

# Kronik hastalıklarda 'yeni' yardımcı: mikrobiyota

**Prof. Dr. Süleyman Yıldırım**



Karabük'te doğdu. Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümünden mezun oldu (1994). ABD'de Iowa Eyalet Üniversitesinden YL derecesini aldıktan sonra ilaç firmalarında kısa süre çalıştı. Patojen bakterilerin genomik ve genetik analizleri üzerine Kuzey Karolina Eyalet Üniversitesinde doktora yaptı. İnsan ve primatların mikrobiyomu üzerine ABD'de 8 yıl araştırmalar yaptıktan sonra 2014 yılında İstanbul Medipol Üniversitesine döndü. Halen Medipol'de Uluslararası Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümünde mikrobiyom üzerine araştırmalarına devam etmektedir.

**D**ünya hayatının başlangıcına dair eldeki biyolojik teoriye göre bakteri ve arke hücreleri insan dahil ökaryotik hücre tipine sahip canlılardan çok daha önceleri vardı (1). Mikroorganizmaların dünyada biyojeokimyasal döngülerin devamında kritik rolü olduğunu düşünürsek insan aslında tam da mikroorganizmalar tarafından şekillenen hayatın misafiri olmuştur. Milyonlarca insanın patojen mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyon hastalıkları nedeniyle yok olması (Dört yıl içinde yaklaşık 200 milyon insanın ölümüne neden olan "kara ölüm" veba ya da 1918 yılında 50 milyon insanın ölümüne neden olan İspanyol gribi gibi) ve insanın üreme yeteneğine etkisi (ölü doğumlar, "fitness") düşünüldüğünde mikrobiyal dünyanın insanın tekamülüne katkıda bulunduğuyla ilişkin ipuçları bulunmaktadır. Diğer yandan hızlı ölümler yerine kronik enfeksiyonlara ve kanser gibi kronik hastalıklara neden olan ciddi patojen mikroorganizmalar da vardır (*HBV ve HBC, HIV, HPV, H. pylori, M. tuberculosis*, vb.). Katastrofik enfeksiyon salgınlarıyla anıldığından olsa gerek, mikroorganizmaları hep "düşman" ve hastalık etmeni olarak tanıdık. Halbuki vücudumuzda patojen olmayan ve çoğunluğu bağırsaklarımızda yaşayan yine çoğunluğu bakteri olmak üzere diğer mikroorganizma çeşitlerinden (mantar, virüs, protozoon, helmint) hepsi bulunur. İyi ama bunların varlığı da zaten uzun yıllardan beri biliniyordu ve

hepsine birden "insan florası" denirdi. O halde "mikrobiyota" nereden çıktı? Önce terimler değişti. Şimdilerde insan florası teriminin yerini "mikrobiyota" veya "mikrobiyom" aldı. Ancak ilk çıkışlarında farklı tanımlanmakla beraber her iki kelime son zamanlarda sık sık aynı anlamda kullanılıyor. Kısaca bu yeni terimleri tanımlamak gerekirse mikrobiyota tanımlanmış bir çevrede birlikte yaşayan mikroorganizmalar topluluğuna denir. Mikrobiyom ise mikrobiyota üyelerinden elde edilen DNA'lar koleksiyonu ve habitatıdır (2). Bu iki farklı tanım pek benimsenmediği için mikrobiyom ve mikrobiyota sık sık aynı anlamda kullanılmaktadır.

NIH'in 2007 yılında başlattığı ve sağlıklı insanlarda çeşitli anatomik bölgelerde mikrobiyom çeşitliliği ve dinamiğini incelemeyi amaçlayan proje, vücudumuzda yerleşik mikrobiyal hayatı tanıma bakımından tarihi bir başlangıç oldu. Son yıllarda mikrobiyomun çeşitlilik ve değişim dinamiklerinin de ötesine geçip hastalıklara fonksiyonel katkısı araştırma konusu oldu. Kanıtlar daha çok yeni, bilinmeyen çok şey ve cevaplanacak çok soru var ama şurası gerçek ki %90'ı bağırsaklarımızda yerleşik mikrobiyota adeta biyoreaktör gibi sindiremediğimiz bileşenleri ayrıştırıp henüz bilmediğimiz binlerce molekülün dolaşım sistemimize geçmesine neden olmaktadır (3). Kısa zincirli yağ asitleri denilen bütirat, propionat, asetat, folat, indol, modifiye safra asitleri, TMAO, nörotransmitter ya da eşdeğerleri, triptofan metabolik ürünleri

