

# Bağırsak Mikrobiyomu ve Mikrobiyal Patojenlerle Enterik Enfeksiyonlarda Rolü

**Catherine Galleher, Kyah van Megesen, Audrey Resnicow, Josiah Manning, Lourdes Recalde, Kelly Hurtado, and William Garcia**

## 1. Giriş

Enterik enfeksiyonlara tipik olarak enterik bakteriler neden olur. Bakteriler insan veya hayvan vücuduna girer ve akut enterik hastalıklara neden olmak için bağırsaklara gider. Enterik bakterilerin bazı yaygın örnekleri *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Shigella* ve *Salmonella enterica*'dır. Ana giriş yolu ağızdır, çünkü bu organizmalar en yaygın olarak kontamine yiyecek veya suda bulunur. Kontamine gıda tüketildiğinde patojen organizmalar anında vücuda girer ve istila süreci başlar. Kontamine gıda mideye ulaştığında, sindirimin bir sonucu olarak midenin pH'ı yükselir. Midedeki pH yükseldiğinde, bazı bakteriler hayatta kalabilir ve sindirim sisteminin bir sonraki kısmı olan ince bağırsağa geçebilir. Neyse ki, mide suyu, patojenik organizmaların kolonize olmak için aşması gereken tek engel değildir. Vücudun bağışıklık hücrelerinin %70 kadarı ince bağırsağın içinde, özellikle ileumda (ince bağırsağın son kısmı) bulunur. Bu bağışıklık hücreleri, Peyer yamaları adı verilen kitleler halinde kümelenir. Kitleler lenfoid foliküllerdir ve bağırsakların bağışıklık sensörleri olarak kabul edilirler (Jung ve ark. 2010). Luminal antijenleri ve bakterileri taşıma yetenekleriyle tanınırlar. Peyer yama hücreleri, kommensaller ve patojenler arasındaki karmaşık etkileşimler, vücutta doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın oluşmasını sağlar.

Ayrıca, patojenik organizmaların mikrobiyal bariyer olarak adlandırılabilen bir engeli aşması gerekir. Patojenik organizmaların kolonize olmaya başlamak için bağırsakta kendilerine yer açmaları gerekir. Bağırsaklar normalde patojenik organizmaların rekabet etmek zorunda olduğu kommensal bakteriler tarafından kolonize edilir. Rolhion ve Chassaing'e (2016) göre, mikrobiyal bariyer "bağırsak bakterilerinin, diğer türlerin yeni bakterilerinin veya aynı türün diğer suşlarının istilasını önlemek için bir bariyer oluşturduğu mekanizmadır. Bu düşünce, *Clostridium difficile* enfeksiyonu gibi antibiyotik kullanımından kaynaklanan çeşitli enfeksiyonlarla ve ayrıca birçok enterik patojenin mikropsuz koşullar altında (bağırsak mikrobiyotasının yokluğunda) veya antibiyotik tedavilerini takiben farelerde daha güçlü hastalığa neden olduğu gözlemlenilen iyi bir şekilde örneklenir. Rolhion ve Chassaing (2016) tarafından gözlemlendiği üzere bu, alt bağırsak yolunun etkili bir koruma mekanizmasıdır. Bu bariyer, bağır-

## 12 Sonuç

Bağırsak mikrobiyomu, simbiyotik bir ilişki sürdürmek için birbirleriyle ve konakçılarıyla etkileşime giren bir organizmalar topluluğudur. Bakteriler, virüsler, mantarlar ve diğer mikroskopik organizmalar, insanların ve diğer hayvanların bağırsaklarındaki kaynaklar için sürekli olarak işbirliği yapmakta ve rekabet etmektedir. Bu etkileşimler simbiyotik olabilir ve konakçı için faydalı olabilir ve hatta insan konakçı için zararlı olabilir. Mikrobiyom, yalnızca bağırsak sağlığına değil, insan sağlığına da tüm yönleriyle katkı sağlayarak bu alanda araştırma yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Bu mikropların insan yaşamının çeşitli yönleri üzerinde sahip olabileceği sağlık ve zindelik etkilerini daha iyi anlamak için araştırmalara ihtiyaç vardır. Dünyadaki tüm mikropları yok edecek bir felaket, insanlar üzerinde geniş kapsamlı etkilere sahip olacaktır. Bakterisitlerin, mantar öldürücülerin ve virüs öldürücülerin insan uygulamaları üzerinde, olumlu etkileri var gibi görünse de, zararlı yan etkileri de olabilir. Artan antibiyotik direnci uzun vadeli araştırmaların önemini göstermektedir. Uzun vadeli araştırmalar, antibiyotik direncini azaltmanın ve antibiyotik gerektiren hastalıkları tedavi etmenin daha iyi yollarını aydınlatılabilir.

