yoğunlaşmıştır (Zitvogel ve ark., 2018). Bu çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının kanser gelişimindeki rolünü anlamak ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirmek için önemli bir adım olarak kabul edilmektedir (Schwabe ve Jobin, 2013). Özellikle, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve çeşitliliği ile kanser arasındaki ilişkilerin derinlemesine araştırılması, kanser tedavisi ve önlenmesinde yeni stratejilerin ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır (Garrett, 2015). Kanser hastalarında bağırsak mikrobiyotası ile ilgili hususlar birçok çalışmada yoğun bir şekilde analiz edilmiştir (Zitvogel ve ark., 2015). Bağırsak mikrobiyotası dengesizliği ile kanser gelişimi arasındaki bağlantı kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve belgelendirilmiştir (Roy ve Trinchieri, 2017). Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotasının sadece bakteriyel kısmı değil, aynı zamanda küf ve mantar bileşenleri de değişiklikler göstermektedir. Bu değişikliklerin kanser gelişimi üzerindeki etkileri önemli bulunmuş ve daha fazla araştırma gerektirdiği vurgulanmıştır (Huo ve ark., 2022; Coutzac ve ark., 2020).

Yeni nesil probiyotiklerin, özellikle *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Akkermansia muciniphila* gibi bazı türlerin kanser tedavisi sürecinde bağırsak sağlığını koruyarak ve bağırsaklık sistemini güçlendirerek olumlu etkiler sağlayabileceği üzerine yapılan çalışmalar bu alanda umut verici sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Yeni Nesil Probiyotiklerin Kategorileri ve Sağlık Üzerindeki Etkileri

Kategori	Probiyotik	Sağlık üzerinde etkileri	Referans
Mukus Katmanı İyileştiriciler	<i>Akkermansia muciniphila</i>	-Bağırsak mukus tabakasını güçlendirmektedir. -Bağırsıklık sistemini desteklemektedir. -Obezite ve diyabet riskini azaltabilir. -Metabolik sağlık üzerinde olumlu etkileri vardır.	Belzer ve ark., 2017; Cani ve ark., 2007; Derrien ve ark.,2004; Everard ve ark., 2013.
Antiinflamatuvar Ajanlar	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-Antiinflamatuvar etkiler göstermektedir. -Bağırsak sağlığını korumaktadır. -Crohn hastalığı ve diğer inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile mücadelede yardımcı olabilmektedir. -Bağırsıklığı desteklemektedir.	Foditsch ve ark., 2014; Miquel ve ark., 2013; Quévrain ve ark., 2016; Sokol ve ark., 2008.
Genel Bağırsak Sağlığı Destekçileri	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>	-Bağırsak mikroflorasını dengelemektedir. -İshal ve kabızlık gibi sindirim sorunlarını önlemektedir. -Bağırsıklık sistemini güçlendirmektedir.	Miettinen ve ark., 1996; Segers ve Lebeer, 2014; Szajewska ve Kolodziej, 2015.
Sinbiyotik Destekçiler	<i>Bifidobacterium longum</i>	-Sindirim sistemini iyileştirmektedir. -Bağırsak mikroflorasını düzenlemektedir. -Bağırsıklığı desteklemektedir ve inflamasyonu azaltmaktadır.	Arboleya ve ark., 2016; Hidalgo-Cantabrana ve ark., 2017; Wong ve ark., 2019.

Yeni nesil probiyotikler arasında yer alan *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Akkermansia muciniphila* gibi türler, bağırsak sağlığını koruyarak ve bağırsıklık sistemini güçlendirerek kanser tedavisi sürecinde iyileştirici etki göstermektedir. Bu probiyotiklerin sağladığı olumlu etkiler, bağırsak mikrobiyotasının kanser tedavisindeki rolüne dair daha fazla araştırma ve klinik çalışmanın yapılmasını gerekli kılmaktadır (Kaźmierczak-Siedlecka ve ark., 2022).

Kanser türlerine bağlı olarak, bağırsak mikrobiyotasında çeşitlilik gözlemlenebilir. Örneğin, pankreas kanseri vakalarında, ağız mikrobiyotasında disbiyozisine sıkça rastlanmaktadır (Fan ve ark., 2018; Flemer ve ark., 2017). Bu disbiyozis, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium*, *Neisseria elongata*, *Streptococcus mitis*, *Bacteroides*, *Lepotrichia*, *Grabu-litacetlla adiacens*, *Aggregatibacter actinomycetemocomi-*

tans gibi mikroorganizmaların farklı yoğunluklarını içermektedir. Benzer şekilde, intrapancreatik mikrobiyota da farklılık gösterebilir ve bu farklılık, değişen *Gammaproteobacteria*, *Fusobacterium*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium pseudo-longum* gibi mikroorganizmaların varlığını içermektedir (Thomas ve ark., 2018). Bu değişiklikler, kanser hastalarının bağırsak mikrobiyotasında gözlemlenen belirli bir belirti olarak ele alınmaktadır (Kaźmierczak-Siedlecka ve ark., 2020; Wei ve ark., 2019). Bağırsak mikrobiyotasının anti-kanser tedavi etkinliğini ve hastaların yaşam kalitesini etkilediği bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Özellikle, mikrobiyotomun, pankreas kanseri ve hepatoselüler karsinom gibi önde gelen kanser türlerinin erken teşhisi için istilacı olmayan prediktif biyobelirteçler olarak potansiyel kullanımı üzerine araştırmalar yoğunlaşmaktadır. Bu gelişmeler, kanser teşhisinde ve tedavisinde bağırsak mikrobiyotasının önemli bir rol

oynayabileceğine dair umut verici bir perspektif sunmaktadır (Half ve ark., 2019; Ren ve ark., 2019). Çok modelli anti-kanser tedavileri, kanserle mücadelede önemli bir strateji olmasına rağmen, bazı durumlarda yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirerek ve dengesini yeniden sağlayarak daha etkili anti-kanser tedavileri elde etmek için bir zorunluluk haline gelmiştir. Bu amaçla prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler, postbiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu tedaviler, bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek kanser tedavisi üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir ve hastaların sağlık durumunu destekleyebilir. Bu yöntemler, anti-kanser tedavilerinin yan etkilerini azaltmaya yardımcı olacak ve kanserle mücadelede daha etkili sonuçlar elde edilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir (Smith ve ark., 2023; Johnson ve ark., 2024).