bildiğimiz sadece birkaç örnektir. Bu molekülleri bazen mikrobiyota yalnızca kendisi, bazen de konjuge safra asitlerinde olduğu gibi kendi enzimlerimiz ve mikrobiyota enzimleri ile beraber üretiyoruz. Bu moleküller dolaşım sistemine girip bağırsaktan uzak dokularda bile genlerimizin ifadesini değiştirebilmektedir. Bu gerçeklikten şu basit sonuca ulaşmak mümkündür: mikrobiyota vücudumuzun her organına doğrudan ya da dolaylı etki etme potansiyeline sahiptir. Dahası binlerce çeşit mikrobiyal türden oluşan mikrobiyotanın vücudumuzdaki antijen yükünü düşünebiliyor musunuz? Gerçekten de immün sisteminin gelişebilmesi ve dengede kalabilmesi için mikrobiyotaya ihtiyaç duyduğuna dair güçlü deneysel kanıtlar vardır (4). Demek ki mikrobiyota hem dolaşımımıza giren sentezlediği ve henüz çok azını tanımladığımız moleküller hem de immün sistemi üzerinden doğrudan ya da dolaylı biyolojik sistemlerimizi etkilemektedir.

Son on yıldır yapılan çalışmalarda akut ya da kronik hemen her hastalıkta mikrobiyota yapısının değiştiği ve çeşitliliğinin çoğu zaman azaldığı gösterilmiştir. O halde karşımızda cevaplanması gereken büyük bir soru vardır: Özellikle kronik hastalıklarda mikrobiyotanın manipüle edilip dengelenerek hastalığın seyri değiştirilebilir miyiz ve/veya klinikte biyobelirteç olarak kullanılabilir miyiz? Mikrobiyotayı nasıl manipüle edelim peki? Bu yazıda kısaca kronik hastalıklar ile insan vücudundaki yerleşik mikrobi-



yota ve immün sistem ilişkisi üzerinde duracağız.

### **Mikrobiyota, İmmün Sistem ve Kronik Hastalıklar İlişkisi**

Kronik hastalıkların hemen hepsinde immün sistemin asıl fonksiyonu olan dokuyu temizleme ve regülasyon yerine vücuda uzun dönemde zarar veren kronik inflamasyon vardır. Aynı zamanda bu hastalıkların çoğunda genellikle o hastalığa özgü yapıda çeşitliliği azalmış ve fırsatçı patojenlerin sayısı artmış (disbiyotik) mikrobiyota bulunduğu birçok araştırmada gösterilmiştir. Mikrobiyotanın %90'ı bağırsaklarımızda yerleşik olduğu gibi immün sistem hücrelerinin ezici çoğunluğu da bağırsaklardaki dokularda yerleşik ve mikrobiyota ile sürekli etkileşim halindedir. Bu dokularda gelişen inflamasyon sitokinleri veya başkalaşan sitotoksik immün hücreleri beyin dahil diğer organlara translokasyonu kronik inflamasyonu başlatabilir (5). İmmün sistemin mikrobiyota olmadan gelişemediği ve mikrobiyotanın antijen ve metabolitlerinin doğrudan ya da epigenetik mekanizmalar üzerinden immün sistem ile sürekli etkileşim içinde olduğunu biliyoruz. Kronik hastalıklarda kanda bakteri antijenlerinin artışının gözlemlendiği ve bu durumda bağırsak ve beyin geçirgenliğini arttırdığı ve bunun sistemik inflamasyona neden olduğuna