## Kaynaklar

- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., et al. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host & Microbe*, 17, 690–703.
- Baeshen, M. N., Al-Hejin, A. M., Bora, R. S., Ahmed, M. M. M., Ramadan, H. A. I., Saini, K. S., Baeshen, N. A., & Redwan, E. M. (2015). Production of biopharmaceuticals in *E. coli*: Current scenario and future perspectives. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25, 953–962.
- Barka, E. A., Vatsa, P., Sanchez, L., Gaveau-Vaillant, N., Jacquard, C., Klenk, H. P., et al. (2016). Taxonomy, physiology, and natural products of Actinobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80, 1–43.
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157, 121–141.
- Britton, R. A., & Versalovic, J. (2008). Probiotics and gastrointestinal infections. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2008.
- Carrió, M. M., & Villaverde, A. (2003). Role of molecular chaperones in inclusion body formation. *FEBS Letters*, 537, 215–221.
- Cash, H. L., Whitham, C. V., Behrendt, C. L., & Hooper, L. V. (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, 313, 1126–1130.
- Christa, L., Carnot, F., Simon, M. T., Levavasseur, F., Stinnakre, M. G., Lasserre, C., et al. (1996). HIP/PAP is an adhesive protein expressed in hepatocarcinoma, normal Paneth, and pancreatic cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 271, G993–G1002.
- Caesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., et al. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 4586–4591.

- Cole, K., Farnell, M. B., Donoghue, A. M., Stern, N. J., Svetoch, E. A., Eruslanov, B. N., et al. (2006). Bacteriocins reduce *Campylobacter* colonization and alter gut morphology in Turkey poults. *Poultry Science*, *85*, 1570–1575.
- Conlon, M., & Bird, A. (2015). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, *7*, 17–44.
- Cornejo-Pareja, I., Muñoz-Garach, A., Clemente-Postigo, M., & Tinahones, F. J. (2018). Importance of gut microbiota in obesity. *European Journal of Clinical Nutrition*, *1*.
- Coyte, K. Z., Schluter, J., & Foster, K. R. (2015). The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. *Science*, *350*, 663–666.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*, 14691–14696.
- Deriu, E., Liu, J. Z., Pezeshki, M., Edwards, R. A., Ochoa, R. J., Contreras, H., et al. (2013). Probiotic bacteria reduce salmonella typhimurium intestinal colonization by competing for iron. *Cell Host & Microbe*, *14*, 26–37.
- Dubos, J. R. (1965). *Man Adapting*. New Haven: Yale University Press.
- Flores, G. E., Caporaso, J. G., Henley, J. B., Rideout, J. R., Domogala, D., Chase, J., et al. (2014). Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. *Genome Biology*, *15*, 531.
- Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, *7*, 124–136.
- Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhnman, R., et al. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, *159*, 789–799.
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, *30*, 1181–1197.
- Jin, Y., Wu, S., Zeng, Z., & Fu, Z. (2017). Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environmental Pollution*, *222*, 1–9.
- Johnson, E. L., Heaver, S. L., Walters, W. A., & Ley, R. E. (2017). Microbiome and metabolic disease: Revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. *Journal of Molecular Medicine*, *95*, 1–8.
- Juge, N. (2012). Microbial adhesins to gastrointestinal mucus. *Trends in Microbiology*, *20*, 30–39.
- Jung, C., Hugot, J. P., & Barreau, F. (2010). Peyer's patches: The immune sensors of the intestine. *International Journal of Inflammation*, *2010*.
- Kamada, N., Chen, G. Y., Inohara, N., & Núñez, G. (2013). Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nature Immunology*, *14*, 685.
- Kane, J. F. (1995). Effects of rare codon clusters on high-level expression of heterologous proteins in *Escherichia coli*. *Current Opinion in Biotechnology*, *6*, 494–500.
- Kang, S. S., Jeraldo, P. R., Kurti, A., Miller, M. E. B., Cook, M. D., Whitlock, K., et al. (2014). Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Molecular Neurodegeneration*, *9*, 36.
- Kelly, J. R., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G., & Hyland, N. P. (2015). Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*, 392.
- Khan, W. I., & Ghia, J. E. (2010). Gut hormones: Emerging role in immune activation and inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*, *161*(1), 19–27.
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., et al. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*, 4578–4585.
- Koh, J. H., & Kim, W. U. (2017). Dysregulation of gut microbiota and chronic inflammatory disease: From epithelial defense to host immunity. *Experimental & Molecular Medicine*,

