

Bölüm 7

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI EKSENİNDE MULTİPL SKLEROZ: PROBİYOTİKLERİN ROLÜ

Rafiq GURBANOV¹

Cansu UZUN²

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) beyin ve omurilikte lezyonların oluşumu ile nörodejenerasyona neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Mielcarz ve Kasper, 2015). Erişkinlerde en sık görülen merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarından birisi olan MS, ilk olarak 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından bildirilmiştir (Mielcarz ve Kasper, 2015). MS hastalığının kesin tedavisinin bulunmamasına karşın hastalığın insidansının artmasını yavaşlatıcı ilaçlar ile tedavi seçenekleri bulunmaktadır. MS hastalarının yaklaşık 2/3'ünde ilk belirtiler 20-40 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır, ancak 15 yaş gibi daha erken başlangıçlı hastalar ve 50 yaşından sonra başlayan vakalar da görülmektedir. Dünyada yaklaşık 2,5 milyon insanı etkileyen bu hastalığın (Castillo-Álvarez ve Marzo-Sola, 2017) kadınlarda görülme olasılığı erkeklere oranla 2/3 kat daha sıktır (Ghasemi, Razavi ve Nikzad, 2017).

MS ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

MS etiyojisi açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen, birkaç hipotez otoimmüitenin hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığını savunmaktadır (Adameczyk-Sowa, Medrek, Madej, Michlicka ve Dobrakowski, 2017; Castillo-Álvarez ve Marzo-Sola, 2017). En yaygın olarak desteklenen görüş, MS'in CD4+ T hücre-odaklı bir otoimmün bozukluk olmasıdır (Adameczyk-Sowa ve diğerleri, 2017). MS hastaları kan beyin bariyerinin yıkımı sonucuyla inflamatuvar bir otoimmün bozukluk özelliklerinin çoğunu sergiler (Dendrou, Fugger ve Friese, 2015). MS lezyonlarında astrositler hastalık gelişiminde paradoksal bir rol oynamaktadır. Ancak deneysel veriler, astrositlerin sadece iltihaplanmaya

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, rafiq.gurbanov@bilecik.edu.tr

² Moleküler Biyolog, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, cansu.uzun1978@gmail.com

robiyotanın MS patogenezi muhtemel katkısının incelenmesi de gerekmektedir. Örneğin, miyelin reaktif patojenik T hücrelerin olgunlaşmasında akciğerler önemli bir organ olarak tanımlanmıştır (Odoardi ve diğerleri, 2012). Bu sebeple, gelecekteki çalışmalarda, akciğer ve deri gibi diğer doku mikrobiyotalarının MS patogenezi olan katkısı araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, komensal mikrobiyota'nın MSS T hücre otoimmün regülasyonundaki potansiyel mekanizmaları tanımlanmaktadır. İlgili moleküler yollar belirlendikten sonra, anti-inflamatuar metabolitleri üretmek için optimize edilmiş probiyotikler kullanılarak terapötik müdahale için yeni yaklaşımlar ortaya koyulabilir. Alternatif olarak, mikrobik anti-inflamatuar önleyici metabolitlerin sentetik analogları MSS'ne ulaşmak ve orada yerleşik hücrelerin patojenik aktivitesini sınırlamak için tasarlanabilecek şekilde geliştirilebilir (Quintana ve Prinz, 2017). Özetlersek, yapılan ve artan çalışmalar ile elde edilen sonuçlar neticesinde MS tedavisinde bağırsak mikrobiyotasının önemi vurgulanmaktadır ve mikrobiyotanın hedeflenmesi yeni tedaviler için umut vaat etmektedir. Ancak bunun için daha çok çalışmaya, bilgi birikimine ve bilinçli bir topluma ihtiyaç vardır. Hiç şüphesiz toplum sağlığını ve sosyal yaşantısını ciddi bir şekilde etkileyen Multipl sklerozun gastrointestinal mikrobiyota ile ilişkisinin hücresel düzeyde aydınlatılması hastalığın önlenmesine ve yeni tedavi seçeneklerinin ortaya koyulmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Adamczyk-Sowa, M., Medrek, A., Madej, P., Michlicka, W. ve Dobrakowski, P. (2017). Does the gut microbiota influence immunity and inflammation in multiple sclerosis pathophysiology? *Journal of Immunology Research*, 2017(7904821). doi:10.1155/2017/7904821
- Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., Van Der Veecken, J., Deroos, P., ... Rudensky, A. Y. (2013). Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 504(7480), 451–455. doi:10.1038/nature12726
- Azad, M. A. K., Sarker, M., Li, T. ve Yin, J. (2018). Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMed Research International*, 2018(947863), 1–8. doi:10.1155/2018/9478630
- Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., ... Wekerle, H. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(40), 10719–10724. doi:10.1073/pnas.1711233114
- Borody, T. J., Brandt, L. J. ve Paramsothy, S. (2014). Therapeutic faecal microbiota transplantation: Current status and future developments. *Current Opinion in Gastroenterology*, 30(1), 97–105. doi:10.1097/MOG.0000000000000027
- Borody, T. J. ve Campbell, J. (2012). Fecal Microbiota Transplantation. Techniques, Applications, and Issues. *Gastroenterology Clinics of North America*, 41(4), 781–803. doi:10.1016/j.gtc.2012.08.008