dair önemli kanıtlar vardır. Bu bakış açısından bile mikrobiyotamızın hemen her kronik hastalıkta rolü olacağını düşünmek yanlış olmaz. Hal böyle olunca teorik olarak mikrobiyotanın inflamasyonu yatıştırıcı diyet vs. ile dengelenmesi, en azından kronik hastalığı yavaşlatabilmesi ve yaşam kalitesini artırması beklenir. Mikrobiyota ve kronik hastalıklar ilişkisi üzerine en çok çalışma sindirim sistemi hastalıkları, karaciğer ve safra metabolizması hastalıkları, obezite ve diyabet, kanser, astım, kalp-damar hastalıkları ve alerji üzerine yapılan çalışmalar dikkat çekmektedir.

Bu yazıda hastalıkları tek tek incelemek yer kısıtı nedeniyle mümkün değildir. Ancak genel olarak bu çalışmalar, daha çok hastalıkta göreceli bolluğu (relative abundance) değişen bakteri türleri üzerine (*Clostridia*, *Enterobacteriaceae*, *Prevotella*, *Bacteroidetes*, vs.) ve mikrobiyotanın bağırsakta fermentasyonla ürettiği ve epitel hücreler için enerji kaynağı olan, aynı zamanda hücrelerde G-proteine bağlı reseptörler ve epigenetik mekanizmalar üzerinden diğer dokuları da etkileyebilen kısa zincirli yağ asitlerinin değişimlerini raporlamıştır. Konunun netleşmesi için mikrobiyotayla ilişkisi en çok çalışılan kronik hastalıklardan ateşli bağırsak hastalıkları ve kanser örnekleri üzerinde kısaca duralım.

İmmün sistemin mikrobiyota olmadan gelişemediği ve mikrobiyotanın antijen ve metabolitlerinin doğrudan ya da epigenetik mekanizmalar üzerinden immün sistemi ile sürekli etkileşim içinde olduğunu biliyoruz. Kronik hastalıklarda kanda bakteri antijenlerinin artışının gözlemlendiği ve bu durumda bağırsak ve beyin geçirgenliğini arttırdığı ve bunun sistemik inflamasyona neden olduğuna dair önemli kanıtlar var. Bu bakış açısından bile mikrobiyotamızın hemen her kronik hastalıkta rolü olacağını düşünmek yanlış olmaz.



Dolaşım sistemimize giren ve hemen her organa ulaşan mikrobiyota kaynaklı metabolitler ve immün sistem-mikrobiyota ilişkisinin akut veya kronik her hastalıkta doğrudan ya da dolaylı etkisi vardır. Bu nedenle özellikle kronik hastalıkların tedavisinde mikrobiyota en azından tedavinin bir parçası olması gerektiği düşünülmelidir... Mikrobiyotayı modüle eden en önemli faktörlerin başında diyet gelir. Bu nedenle inflamasyonu düşüren ve mikrobiyotayı dengeleyecek diyet türleri üzerine klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