- 49, e337. Lee, Y. K., Lim, C. Y., Teng, W. L., Ouwehand, A. C., Tuomola, E. M., & Salminen, S. (2000). Quantitative approach in the study of adhesion of lactic acid bacteria to intestinal cells and their competition with enterobacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 66, 3692–3697.
- Li, Z., Quan, G., Jiang, X., Yang, Y., Ding, X., Zhang, D., et al. (2018). Effects of metabolites derived from gut microbiota and hosts on pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8.
- Lobanovska, M., & Pilla, G. (2017). Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future? *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 90, 135–145.
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 220.
- Matsuoka, K., & Kanai, T. (2015). The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathology*, 37, 47–55.
- Mawdsley, J. E., & Rampton, D. S. (2005). Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, 54, 1481–1491.
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., et al. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.
- Nagpal, R., Mainali, R., Ahmadi, S., Wang, S., Singh, R., Kavanagh, K., et al. (2018). Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutrition and Healthy Aging*, 4, 267–285.
- Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J. Z., et al. (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. *BMC Microbiology*, 16, 90.
- Ogawa, H., Fukushima, K., Naito, H., Funayama, Y., Unno, M., Takahashi, K. I., et al. (2003). Increased expression of HIP/PAP and regenerating gene III in human inflammatory bowel disease and a murine bacterial reconstitution model. *Inflammatory Bowel Diseases*, 9, 162–170.
- Okumura, R., & Takeda, K. (2017). Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine*, 49, e338.
- Olle, B. (2013). Medicines from microbiota. *Nature Biotechnology*, 309–315.
- Pacheco, A. R., & Sperandio, V. (2015). Enteric pathogens exploit the microbiota-generated nutritional environment of the gut. *Microbiology Spectrum*, 3.
- Padungtod, P., & Kaneene, J. B. (2005). *Campylobacter* in food animals and humans in northern Thailand. *Journal of Food Protection*, 68, 2519–2526.
- Petritz, B. A., Castro, A. P., Almeida, J. A., Gomes, C. P., Fernandes, G. R., Kruger, R. H., et al. (2014). Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics*, 15, 511.
- Putignani, L., Del Chierico, F., Petrucca, A., Vernocchi, P., & Dallapiccola, B. (2014). The human gut microbiota: A dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatric Research*, 76, 2.
- Quianzon, C. C., & Cheikh, I. (2012). History of insulin. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2.
- Raetz, C. R., & Whitfield, C. (2002). Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual Review of Biochemistry*, 71, 635–700.
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., et al. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26, 26050.
- Rolhion, N., & Chassaing, B. (2016). When pathogenic bacteria meet the intestinal microbiota. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371.
- Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., Kurilshikov, A., Korem, T., Zeevi, D., et al. (2018).

- Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*, 555, 210. Salonen, A., & de Vos, W. (2014). Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annual Review of Food Science and Technology*, 5, 239–262.
- Segev, G., Sykes, J. E., Klumpp, D. J., Schaeffer, A. J., Antaki, E. M., Byrne, B. A., Yaggie, R. E., & Westropp, J. L. (2018). Evaluation of the live biotherapeutic product, asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* 2-12, in healthy dogs and dogs with clinical recurrent UTI. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32, 267–273.
- Sharon, N. (1987). Bacterial lectins, cell-cell recognition and infectious disease. *FEBS Letters*, 217, 145–157.
- Shin, N. R., Whon, T. W., & Bae, J. W. (2015). Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*, 33, 496–503.
- Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 31, 69.
- Singh, P., Teal, T. K., Marsh, T. L., Tiedje, J. M., Mosci, R., Jernigan, K., Zell, A., Newton, D. W., Salimnia, H., Lephart, P., Sundin, D., Khalife, W., Britton, R. A., Rudrik, J. T., et al. (2015). Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome*, 3, 45.
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., et al. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15, 73.
- Stecher, B. (2015). The roles of inflammation, nutrient availability and the commensal microbiota in enteric pathogen infection. *Metabolism and Bacterial Pathogenesis*, 297–320.
- Takeda, K., & Akira, S. (2005). Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology*, 17, 1–14.
- Tasnim, N., Abulizi, N., Pither, J., Hart, M. M., & Gibson, D. L. (2017). Linking the gut microbial ecosystem with the environment: Does gut health depend on where we live? *Frontiers in Microbiology*, 8, 1935.
- Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T., & Curi, R. (2011). Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 3, 858–876.
- Xu, Z. R., et al. (2003). Effects of dietary fructooligosaccharide on digestive enzyme activities, intestinal microflora and morphology of male broilers. *Poultry Science*, 82(6), 1030–1036.
- Yatsunenko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., et al. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486, 222.
- Zhou, D., Pan, Q., Shen, F., Cao, H. X., Ding, W. J., Chen, Y. W., & Fan, J. G. (2017). Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Scientific Reports*, 7, 1529.