Probiyotiklerin çeşitli durumlardaki kullanımını titizlikle araştırılmış ve etkileri iyi anlaşılmıştır. Ancak, kanser tedavisi için yeni nesil probiyotiklerin keşfi ve potansiyel etkilerinin daha derinlemesine incelenmesinin gerekli olduğu üzerinde durulmaktadır (Chang ve ark., 2019). Yeni nesil probiyotikler, kanser hastalarında tedaviye yönelik umut verici bir yaklaşım olacaktır ve bu alandaki araştırmaların genişletilmesi, potansiyel terapötik faydalarının anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Günümüzde yeni nesil probiyotikler ve kanser hastalarına ilişkin veriler henüz tam olarak tanımlanmamış ve bu konudaki bilgiler sınırlıdır (Martín ve Langella, 2019). Geleneksel probiyotik suşlar genellikle bağırsaklardan ve fermente gıdalardan izole edilmiştir. Yeni nesil probiyotikler ise, kommensal bakteri türlerinin tanımlanması ve değiştirilmesine olanak tanıyan yeni yöntemlerle izole edilmiştir (Singh ve ark., 2023). Güncel verilere göre, yeni nesil probiyotik grupları arasında özellikle *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella copri*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Christensenella minuta* ve *Parabacteroides goldsteinii* dikkat çekmektedir (Chang ve ark., 2019; Saarela, 2019; Satokari, 2019). Ancak, bu mikroorganizmaların çoğu kanserle doğrudan ilişkili değildir ve kanser fenotipi ile ilgili özellikleri henüz tam olarak araştırılmamıştır. Dolayısıyla, bu derleme sadece iki yeni nesil probiyotik aday *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii* odaklanmaktadır. Bu probiyotiklerin özelliklerini ve kanserlerdeki potansiyel etkilerini tartışarak, probiyotiklerin aktivitesinde beslenmenin rolü net şekilde belirtilecektir.

Akkermansia muciniphila

Akkermansia muciniphila, *Verucomicrobia* filumuna ve *Akkermansiaceae* familyasına ait, yeni nesil probiyotik bakteri

adayı olarak öne çıkan bir türdür. Oval şekilli ve hareketsiz olan bu Gram-negatif bakteri, *Akkermansia* cinsinin ilk üyesi olarak tanımlanmıştır (Brodmann ve ark., 2017; Macchione ve ark., 2019). *A. muciniphila*'nın genomları arasındaki benzerlik oldukça düşüktür, ancak 2004 yılında Hollanda'daki Wageningen Üniversitesi'nde (Derrien ve ark., 2004; Naito ve ark., 2018) insan dışkısında müsin parçalayan yeni bir mikroorganizma arayışı sırasında keşfedilmiştir (Derrien ve ark., 2004; Zhang ve ark., 2019). İlk keşfedildiğinde, *A. muciniphila*, saflaştırılmış müsinler ve belirli bir karbon kaynağı içeren özel bir ortamda sağlıklı bir kadından alınan dışkı örneğinden izole edilmiştir (Macchione ve ark., 2019). *A. muciniphila*, 16S rRNA gen dizilimi kullanılarak tespit edilmiştir (Abuqwider ve ark., 2021). Özellikle, pastörize *A. muciniphila*, faydalı etkiler sağlayan ilk yeni nesil probiyotiktir (Turck ve ark., 2021). Hedef popülasyon için günde $3,4 \times 10^{10}$ hücre tüketimi güvenlidir ancak yeni gıdalardaki canlı hücre miktarı 10 kob/g'dan azdır (Turck ve ark., 2021). *A. muciniphila*, insan bağırsak mukus tabakasında yerleşen aerotolerant, anaerobik bir bakteri olarak tanımlanmıştır (Macchione ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2019). Bu bakterinin en yoğun bulunduğu yer kolon olmasına rağmen, gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinde de bulunmaktadır (Geerlings ve ark., 2018). *A. muciniphila*, geniş bir sıcaklık aralığında, özellikle 20 – 40 °C (optimum gelişme 37 °C' de), ve pH değerleri 5,5 ila 8,0 arasında (optimum gelişme 6,5) gelişmektedir (Derrien ve ark., 2004; Geerlings ve ark., 2018). Ayrıca, düşük oksijen seviyelerine (nM konsantrasyonları) tolerans göstermektedir ve %0,1 saflaştırılmış safra tuzlarının varlığında bile gelişmektedir. Bu özellikleri, *A. muciniphila*'nın çeşitli çevresel koşullara adapte olabileceğini göstermektedir. Fekal mikrobiyotada bulunan *A. muciniphila* genellikle %1 ila %4 arasında seyretmektedir (Derrien ve ark., 2008; Macchione ve ark., 2019). Bu bakteri, insan bağırsağında doğumdan sonraki ilk yıl içinde yerleşir ve sağlıklı yetişkinlerde belirli bir seviyede stabil kalmaktadır. Ancak, yaş ilerledikçe, bu bakterinin varlığının azaldığı gözlemlenmiştir (Zhang ve ark., 2019), bu da yaşlanmanın bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. *A. muciniphila* popülasyonunun büyüklüğü, kişinin diyet alışkanlıklarıyla yakından ilişkilidir. Özellikle tahıllar, sebzeler, kahve, çay, üzüm, kıvılcık ve şarap gibi polifenollerin tüketimi, bu bakterinin bağırsakta bulunma sıklığını artırmaktadır (Gautier ve ark., 2021). Bu nedenle, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası için çeşitli besinlerin dengeli bir şekilde alınması önemlidir.

A. muciniphila, insanlarda çeşitli faydalı etkiler sağlar. Özellikle, glukoz toleransını ve lipid metabolizmasını düzenleyerek metabolik yolları etkilemektedir (Jayachandran ve ark., 2020; Naito ve ark., 2018). Son çalışmalar da, pastörize edil-

miş (70 °C, 30 dakika) *A. muciniphila*'nın günlük oral uygulamasının, diyete bağlı obeziteyi hafiflettiğini ve gıdanın enerji verimliliğini azalttığını göstermektedir (Depommier ve ark., 2020). Bu etkinin arkasındaki mekanizmanın, karbonhidrat emiliminin azalması ve bağırsak epitelyal dönüşümünün artması gibi faktörleri içerebileceği öne sürülmüştür. Bazı verilere göre, diyabet, obezite, hipertansiyon, karaciğer hastalıkları, bağırsak iltihabı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) gibi hastalıklarda *A. muciniphila* düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir (Abuqwider ve ark., 2021; Corb Aron ve ark., 2021; Geerlings ve ark., 2018). Dolayısıyla, *A. muciniphila*'nın kardiyometabolik hastalıklar da dahil olmak üzere obeziteyle ilişkili bozuklukların tedavisine destek olabileceği düşünülmektedir (Cani ve de Vos, 2017).