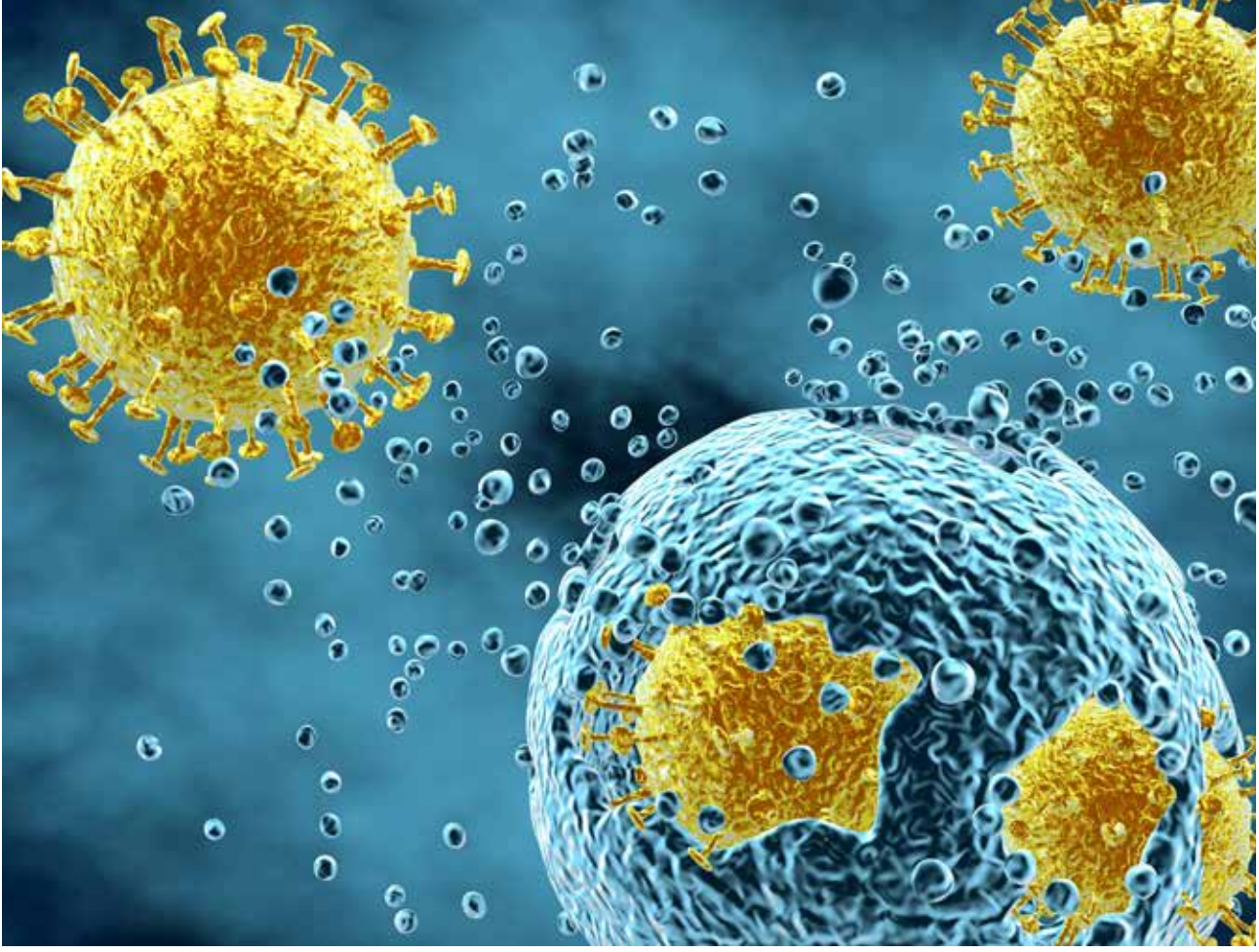
### **Kronik Hastalıklar - Mikrobiyota İlişkisi Üzerine İki Örnek: Ateşli Bağırsak Hastalığı ve Kanser**

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının (İBH) Ateşli bağırsak hastalıklarının (ABH) temelinde mutasyonlar nedeniyle immün sistemin mikrobiyal antijenlere karşı tolerasyon kapasitesini kaybedip mikrobiyotayla uyumlu olamaması (7) neden olarak gösterilse de etiyolojik faktörlerin tam açıklanamadığı kompleks kronik bir hastalıktır. Bağırsak mikrobiyotası ileri derecede disbiyotik olup fırsatçı patojenlerin sayısı artarken probiyotik türlerin (*Lactobacillus*, *Bifidobakteri*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, vb.) bağırsakta olmayışı veya aşırı azalması dikkat çekmektedir. Mikrobiyota türleri ile İBH ile ilişkilendirilmiş genetik varyantlar arasındaki bağlantı olduğuna dair kanıtlar son zamanlarda sunulmuştur (8). Elde edilen kanıtlar mikrobiyotanın hastalığa güçlü katkısı olduğunu göstermekle birlikte tek başına hastalığın etiyolojik faktörü olarak göstermekten uzaktır.