- Borody, T. J., Leis, S. ve Campbell, J. (2011). Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS) [abstract]. *American Journal of Gastroenterology*, 106(S352). doi:10.1038/ajg.2011.336
- Castillo-Álvarez, F. ve Marzo-Sola, M. E. (2017). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurologia*. doi:10.1016/j.nrl.2015.07.005
- Cekanaviciute, E., Yoo, B. B., Runia, T. F., Debelius, J. W., Singh, S., Nelson, C. A., ... Baranzini, S. E. (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(40), 10713–10718. doi:10.1073/pnas.1711235114
- Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S. ve Medzhitov, R. (2014). The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(6), 2247–2252. doi:10.1073/pnas.1322269111
- Cheifetz, A. S., Gianotti, R., Lubert, R. ve Gibson, P. R. (2017). Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 152(2), 415–429. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.004
- Chen, J., Chia, N., Kalari, K. R., Yao, J. Z., Novotna, M., Soldan, M. M. P., ... Mangalam, A. K. (2016). Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific Reports*, 27(6), 28484. doi:10.1038/srep28484
- Choi, C. H. ve Chang, S. K. (2015). Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 21(1), 4–7. doi:10.5056/jnm14142
- Compston, A. ve Coles, A. (2008). Multiple Sclerosis. *The Lancet*, 372(9248), 1502–1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7
- Correale, J. ve Villa, A. (2007). The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*, 40(2), 148–160. doi:10.1080/08916930601183522
- Cosorich, I., Dalla-Costa, G., Sorini, C., Ferrarese, R., Messina, M. J., Dolpady, J., ... Falcone, M. (2017). High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Science Advances*, 3(7), e1700492. doi:10.1126/sciadv.1700492
- D'Mello, C., Ronaghan, N., Zaheer, R., Dickey, M., Le, T., MacNaughton, W. K., ... Swain, M. G. (2015). Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain. *Journal of Neuroscience*, 35(30), 10821–10830. doi:10.1523/JNEUROSCI.0575-15.2015
- Dendrou, C. A., Fugger, L. ve Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15, 545–558. doi:10.1038/nri3871
- Di Giacinto, C., Marinaro, M., Sanchez, M., Strober, W. ve Boirivant, M. (2005). Probiotics Ameliorate Recurrent Th1-Mediated Murine Colitis by Inducing IL-10 and IL-10-Dependent TGF- β -Bearing Regulatory Cells. *The Journal of Immunology*. doi:10.4049/jimmunol.174.6.3237
- Didonna, A. ve Oksenberg, J. R. (2015). Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis. *Clinica Chimica Acta*, 449(16–22), 1–20. doi:10.1016/j.cca.2015.01.034
- Dolpady, J., Sorini, C., Di Pietro, C., Cosorich, I., Ferrarese, R., Saita, D., ... Falcone, M. (2016). Oral probiotic VSL#3 prevents autoimmune diabetes by modulating microbiota and promoting indoleamine 2,3-dioxygenase-enriched toleroge-