A. muciniphila, bağırsak sağlığının korunmasında kritik bir rol oynar ve bağırsak duvarının işlevselliğini düzenlemektedir. Bu bakteri, bağırsak bariyerini güçlendirmek için mukus tabakasının kalınlığını artırmaktadır ve bağırsak hücrelerinin birbirine olan bağlantılarını güçlendirmektedir (Cani ve de Vos, 2017). Ayrıca, Goblet hücrelerinin sayısını çoğaltmaktadır ve müsin-2 proteininin üretimini artırmaktadır (Gautier ve ark., 2021). Metabolik endotoksemi olarak bilinen bir durumun gelişimini de önlemektedir (Everard ve ark., 2013). Ottman ve ark. (2017), *A. muciniphila*'nın dış membranında bulunan MucT adlı bir proteinin, bağırsak bariyer bütünlüğünü sağladığını keşfetmişlerdir. Bu protein aynı zamanda bağırsaklık sistemiyle etkileşime girmektedir ve bağırsak duvarının güçlü kalmasına yardımcı olmaktadır (Ottman ve ark., 2017). *A. muciniphila*, bağırsaklık sistemini düzenleyen belirli sitokinler aracılığıyla güçlendirmektedir ve Toll benzeri reseptörler yoluyla etki göstermektedir (Ottman ve ark., 2017). Ayrıca, *A. muciniphila*, periodontite yol açan ve pankreas ile özofagus kanseri gibi hastalıklara katkıda bulunan *Porphyromonas gingivalis*'in (Huck ve ark., 2020) neden olduğu iltihabı azaltmaktadır (Kazmierczak-Siedlecka ve ark., 2020a; Qi ve ark., 2020). Huck ve ark. (2020), *A. muciniphila*'nın dişeti epitel hücrelerinde integrin-β1, E-cadherin ve ZO-1 ekspresyonunun arttığını belirlemiş ve bağlantı bütünlüğünü korumadaki rolünü doğrulamıştır (Huck ve ark., 2020).

Son araştırmalar, bağırsak mikrobiyotası, probiyotikler ve bağırsaklık sistemi arasında immünoterapi etkinliği ile ilişkilendirilen bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır (Jacouton ve ark., 2017; Kazmierczak-Siedlecka ve ark., 2021). *A. muciniphila*'nın anti-PD-1 ajanlarına dayalı immünoterapinin etkisi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmalar, immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt veren hastalardan mikrobiyota transplantasyonu veya sadece bu

yeni nesil probiyotiklerinin takviyesinin immünoterapiye duyarlılığı geri getirdiğini göstermektedir (Routy ve ark., 2018). Bu bulgular, *A. muciniphila*'nın immünoterapi etkinliğinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir.

Akciğer kanseri hastalarında, bağırsak mikrobiyomu ve metabolomunda değişiklikler gözlenmektedir. Yapılan son araştırmalar, *A. muciniphila* ile birlikte *Rikenellaceae*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcaceae*, *Mogibacteriaceae* ve *Clostridiaceae* gibi kommensal bakterilerin miktarının, kontrol grubuna kıyasla küçük hücreli olmayan akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda azaldığını ortaya koymuştur (Vernocchi ve ark., 2020). Chen ve ark. (2020) yaptığı araştırma, *A. muciniphila*'nın Lewis akciğer kanseri farelerinde sisplatinin (CDDP) antitümör etkisini artırdığını göstermektedir (Chen ve ark., 2020). Fareler beş gruba ayrılarak farklı tedavi yöntemlerine tabi tutulmuştur. CDDP + *A. muciniphila* grubunda, tümör belirteçlerinde azalma ve immün sistemde belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu çalışma, akciğer kanseri tedavisinde *A. muciniphila*'nın umut verici bir terapötik strateji olabileceğini göstermektedir (Chen ve ark., 2020). *A. muciniphila*'dan elde edilen Amuc_1434* proteininin, LS174T hücrelerinin canlılığını artırarak kolorektal kanser gelişimini engelleyebileceği düşünülmektedir (Meng ve ark., 2020). Bu proteinin biyolojik aktivitesi pastörizasyon işleminden etkilenmemektedir (Depommier ve ark., 2020). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Han Wistar sıçanlarına 90 gün boyunca farklı dozlarda *A. muciniphila* verilmiş ve herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir. Bu bulgular, *A. muciniphila*'nın güvenli bir gıda bileşeni olarak kabul edilebileceğini desteklemektedir (Druart ve ark., 2021).

Faecalibacterium prausnitzii

F. prausnitzii, anaerobik bir bakteri olup *Firmicutes* filumuna ve *Ruminococcaceae* familyasına aittir (Chang ve ark., 2019; Gautier ve ark., 2021). Bu bakteri, sağlıklı yetişkinlerin bağırsak mikrobiyotasının %5'inden fazlasını oluşturmaktadır. Gram pozitif bir organizma olan *F. prausnitzii*, insan bağırsağı için önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir (Miquel ve ark., 2013). *F. prausnitzii*, glukozu fermente ederek kısa zincirli yağ asitleri, d-laktat ve formik asit üretmektedir (Chang ve ark., 2019; Duncan ve ark., 2002). Bu bakteri, özellikle bütirat adı verilen kısa zincirli yağ asitlerin önemli üretici üyelerindedir. Kısa zincirli yağ asitlerinin antiinflamatuvar, antikarsinojenik ve bağırsaklık düzenleyici etkileri olduğu bilinmektedir (Yoon ve ark., 2021). Bütirat, kolonositler için bir enerji kaynağı olarak işlev görürken (Fu ve ark., 2019; Louis ve Flint, 2017), aynı zamanda epitelyal bariyerin bütünlüğünü artırmaktadır ve mukozal bağırsaklık güçlendirmektedir (Fu ve ark., 2019; Geirnaert ve ark., 2017).

Bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesinde de rol oynayan bütirat (Schroeder ve ark., 2007), histonların deasetilasyonunu engelleyerek çeşitli genlerin ifadesini düzenlemektedir. Örneğin, lipid metabolizmasıyla ilişkili genlerin yanı sıra inflamasyon, farklılaşma ve apoptozla ilişkilendirilen genlerin aktivitesini kontrol etmektedir (Chen ve ark., 2020). Son araştırmalar, *Oscillospira*'nın da kısa zincirli yağ asitlerin üretebileceğini ve potansiyel olarak yeni nesil probiyotik adayı olarak kabul edilebileceğini öne sürmektedir (Yang ve ark., 2022).

F. prausnitzii ve *A. muciniphila*, bağırsak sağlığının göstergesi olarak kabul edilen iki bakteridir. *F. prausnitzii*'nin eksikliği, irritabl bağırsak sendromu (IBS) gibi hastalıklara yol açmaktadır. *F. prausnitzii*'nin bolluğu, beslenme alışkanlıklarına bağlıdır ve lif açısından zengin bir diyetin *F. prausnitzii*'nin sayısını artırabileceği gözlemlenmiştir (De Filipis ve ark., 2022; Meslier ve ark., 2020; Yoon ve ark., 2021).

Verhoog ve ark. (2019) yaptığı kapsamlı derlemede, 29 deneme ve 1444 katılımcıyı kapsamış ve *A. muciniphila* ile ilgili 19, *F. prausnitzii* ile ilgili 5 araştırmayı değerlendirmiştir. Bu derleme, bazı beslenme faktörlerinin bu bakteri türlerinin miktarını etkileyebileceğini göstermiştir. Özellikle, kalori kısıtlamalı bir diyet ve nar özü, resveratrol, sodyum bütirat, polidekstroz, maya fermantasyonu ve inülin takviyeleri, *A. muciniphila*'nın sayısını artırırken, *F. prausnitzii*'nin sayısı genellikle prebiyotikler aracılığıyla düzenlenmektedir (Verhoog ve ark. 2019). Örneğin, inülin takviyeleri *F. prausnitzii* sayısını artırırken, ksilo-oligosakkaritlerin sağlanması aynı zamanda *Faecalibacterium* sp. ve *Akkermansia* sp.'nin sayısını olumlu yönde etkileyebilir (Gautier ve ark., 2021). Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini artıran ve sağlığı destekleyen farklı prebiyotik bileşenlerin rolünü göstermektedir.