Mikrobiyota çalışmalarının önemli çıktılarından biri de mikrobiyota kaynaklı biyobelirteç tanımlama ve mikrobiyotayı modüle ederek kronik bir hastalığın hiç değilse yavaşlamasını sağlamak olmuştur. İBH'da mikrobiyota kaynaklı biyobelirteç (mikrobiyal tür, gen, yollar veya metabolitler) çalışmalarında önemli sonuçlar alınmıştır (9). Uluslararası çok merkezli ve geniş kohortla yapılan çalışmada bağırsak mikrobiyota türlerinin İBH alt tiplerinin yüksek duyarlılık ve özgüllükte ayırt edilmesini sağladığı gösterilmiştir. İBH tedavisinde probiyotik ve prebiyotik kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar azdır ve yapılan çalışmalarda henüz arzu edilen sonuçlara ulaşılma-

mıştır. Meta-analizlerde birden çok tür içeren formülasyonlarda Bifidobakteri türlerine ait suşların olması ile hastalığın remisyonu arasında korelasyon olduğu gözlemlenmiştir (10). Bifidobakteri'nin bağırsakta çoğalmasına neden olan prebiyotik (inulin) ile birlikte alınması önerilmiştir. Fekal transplantasyon (FT) klinik remiyon süresini iki kat arttırdığı bildirilmiş olmasına rağmen FT etkinliği ile ilgili yapılan sistematik özet çalışmasından (11) yeterli çalışma olmadığından kesin yargıya varmak için erken olduğu anlaşılmaktadır.

En bilinen kronik hastalıklardan kanser türleri ile mikrobiyota arasında önemli çalışmalar yayımlanmıştır. Bağırsak mikrobiyotası enzim bakımından çok zengin biyoreaktör olarak diyet yanında tedavi için bağırsaktan geçen hemen her ilacın kimyasal yapısını modifiye etme ve kemoterapide kullanılan ilacın etkisini değiştirme potansiyeline sahiptir ve bununla ilgili deneysel kanıtlardan elde edilen modeller literatüre girmiştir (12). Tabii kemoterapi ve radyoterapi hastanın mikrobiyota yapısını olumsuz yönde değiştireceği ve bu nedenle disbiyotik mikrobiyotadan hastaya negatif döngü oluşacağı da düşünülmelidir. İşte bu yüzden kanser hastalığı tedavisinde mikrobiyota ile ilgili dikkate değer başka çalışma ise hastaların henüz tedaviye başlamadan hastanın kendisinden alınıp korunacak bağırsak fekal örnekleri tedavi süresince hastaya otolog-fekal transplantasyonla geri verilmesidir. Randomize kontrollü klinik çalışmada bu yöntemin kanser tedavisinin başarısını arttırdığı gösterilmiştir (13). Kolorektal kanser ve kanser poliplerini erken teşhis için kullanılabilecek mikrobiyom kaynaklı biyobelirteçler üzerine patentler alınmış olduğundan yakın zamanda kliniğe standardize edilip girmesi şaşırtıcı olmayacaktır. Belki de konuyla ilgili en heyecan verici gelişmelerden biri de kanser immunoterapisi ve mikrobiyota bağlantısı üzerine çıkan son zamanlardaki bulgulardır (14, 15). Kanser immunoterapisinde "immune-checkpoint inhibitör" kullanımı bazı kanserlerin tedavisinde ümit vaat eden bir yaklaşım olmuştur. Ancak aynı tür kanser tedavisinde bu yeni tedaviye bütün hastalar cevap vermemektedir. Bunun tümör mikro çevresiyle ilgili birçok nedeni olmakla beraber bağırsak mikrobiyotasını oluşturan *Akkermansia muciniphila* gibi simbiyotik bakterilerin tedavide çok önemli rolü olduğu keşfedilmiştir (16).



## Sonuç

1. Birçok çalışmada kronik hastalık mikrobiyota ile ilişkilendirildi ancak ilişkilendirilen hastalığın ortaya çıkması ve gelişmesine mikrobiyotanın rolü (fonksiyonu) deneysel çalışmaların çok boyutlu ve zorluğu nedeniyle henüz tam anlaşılammıştır. Diğer yandan bu alandaki analitik yaklaşımların standardize edilememiş olması klinik uygulamaların gecikmesine neden olmaktadır.