- nic intestinal environment. *Journal of Diabetes Research*, 2016(7569431), 1–12. doi:10.1155/2016/7569431
- Frohman, E. M., Racke, M. K. ve Raine, C. S. (2006). Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942–955. doi:10.1056/NEJMra052130
- Gelfand, J. (2018). *Fecal Microbiota Transplantation (FMT) of FMP30 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Phase 1b Clinical Trial to Evaluate Feasibility, Safety, Tolerability and Effects on Immune Function*. San Francisco. <https://clinicaltrials.ucsf.edu/trial/NCT03594487> adresinden erişildi.
- Ghasemi, N., Razavi, S. ve Nikzad, E. (2017). Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal*, 19(1), 1–10. doi:10.22074/CELLJ.2016.4867
- Haghikia, A., Jörg, S., Duscha, A., Berg, J., Manzel, A., Waschbisch, A., ... Linker, R. A. (2015). Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity*, 43(4), 817–829. doi:10.1016/j.immuni.2015.09.007
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M. ve Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787–8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
- Kaskow, B. ve Baecher-Allan, C. (2018). Effector T Cells in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(4), a029025. doi:10.1101/cshperspect.a029025
- Katz Sand, I. (2018). The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Current Nutrition Reports*, 7(3), 150–160. doi:10.1007/s13668-018-0236-z
- Khoruts, A. (2017). Fecal microbiota transplantation—early steps on a long journey ahead. *Gut Microbes*, 8(3), 199–204. doi:10.1080/19490976.2017.1316447
- Kigerl, K. A., Hall, J. C. E., Wang, L., Mo, X., Yu, Z. ve Popovich, P. G. (2016). Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury. *The Journal of Experimental Medicine*, 213(12), 2603–2620. doi:10.1084/jem.20151345
- Kirby, T. ve Ochoa-Repáraz, J. (2018). The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Medical Sciences*, 6(3 (69)), 1–20. doi:10.3390/medsci6030069
- Kobyliak, N., Conte, C., Cammarota, G., Haley, A. P., Styriak, I., Gaspar, L., ... Kruzliak, P. (2016). Probiotics in prevention and treatment of obesity: A critical view. *Nutrition and Metabolism*, 13(14), 1–13. doi:10.1186/s12986-016-0067-0
- Lee, H. Y., Park, J. H., Seok, S. H., Baek, M. W., Kim, D. J., Lee, K. E., ... Park, J. H. (2006). Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1761(7), 736–744. doi:10.1016/j.bbali.2006.05.007
- Lee, Y. K., Menezes, J. S., Umesaki, Y. ve Mazmanian, S. K. (2011). Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(S1), 4615–4622. doi:10.1073/pnas.1000082107
- Libbey, J. E., Sanchez, J. M., Doty, D. J., Sim, J. T., Cusick, M. F., Cox, J. E., ... Fujinami, R. S. (2018). Variations in diet cause alterations in microbiota and metabolites that follow changes in disease severity in a multiple sclerosis model. *Benef Microbes*, 9(3), 495–513. doi:10.3920/bm2017.0116