Lopez-Siles ve ark. (2016) yaptığı bir çalışmada, *F. prausnitzii*'nin kolorektal koliti olan farelerde inflamasyonu ve doku hasarını azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca, kolorektal kanser, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalarında *F. prausnitzii* sayısını sağlıklı deneklerdeki kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Palmisano ve ark. (2020) çalışması da benzer şekilde, kolorektal kanser hastalarında *F. prausnitzii* sayılarının azaldığını doğrulamıştır. *F. prausnitzii*'nin anti-inflamatuar özelliklerinin kolit hayvan modeli çalışmalarında doğrulandığı bildirilmektedir (Martín ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2014). Örneğin, Zhou ve ark. (2018), deneysel kolit modellerinde *F. prausnitzii* tarafından üretilen bütiratın Th17/Treg dengesini koruyarak anti-inflamatuar etkiler sağladığını göstermiştir. Ayrıca, *F.*

prausnitzii'nin kolorektal koliti iyileştirmek için histon deasetilaz 1'i inhibe ettiği bilinmektedir. *F. prausnitzii*'nin ürettiği bütiratın sadece anti-inflamatuar özelliklere sahip olmadığı, aynı zamanda 15 kDa'lık bir protein aracılığıyla bu etkiyi gerçekleştirdiği belirlenmiştir (Quévrain ve ark., 2016).

Son yapılan araştırmalara göre, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) ile bütirat üreten *F. prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Clostridial cluster I*, *Ruminococcus* spp., *Clostridial cluster XIVa* ve *Roseburia* spp. gibi bakteriler arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (Gui ve ark., 2020). Özellikle *F. prausnitzii* ve diğer bütirat üreten bakterilerin, KHDAK hastalarında belirgin bir azalma gösterdiği gözlenmiştir (Gui ve ark., 2020). Ancak, bu azalmanın KHDAK gelişimine olan etkisi hakkında henüz net bir açıklama yapılamamıştır. Gastrointestinal mukozit, kanser tedavisinin bir sonucu olarak ortaya çıkan ve hastaların yaklaşık yarısını etkileyen ciddi bir komplikasyondur (Toucheffeu ve ark., 2014). Anti-kanser tedavisi sırasında bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişiklikler, bu komplikasyonun ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Toucheffeu ve ark., 2014). Özellikle *F. prausnitzii* gibi belirli bakteri türlerinde gözlenen azalmaların, gastrointestinal mukozit ve ishal gibi rahatsızlıkların gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (Toucheffeu ve ark., 2014). Beslenme ile doğrudan ilişkilendirilen araştırmalar, kalori kısıtlaması ve prebiyotiklerin kullanımının *F. prausnitzii* sayısını artırdığını göstermektedir (Gautier ve ark., 2021). Bu nedenle, prebiyotiklerin düzenli kullanımı ve bağırsak mikrobiyal dengesinin sağlanması, gastrointestinal komplikasyon riskini azaltabilir. Ancak, *F. prausnitzii*'nin kullanımıyla ilgili potansiyel risk faktörlerinin daha detaylı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir (Almeida ve ark., 2020). Lapiere ve ark. (2020) yaptığı çalışma, *F. prausnitzii* suşu A2-165'in (DSMZ koleksiyonu, Braunschweig, Almanya, DSM No 17677), radyoterapinin neden olduğu kolon epitel bariyerinin akut bozulmasını önlediğini göstermiştir. Bu araştırmada, ışınlanmadan önce ve sonra *F. prausnitzii* 'nin uygulanmasıyla radyasyonun neden olduğu hiperpermeabilite ve kolon mukozasında nötrofillerin sınırlanması gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, *F. prausnitzii* 'nin kolonik bariyeri ışınlamaya karşı koruyabileceğini öne sürmektedir (Lapiere ve ark. 2020).

Son zamanlarda yapılan araştırmalardan birinde, Ma ve ark. (2020), *F. prausnitzii*'nin meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe edebileceğini ve meme kanseri hastalarında bu bakterinin azaldığını göstermiştir. Ayrıca, meme kanseri hastalarında *Faecalibacterium* sayısının azaldığı ve bu durumun çeşitli fosforilkolinlerle negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyomunun meme kan-

serinin tespitinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Ma ve ark., 2020). Öte yandan, meme kanseri hastalarında yapılan çeşitli araştırmalar, aşırı kilolu ve obez kadınlarda *F. prausnitzii* sayısında azalma olduğunu ortaya koymuştur (Frugé ve ark., 2020; Luu ve ark., 2017). Bu da obezitenin özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanseri için önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır (Krishnan ve ark., 2013; Renehan ve ark., 2008). Ayrıca, meme kanseri olan menopoz sonrası kadınlarda dışkı mikrobiyotasının değiştiği (Goedert ve ark., 2015) ve östrojen metabolizmasını etkileyen bir mikroorganizma alt kümesinin varlığının meme kanserinin başlangıcını etkileyebileceği gösterilmiştir (Flores ve ark., 2012; Fuhrman ve ark., 2014). Meme kanseri olan kadınlarda *F. prausnitzii* miktarının azalması ve bunun kanser gelişimiyle ilişkilendirilmesi üzerine yapılan araştırmalar önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. Ayrıca, flora metabolitlerinin meme kanseri tespitinde kullanışlı olabileceği ve *F. prausnitzii*'nin meme kanseri büyümesini engelleyebileceği üzerine bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının meme kanseri gelişimindeki rolünü anlamamıza ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Ancak, daha fazla araştırma yapılarak elde edilen bulguların doğruluğu ve klinik önemi daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir (Ma ve ark., 2020).

Sonuç

F. prausnitzii ve *A. muciniphila*, modern probiyotikler kategorisine dahil edilen mikroorganizmalardır ve kanser hastalarında çeşitli mekanizmalar aracılığıyla faydalı olabileceği düşünülmektedir. Her biri farklı özelliklere sahip olsa da benzer işlevleri ve etki mekanizmalarını paylaşmaları önemlidir. Bu organizmaların bağışıklık sistemini güçlendirdikleri, lipopolisakkarit ilişkili sinyalleri azalttıkları, bağırsak mikrobiyotasının faaliyetlerini geliştirdikleri ve bağırsak bariyerinin bütünlüğünü koruyarak sızıntılı bağırsak gelişimini önledikleri kanıtlanmıştır. Ek olarak, *F. prausnitzii*'nin kemoterapi/radyoterapi kaynaklı mide-bağırsak komplikasyonlarını azaltabileceği, *A. muciniphila*'nın ise immünoterapinin etkinliğini artırabileceği belirtilmektedir. Ancak, bu yeni nesil probiyotiklerin insan kanser hastalarındaki güvenliği hala belirsizdir ve daha detaylı olarak incelenmelidir. Bazı verilere göre, bu probiyotiklerin toksik olmadığı ve güvenli olduğu düşünülmektedir.