2. Ancak şurası çok nettir; dolaşım sistemimize giren ve hemen her organa ulaşan mikrobiyota kaynaklı metabolitler ve immün sistem-mikrobiyota ilişkisi akut veya kronik her hastalıkta doğrudan ya da dolaylı etkisi vardır. Bu nedenle özellikle kronik hastalıkların tedavisinde mikrobiyota en azından tedavinin bir parçası olması gerektiği düşünülmelidir.

3. Mikrobiyota kaynaklı biyobelirteçler invaziv olmayan örnekleme ve duyarlılık ve özgüllük bakımından güçlü potansiyelle sahiptir bu konuyla ilgili kabul edilen patent başvurularının sayısı hızla artmaktadır.

4. Mikrobiyotayı modüle eden en önemli faktörlerin başında diyet gelmektedir. Bu nedenle inflamasyonu düşüren ve mikrobiyotanın dengeleyecek diyet türleri üzerine klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Prebiyotik, probiyotik-postbiyotik ve synbiyotik mikrobiyotayı modüle etme potansiyeli olmakla beraber ticari motivasyonla ve klinik çalışmalar olmadan kullanımı teşvik edildiğinden bu potansiyelin tam anlaşılmasını geciktirmektedir.

Mikrobiyom potansiyeli kliniğe yansımaları için kapsamlı, çok merkezli, boylamsal tasarımı klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyacı var.

6. Mikrobiyotanın kişiye özgün tarafı olduğunu düşünürsek hangi tedavinin kime daha çok uygun olduğu konusunda ilgilene kişiselleştirilmiş tip yaklaşımına uygunluğu görülmektedir. Örneğin çok satan probiyotik bazılarında fayda sağlarken birçok hastada faydası anlaşılmamıştır. Ya da bazı hastaların mikrobiyotası alınan ilacı faydasız moleküllere dönüştürürken başka hastalarda aynı ilaç faydalı görülebilmektedir. Ancak hem kişiselleştirilmiş tip hem mikrobiyota çalışmaları henüz çok yeni olduğundan pratikteki yansımaları için yeni bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1) McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TC, et al. *Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013. 110(9):3229-36

2) Marchesi JR, Ravel J. *The vocabulary of microbiome research: a proposal. Microbiome.* 2015. 3:31

3) Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. *Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 ;106(10):3698-703.

4) Somer, F., Backhed, F. *The gut microbiota--masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol.* 2013. 11(4):227-38

5) Atarashi K1, Tanoue T, Shima T, et al. *Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science.* 2011. 331:337-341

6) Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K. et al. *Bacterial endotoxin activity in human serum is*

*associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. Diabetes Care.* 2011. 34(8):1809-15

7) Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, et al. *Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Science.* 2016 352(6289):1116-20

8) Aschard H1, Laville V, Tchertgen ET. et al. *Genetic effects on the commensal microbiota in inflammatory bowel disease patients. PLoS Genet.* 2019 15(3):e1008018

9) Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N. et al. *A microbial signature for Crohn's disease. Gut.* 2017. 66(5):813-822

10) Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. *The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients.* 2019 11(2). pii: E293

11) Imdad A1, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, Acra S. *Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 13;11:CD012774

12) Spanogiannopoulos P1, Bess EN1, Carmody RN1, Turnbaugh PJ1. *The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nat Rev Microbiol.* 2016. 14(5):273-87

13) Taur Y, Coyte K, Schluter J, Robilotti E, et al, *Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. 2018. Sci Transl Med.* 10(460)

14) Gopalakrishnan V , Spencer CN, Nezi L et al. *Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science (2018) 359, 97-103*

15) Zitvogel L, Ma Y, Raoult, Kroemer G., Gajewski TF. *The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. Science. (2018).359, 1366-1370*

16) Routy B, Le Chatelier E, Derosa L. et al. *Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018. 359, 91-97*