- Lovelace, M. D., Varney, B., Sundaram, G., Franco, N. F., Ng, M. L., Pai, S., ... Brew, B. J. (2016). Current evidence for a role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 7(246), 1–22. doi:10.3389/fimmu.2016.00246
- Mangalam, A. ve Murray, J. (2019). Microbial monotherapy with *Prevotella histicola* for patients with multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(1), 45–53. doi:10.1080/14737175.2019.1555473
- Mangalam, A., Shahi, S. K., Luckey, D., Karau, M., Marietta, E., Luo, N., ... Murray, J. (2017). Human Gut-Derived Commensal Bacteria Suppress CNS Inflammatory and Demyelinating Disease. *Cell Reports*, 20(6), 1269–1277. doi:10.1016/j.celrep.2017.07.031
- Mariman, R., Tielen, F., Koning, F. ve Nagelkerken, L. (2015). The Probiotic Mixture VSL#3 Has Differential Effects on Intestinal Immune Parameters in Healthy Female BALB/c and C57BL/6 Mice. *The Journal of Nutrition*, 145(6), 1354–1361. doi:10.3945/jn.114.199729
- Markowiak, P. ve Ślizewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(1021), 1–30. doi:10.3390/nu9091021
- Mielcarz, D. W. ve Kasper, L. H. (2015). The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology* içinde (ss. 1–10). New York: Springer. doi:10.1007/s11940-015-0344-7
- Mowry, E. M. ve Glenn, J. D. (2018). The Dynamics of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis in Relation to Disease. *Neurologic Clinics*, 36(1), 185–196. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.008
- Ochoa-Reparaz, J., Mielcarz, D. W., Ditrio, L. E., Burroughs, A. R., Begum-Haque, S., Dasgupta, S., ... Kasper, L. H. (2010). Central Nervous System Demyelinating Disease Protection by the Human Commensal *Bacteroides fragilis* Depends on Polysaccharide A Expression. *The Journal of Immunology*. doi:10.4049/jimmunol.1001443
- Ochoa-Reparaz, J., Mielcarz, D. W., Ditrio, L. E., Burroughs, A. R., Foureau, D. M., Haque-Begum, S. ve Kasper, L. H. (2009). Role of Gut Commensal Microflora in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, 183(10), 6041–6050. doi:10.4049/jimmunol.0900747
- Odoardi, F., Sie, C., Streyll, K., Ulaganathan, V. K., Schläger, C., Lodygin, D., ... Flügel, A. (2012). T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature*, 488(7413), 675–679. doi:10.1038/nature11337
- Okuno, T., Yuji, N., Makoto, K., Takata, K., Toru, K., Yamashita Kazuya, ... Hideki, M. (2015). The role of gut microbiota and diet in experimental autoimmune encephalitis and multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 5(1), 30–37. doi:10.1111/cen3.12270
- Ouyang, W., Kolls, J. K. ve Zheng, Y. (2008). The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation. *Immunity*, 28(4), 454–467. doi:10.1016/j.immuni.2008.03.004
- Parnell, G. P. ve Booth, D. R. (2017). The Multiple Sclerosis (MS) genetic risk factors indicate both acquired and innate immune cell subsets contribute to MS pathogenesis and identify novel therapeutic opportunities. *Frontiers in Immunology*, 8(425), 1–6. doi:10.3389/fimmu.2017.00425
- Quintana, F. J. ve Prinz, M. (2017). A gut feeling about multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(30), 10528–10529. doi:10.1073/pnas.1714260114

- Rodriguez, M., Wootla, B. ve Anderson, G. (2016). Multiple Sclerosis, Gut Microbiota and Permeability: Role of Tryptophan Catabolites, Depression and the Driving Down of Local Melatonin. *Current Pharmaceutical Design*, 22(40), 6134–6141. doi:10.2174/1381612822666160915160520
- Rothhammer, V., Mascanfroni, I. D., Bunse, L., Takenaka, M. C., Kenison, J. E., Mayo, L., ... Quintana, F. J. (2016). Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nature Medicine*, 22(6), 586–597. doi:http://dx.doi.org/10.1038/nm.4106
- Salehipour, Z., Haghmorad, D., Sankian, M., Rastin, M., Nosratabadi, R., Soltan Dallal, M. M., ... Mahmoudi, M. (2017). Bifidobacterium animalis in combination with human origin of Lactobacillus plantarum ameliorate neuroinflammation in experimental model of multiple sclerosis by altering CD4+ T cell subset balance. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 95, 1535–1548. doi:10.1016/j.biopha.2017.08.117
- Sarowska, J., Choroszy-Król, I., Regulska-Ilow, B., Frej-Mądrzak, M. ve Jama-Kmiecik, A. (2013). The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 22(5), 759–766.
- Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly-Y, M., ... Garrett, W. S. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341(6145), 569–573. doi:10.1126/science.1241165
- Tankou, S. K., Regev, K., Healy, B. C., Cox, L. M., Tjon, E., Kivisakk, P., ... Weiner, H. L. (2018). Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(1), 58–63. doi:10.1177/1352458517737390
- Tankou, S. K., Regev, K., Healy, B. C., Tjon, E., Laghi, L., Cox, L. M., ... Weiner, H. L. (2018). A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 83(6), 1147–1161. doi:10.1002/ana.25244
- Toivanen, P., Vaahtovuori, J. ve Eerola, E. (2001). Influence of major histocompatibility complex on bacterial composition of fecal flora. *Infection and Immunity*, 69(4), 2372–2377. doi:10.1128/IAI.69.4.2372-2377.2001
- Wing, A. C. ve Kremenutzky, M. (2018). Fecal microbial transplantation in multiple sclerosis: Trial design. *Neurology içinde* (C. 90, s. P2.356).
- Xu, M. Q., Cao, H. L., Wang, W. Q., Wang, S., Cao, X. C., Yan, F. ve Wang, B. M. (2015). Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 21(1), 102–111. doi:10.3748/wjg.v21.i1.102