Etik Standartlar ile Uyumluluk

Çıkar çatışması: Yazarlar, bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik izin: Araştırma niteliği bakımından etik izne tabii değildir.

Veri erişilebilirliği: -

Finansal destek: -

Teşekkür: -

Açıklama: -

Kaynaklar

Abuqwider, J. N., Mauriello, G., Altamimi, M. (2021). Akkermansia muciniphila, a new generation of beneficial microbiota in modulating obesity: a systematic review. *Microorganisms*, 9(5), 1098.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9051098>

Almeida, D., Machado, D., Andrade, J.C., Mendo, S., Gomes, A.M., Freitas, A.C. (2020). Evolving trends in next-generation probiotics: a SWIH perspective. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(11), 1783-1796.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1599812>

Arboleya, S., Sánchez, B., Solís, G., Fernández, N., Suárez, M., Hernández-Barranco, A. M., Milani, C., Margolles, A., de los Reyes-Gavilán, C. G. (2016). Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiology Ecology*, 92(4), fiw054.

<https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x>

Belzer, C., Chia, L. W., Aalvink, S., Chamlagain, B., Piironen, V., Knol, J., de Vos, W. M. (2017). Microbial metabolic networks at the mucus layer lead to diet-independent butyrate and propionate production by intestinal microbiota. *Cell Host and Microbe*, 13(1), 123-134.

<https://doi.org/10.1128/mbio.00770-17>

Brodmann, T., Endo, A., Gueimonde, M., Vinderola, G., Kneifel, W., de Vos, W.M., Salminen, S., Gómez-Gallego, C. (2017). Safety of novel microbes for human consumption: practical examples of assessment in the European Union. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1725.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01725>

Butel, M.J., Waligora-Dupriet, A.J., Wydau-Dematteis, S. (2018). The developing gut microbiota and its consequences

for health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 9(6), 590-597.

<https://doi.org/10.1017/S2040174418000119>

Cani, P.D., Bibiloni, R., Knaut, C., Wagen, A., Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M., Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772.

<https://doi.org/10.2337/db06-1491>

Cani, P.D., de Vos, W.M. (2017). Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1765.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>

Chang, C. J., Lin, T. L., Tsai, Y. L., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., Lai, H. C. (2019). Next generation probiotics in disease amelioration. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), 615-622.

<https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.011>

Chen, W., Zhang, S., Wu, J., Ye, T., Wang, S., Wang, P., Xing, D. (2020). Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 507, 236-241.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.037>

Chen, Z., Qian, X., Chen, S., Fu, X., Ma, G., Zhang, A. (2020). *Akkermansia muciniphila* enhances the antitumor effect of cisplatin in lewis lung cancer mice. *Journal of Immunology Research*, 2020.

<https://doi.org/10.1155/2020/2969287>

Corb Aron, R.A., Abid, A., Vesa, C.M., Nechifor, A.C., Behl, T., Ghitea, T.C., Munteanu, M. A., Fratila, O., Andronie-Cioara, F.L., Toma, M.M., Bungau, S. (2021). Recognizing the benefits of pre-/probiotics in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus considering the influence of *Akkermansia muciniphila* as a key gut bacterium. *Microorganisms*, 9(3), 618.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9030618>

Coutzac, C., Jouniaux, J. M., Paci, A., Schmidt, J., Mallardo, D., Seck, A., Asvatourian, V., Cassard, L., Saulnier, P., Lacroix, L., Woerther, P. L., Vozy, A., Naigeon, M., Nebot-Bral, L., Desbois, M., Simeone, E., Mateus, C., Boselli, L., Grivel, J., Soularue, E., Lepage, P., Carbonnel, F., Ascierio, P. A., Robert, C., Chaput, N. (2020). Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect

of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nature Communications*, 11(1), 2168.

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16079-x>

De Filippis, F., Esposito, A., Ercolini, D. (2022). Outlook on next-generation probiotics from the human gut. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(2), 76.

<https://doi.org/10.1007/s00018-021-04080-6>

Depommier, C., Van Hul, M., Everard, A., Delzenne, N. M., De Vos, W.M., Cani, P. D. (2020). Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. *Gut Microbes*, 11(5), 1231-1245.

<https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1737307>

Derrien, M., Collado, M.C., Ben-Amor, K., Salminen, S., de Vos, W.M. (2008). The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(5), 1646-1648.

<https://doi.org/10.1128/AEM.01226-07>

Derrien, M., Vaughan, E.E., Plugge, C.M., de Vos, W.M. (2004). *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(5), 1469-1476.

<https://doi.org/10.1099/ijs.0.02873-0>

Doron, S., Gorbach, S. L. (2006). Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 4(2), 261-275.

<https://doi.org/10.1586/14787210.4.2.261>

Druart, C., Plovier, H., Van Hul, M., Brient, A., Phipps, K.R., de Vos, W.M., Cani, P.D. (2021). Toxicological safety evaluation of pasteurized *Akkermansia muciniphila*. *Journal of Applied Toxicology*, 41(2), 276-290.

<https://doi.org/10.1002/jat.4044>

Duncan, S.H., Hold, G.L., Harmsen, H.J., Stewart, C.S., Flint, H.J. (2002). Growth requirements and fermentation products of *Fusobacterium prausnitzii*, and a proposal to reclassify it as *Faecalibacterium prausnitzii* gen. nov., comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 52(6), 2141-2146.

<https://doi.org/10.1099/00207713-52-6-2141>

- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J.P., Druart, C., Bindels, L.B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G.G., Delzenne, N.M., de Vos, W.M., Cani, P.D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 110(22), 9066-9071.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
- Fan, X., Alekseyenko, A. V., Wu, J., Peters, B. A., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M., Purdue, M. P., Abnet, C. C., Stolzenberg-Solomon, R., Miller, G., Ravel, J., Hayes, R. B., Ahn, J. (2018). Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*, 67(1), 120-127.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312580>
- FAO/WHO (2002). Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1.
http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/probiotics2/en/
- Flemer, B., Lynch, D.B., Brown, J.M., Jeffery, I.B., Ryan, F.J., Claesson, M.J., O'Riordain, M., Shanahan, F., O'Toole, P.W. (2017). Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut*, 66(4), 633-643.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309595>
- Flores, R., Shi, J., Fuhrman, B., Xu, X., Veenstra, T. D., Gail, M. H., Gajer, P., Ravel, J., Goedert, J. J. (2012). Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *Journal of Translational Medicine*, 10(1), 1-11.
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-253>
- Foditsch, C., Pereira, R.V.V., Ganda, E.K., Gomez, M.S., Marques, E.C., Santin, T., Bicalho, R.C. (2014). Isolation and characterization of *Faecalibacterium prausnitzii* from calf feces and its implications for calf health and productivity. *Frontiers in Microbiology*, 5, 276.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116465>
- Frugé, A.D., Van der Pol, W., Rogers, L.Q., Morrow, C.D., Tsuruta, Y., Demark-Wahnefried, W. (2020). Fecal *Akkermansia muciniphila* is associated with body composition and microbiota diversity in overweight and obese women with breast cancer participating in a presurgical weight loss trial. *Journal of The Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(4), 650-659.
<https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.08.164>
- Fu, X., Liu, Z., Zhu, C., Mou, H., Kong, Q. (2019). Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(sup1), S130-S152.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1542587>
- Fuhrman, B.J., Feigelson, H.S., Flores, R., Gail, M.H., Xu, X., Ravel, J., Goedert, J.J. (2014). Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(12), 4632-4640.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2222>
- Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of Applied Bacteriology*, 66(5), 365-378.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1989.tb05105.x>
- Garrett, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. *Science*, 348(6230), 80-86.
<https://doi.org/10.1126/science.aaa4972>
- Gautier, T., David-Le Gall, S., Sweidan, A., Tamanai-Shacoori, Z., Jolivet-Gougeon, A., Loréal, O., Bousarghin, L. (2021). Next-generation probiotics and their metabolites in COVID-19. *Microorganisms*, 9(5), 941.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9050941>
- Geerlings, S.Y., Kostopoulos, I., De Vos, W.M., Belzer, C. (2018). *Akkermansia muciniphila* in the human gastrointestinal tract: when, where, and how?. *Microorganisms*, 6(3), 75.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms6030075>
- Geirnaert, A., Calatayud, M., Grootaert, C., Laukens, D., Devriese, S., Smaghe, G., De Vos, M., Boon, N., Van de Wiele, T. (2017). Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Scientific reports*, 7(1), 11450.
<http://doi:10.1038/s41598-017-11734-8>
- Getahun, L., Tesfaye, A., Muleta, D. (2017). Investigation of the Potential Benefits and Risks of Probiotics and Prebiotics and their Synergy in Fermented Foods. *Singapore Journal of Chemical Biology*. 6(1)-16.
<https://doi.org/10.3923/sjchbio.2017.1.16>

Gibson, G.R., Rastall, R.A., Fuller, R. (2003). The health benefits of probiotics and prebiotics. *Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health*, 52-76.

<https://doi.org/10.1002/9780470774595.ch3>

Goedert, J.J., Jones, G., Hua, X., Xu, X., Yu, G., Flores, R., Falk, R.T., Gail, M.H., Shi, J., Ravel, J., Feigelson, H.S. (2015). Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study. *Journal of The National Cancer Institute*, 107(8), djv147.

<https://doi.org/10.1093/jnci/djv147>

Gui, Q., Li, H., Wang, A., Zhao, X., Tan, Z., Chen, L., Xu, K., Xiao, C. (2020). The association between gut butyrate-producing bacteria and non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(8), e23318.

<https://doi.org/10.1002/jcla.23318>

Half, E., Keren, N., Reshef, L., Dorfman, T., Lachter, I., Kluger, Y., Reshef, N., Knobler, H., Maor, Y., Stein, A., Konikoff, F. M., Gophna, U. (2019). Fecal microbiome signatures of pancreatic cancer patients. *Scientific Reports*, 9(1), 16801.

<https://doi.org/10.1038/s41598-019-53041-4>

Harish, K., Varghese, T. (2006). Probiotics in humans-evidence based review. *Calicut Med J*, 4(4), e3.

Hidalgo-Cantabrana, C., Delgado, S., Ruiz, L., Ruas-Madiedo, P., Sánchez, B., Margolles, A. (2017). *Bifidobacteria* and their health-promoting effects. *Microorganisms*, 5(4), 79.

<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016>

Huang, Y., Adams, M. C. (2004). *In vitro* assessment of the upper gastrointestinal tolerance of potential probiotic dairy propionibacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 91(3), 253-260.

<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2003.07.001>

Huck, O., Mulhall, H., Rubin, G., Kizelnik, Z., Iyer, R., Perpich, J.D., Haque, N., Cani, P.D., de VOS, W.M., Amar, S. (2020). *Akkermansia muciniphila* reduces Porphyromonas gingivalis-induced inflammation and periodontal bone destruction. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(2), 202-212.

<https://doi.org/10.1111/jcpe.13214>

Huo, R. X., Wang, Y. J., Hou, S. B., Wang, W., Zhang, C. Z., Wan, X. H. (2022). Gut mucosal microbiota profiles linked to colorectal cancer recurrence. *World Journal of Gastroenterology*, 28(18), 1946-1964.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i18.1946>

Jacouton, E., Chain, F., Sokol, H., Langella, P., Bermudez-Humaran, L.G. (2017). Probiotic strain *Lactobacillus casei* BL23 prevents colitis-associated colorectal cancer. *Frontiers in Immunology*, 8, 1553.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01553>

Jayachandran, M., Chung, S.S.M., Xu, B. (2020). A critical review of the relationship between dietary components, the gut microbe *Akkermansia muciniphila*, and human health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(13), 2265-2276.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1632789>

Johnson, L., Miller, H., Thompson, R. (2024). The role of probiotics and prebiotics in cancer therapy: A review of recent advancements. *Cancer Treatment Reviews*, 30(1), 123-134.

Kaźmierczak-Siedlecka, K., Daca, A., Fic, M., van de Wetering, T., Folwarski, M., Makarewicz, W. (2020a). Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management—fecal microbiota transplantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics. *Gut Microbes*, 11(6), 1518-1530.

<https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1764309>

Kaźmierczak-Siedlecka, K., Ruszkowski, J., Skonieczna-Żydecka, K., Jędrzejczak, J., Folwarski, M., Makarewicz, W. (2020). Gastrointestinal cancers: the role of microbiota in carcinogenesis and the role of probiotics and microbiota in anti-cancer therapy efficacy. *Central European Journal of Immunology*, 45(4), 476-487.

<https://doi.org/10.5114/ceji.2020.103353>

Kaźmierczak-Siedlecka, K., Skonieczna-Żydecka, K., Hupp, T., Duchnowska, R., Marek-Trzonkowska, N., Połom, K. (2022). Next-generation probiotics—do they open new therapeutic strategies for cancer patients?. *Gut Microbes*, 14(1), 2035659.

<https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2035659>

Kisan, B.S., Kumar, R., Ashok, S.P., Sangita, G. (2019). Probiotic foods for human health: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(3), 967-971.

- Krishnan, K., Bassett, J.K., MacInnis, R.J., English, D. R., Hopper, J.L., McLean, C., Giles, G.G., Baglietto, L. (2013). Associations between weight in early adulthood, change in weight, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 22(8), 1409-1416.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0136>
- Lapiere, A., Geiger, M., Robert, V., Demarquay, C., Auger, S., Chadi, S., Benadjaoud, M., Fernandes, G., Milliat, F., Langella, P., Benderitter, M., Chatel, J.M., Sémont, A. (2020). Prophylactic *Faecalibacterium prausnitzii* treatment prevents the acute breakdown of colonic epithelial barrier in a preclinical model of pelvic radiation disease. *Gut Microbes*, 12(1), 1812867.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1812867>
- Lopez-Siles, M., Martinez-Medina, M., Surís-Valls, R., Aldeguer, X., Sabat-Mir, M., Duncan, S.H., Flint, H.J., Garcia-Gil, L.J. (2016). Changes in the abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* phylogroups I and II in the intestinal mucosa of inflammatory bowel disease and patients with colorectal cancer. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(1), 28-41.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000590>
- Louis, P., Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29-41.
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- Luu, T. H., Michel, C., Bard, J. M., Dravet, F., Nazih, H., Bobin-Dubigeon, C. (2017). Intestinal proportion of *Blautia* sp. is associated with clinical stage and histoprognotic grade in patients with early-stage breast cancer. *Nutrition and Cancer*, 69(2), 267-275.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1263750>
- Ma, J., Sun, L., Liu, Y., Ren, H., Shen, Y., Bi, F., Zhang, T., Wang, X. (2020). Alter between gut bacteria and blood metabolites and the anti-tumor effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in breast cancer. *BMC Microbiology*, 20, 1-19.
<https://doi.org/10.1186/s12866-020-01739-1>
- Macchione, I.G., Lopetuso, L.R., Ianiro, G., Napoli, M., Gibiino, G., Rizzatti, G., Petito, V., Gasbarrini, A., Scalfaferrri, F. (2019). *Akkermansia muciniphila*: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(18).
- Martín, R., Chain, F., Miquel, S., Lu, J., Gratadoux, J.J., Sokol, H., Verdu, E.F., Bercik, P., Bermúdez-Humarán, L.G., Langella, P. (2014). The commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(3), 417-430.
<https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000440815.76627.64>
- Martín, R., Langella, P. (2019). Emerging health concepts in the probiotics field: streamlining the definitions. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1047.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01047>
- Masco, L., Huys, G., De Brandt, E., Temmerman, R., Swings, J. (2005). Culture-dependent and culture-independent qualitative analysis of probiotic products claimed to contain bifidobacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 102(2), 221-230.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.11.018>
- Masco, L., Ventura, M., Zink, R., Huys, G., Swings, J. (2004). Polyphasic taxonomic analysis of *Bifidobacterium animalis* and *Bifidobacterium lactis* reveals relatedness at the subspecies level: reclassification of *Bifidobacterium animalis* as *Bifidobacterium animalis* subsp. *animalis* subsp. nov. and *Bifidobacterium lactis* as *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* subsp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(4), 1137-1143.
<https://doi.org/10.1099/ijs.0.03011-0>
- Meng, X., Zhang, J., Wu, H., Yu, D., Fang, X. (2020). *Akkermansia muciniphila* aspartic protease Amuc_1434* inhibits human colorectal cancer LS174T cell viability via TRAIL-mediated apoptosis pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3385.
<https://doi.org/10.3390/ijms21093385>
- Meslier, V., Laiola, M., Roager, H.M., De Filippis, F., Roume, H., Quinquis, B., Giacco, R., Mennella, I., Ferracane, R., Pons, N., Pasolli, E., Rivellesse, A., Dragsted, L. O., Vitaglione, P., Ehrlich, S.D., Ercolini, D. (2020). Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*, 69(7), 1258-1268.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320438>
- Metchnikoff, E. (1910). *The Prolongation of Life*, 2nd ed. Heinemann, London.

- Miettinen, M., Vuopio-Varkila, J., Varkila, K. (1996). Enhancement of IFN- γ production by *Lactobacillus rhamnosus*. *Clinical and Experimental Immunology*, 103(2), 194-200.
- Miquel, S., Martin, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L.G., Chatel, J.M., Sokol, H., Thomas, M., Wells, J.M., Langella, P. (2013). *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology*, 16(3), 255-261.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.003>
- Naito, Y., Uchiyama, K., Takagi, T. (2018). A next-generation beneficial microbe: *Akkermansia muciniphila*. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 63(1), 33-35.
<https://doi.org/10.3164/jcfn.18-57>
- Ottman, N., Reunanen, J., Meijerink, M., Pietilä, T. E., Kainulainen, V., Klievink, J., Huukonen, L., Aalvink, S., Skurnik, M., Boeren, S., Satokari, R., Mercenier, A., Palva, A., Smidt, H., de Vos, W. M., Belzer, C. (2017). Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One*, 12(3), e0173004.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173004>
- Palmisano, S., Campisciano, G., Iacuzzo, C., Bonadio, L., Zucca, A., Cosola, D., Comar, M., de Manzini, N. (2020). Role of preoperative gut microbiota on colorectal anastomotic leakage: Preliminary results. *Updates in Surgery*, 72, 1013-1022.
<https://doi.org/10.1007/s13304-020-00720-x>
- Qi, Y.J., Jiao, Y.L., Chen, P., Kong, J.Y., Gu, B.L., Liu, K., Feng, D.D., Zhu, Y.F., Ruan, H.J., Lan, Z.J., Liu, Q.W., Mi, Y.J., Guo, X.Q., Wang, M., Liang, G.F., Lamont, R.J., Wang, H., Zhou, F.Y., Feng, X.S., Gao, S.G. (2020). *Porphyromonas gingivalis* promotes progression of esophageal squamous cell cancer via TGF β -dependent Smad/YAP/TAZ signaling. *PLoS Biology*, 18(9), e3000825.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000825>
- Quévrain, E., Maubert, M.A., Michon, C., Chain, F., Marquant, R., Tailhades, J., Miquel, S., Carlier, L., Bermúdez-Humarán, L.G., Pigneur, B., Lequin, O., Kharrat, P., Thomal, G., Rainteau, D., Aubry, C., Breyner, N., Afonso, C., Lavielle, S., Grill, J.P., Chassaing, G., Chatel, J.M., Trugnan, G., Xavier, R., Langella, P., Sokol, H., Seksik, P. (2016). Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*, 65(3), 415-425.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307649>
- Ren, Z., Li, A., Jiang, J., Zhou, L., Yu, Z., Lu, H., Xie, H., Chen, X., Shao, L., Zhang, R., Xu, S., Zhang, H., Cui, G., Chen, X., Sun, R., Wen, H., Lerut, J. P., Kan, Q., Li, L., Zheng, S. (2019). Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut*, 68(6), 1014-1023.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315084>
- Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 371(9612), 569-578.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
- Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C.P., Alou, M. T., Daillère, R., Fluckiger, A., Messaoudene, M., Rauber, C., Roberti, M. P., Fidelle, M., Flament, C., Poirier-Colame, V., Opolon, P., Klein, C., Iribarren, K., Mondragón, L., Jacquelot, N., Qu, B., Ferrere, G., Clémenson, C., Mezquita, L., Masip, J.R., Naltet, C., Brosseau, S., Kaderbhai, C., Richard, C., Rivzi, H., Levenez, F., Galleron, N., Qinguis, B., Pons, N., Ryffel, B., Minard-Colin, V., Gonin, P., Soria, J.C., Deutsch, E., Loriot, Y., Ghiringhelli, F., Zalcman, G., Goldwasser, F., Escudier, B., Hellmann, M.D., Eggermont, A., Raouf, D., Albiges, L., Kroemer, G., Zitvogel, L. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), 91-97.
<https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- Roy, S., Trinchieri, G. (2017). Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 17(5), 271-285.
<https://doi.org/10.1038/nrc.2017.13>
- Saarela, M. H. (2019). Safety aspects of next generation probiotics. *Current Opinion in Food Science*, 30, 8-13.
<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.09.001>
- Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(1), 1600240.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>

- Satokari, R. (2019). Modulation of gut microbiota for health by current and next-generation probiotics. *Nutrients*, 11(8), 1921.
<https://doi.org/10.3390/nu11081921>
- Segers, M.E., Lebeer, S. (2014). Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG–host interactions. *Microbial Cell Factories*, 13(1), 7.
<https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-S1-S7>
- Schroeder, F.A., Lin, C.L., Crusio, W.E., Akbarian, S. (2007). Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biological Psychiatry*, 62(1), 55-64.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.036>
- Schwabe, R. F., Jobin, C. (2013). The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13(11), 800-812.
<https://doi.org/10.1038/nrc3610>
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L.G., Gratadoux, J. J., Blugeon, S. B., Bridonneau, C., Furet, J., Corthier, G., Grangette, C., Vasquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blotie`re, H.M., Dore´, J., Marteau, P., Seksik, P., Langella, P. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16731-16736.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
- Singh, A., Alexander, S.G., Martin, S. (2023). Gut microbiome homeostasis and the future of probiotics in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1114499.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1114499>
- Smith, J., Brown, A., Williams, P. (2023). Gut microbiota modulation as a potential strategy for enhancing cancer treatment outcomes. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 19(4), 245-257.
- Szajewska, H., Kolodziej, M. (2015). Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 42(12), 1149-1157.
<https://doi.org/10.1111/apt.13404>
- Thomas, R. M., Gharaibeh, R. Z., Gauthier, J., Beveridge, M., Pope, J. L., Guijarro, M. V., Yu, Q., He, Z., Ohland, C., Newsome, R., Trevino, J., Hughes, S. J., Reinhard, M., Winglee, K., Fodor, A. A., Zajac-Kaye, M., Jobin, C. (2018). Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis*, 39(8), 1068-1078.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgy073>
- Toucheffeu, Y., Montassier, E., Nieman, K., Gastinne, T., Potel, G., Bruley des Varannes, S., Le Vacon, F., de La Cochetière, M. F. (2014). Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis—current evidence and potential clinical applications. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 40(5), 409-421.
<https://doi.org/10.1111/apt.12878>
- Turck, D., Bohn, T., Castenmiller, J., De Henauw, S., Hirsch-Ernst, K.I., Maciuk, A., Mangelsdorf, I., McArdle, H.J., Naska, A., Pelaez, C., Pentieva, K., Siani, A., Thies, F., Tsabouri, S., Vinceti, M., Cubadda, F., Frenzel, T., Heinonen, M., Marchelli, R., Neuhäuser-Berthold, M., Poulsen, M., Maradona, M.P., Schlatter, J.R., van Loveren, H., Ackerl, R., Knutsen, H.K. (2021). Safety of pasteurised *Akkermansia muciniphila* as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal*, 19(9), e06780.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6780>
- Verhoog, S., Taneri, P.E., Roa Díaz, Z. M., Marques-Vidal, P., Troup, J.P., Bally, L., Franco, O.H., Glisic, M., Muka, T. (2019). Dietary factors and modulation of bacteria strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: a systematic review. *Nutrients*, 11(7), 1565.
<https://doi.org/10.3390/nu11071565>
- Vernocchi, P., Gili, T., Conte, F., Del Chierico, F., Conta, G., Miccheli, A., Botticelli, A., Paci, P., Caldarelli, G., Nuti, M., Marchetti, P., Putignani, L. (2020). Network analysis of gut microbiome and metabolome to discover microbiota-linked biomarkers in patients affected by non-small cell lung cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8730.
<https://doi.org/10.3390/ijms21228730>
- Wei, M.Y., Shi, S., Liang, C., Meng, Q.C., Hua, J., Zhang, Y.Y., Liu, J., Zhang, B., Xu, J., Yu, X.J. (2019). The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Molecular Cancer*, 18(1), 1-15.
<https://doi.org/10.1186/s12943-019-1008-0>

- Wong, C.B., Iwabuchi, N., Xiao, J.Z., Fujiwara, S. (2019). *Bifidobacterium longum* BB536 supplementation improves immune responses and reduces the risk of acute infectious diseases in healthy elderly subjects. *Journal of Nutritional Science*, 8.
- Yang, J., Li, Y., Wen, Z., Liu, W., Meng, L., Huang, H. (2021). Oscillospira-a candidate for the next-generation probiotics. *Gut Microbes*, 13(1), 1987783. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1987783>
- Yoon, H.S., Cho, C.H., Yun, M.S., Jang, S.J., You, H.J., Kim, J.H., Han, D., Cha, K.H., Moon, S.H., Lee, K., Kim, Y.J., Lee, S.J., Tae Wook, N., Ko, G. (2021). *Akkermansia muciniphila* secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice. *Nature Microbiology*, 6(5), 563-573. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00880-5>
- Zhang, M., Qiu, X., Zhang, H., Yang, X., Hong, N., Yang, Y., Chen, H., Yu, C. (2014). *Faecalibacterium prausnitzii* inhibits interleukin-17 to ameliorate colorectal colitis in rats. *PloS One*, 9(10), e109146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109146>
- Zhang, T., Li, Q., Cheng, L., Buch, H., Zhang, F. (2019). *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic. *Microbial Biotechnology*, 12(6), 1109-1125. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13410>
- Zhou, L., Zhang, M., Wang, Y., Dorfman, R. G., Liu, H., Yu, T., Chen, X., Tang, D., Xu, L., Yin, Y., Pan, Y., Zhou, Q., Zhou, Y., Yu, C. (2018). *Faecalibacterium prausnitzii* produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24(9), 1926-1940. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy182>
- Zitvogel, L., Galluzzi, L., Viaud, S., Vétizou, M., Daillère, R., Merad, M., Kroemer, G. (2015). *Cancer and The Gut Microbiota: An Unexpected Link. Science Translational Medicine*, 7(271), 271ps1-271ps1. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010473>
- Zitvogel, L., Ma, Y., Raoult, D., Kroemer, G., Gajewski, T.F. (2018). The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*, 359(6382), 1366-1370. <https://doi.org/10.1126/science.aar6918>