

# Pathophysiologic Role of Intestinal Microbiota on Neurodegenerative Diseases

Serkan Sugeçti<sup>1\*</sup>, Ender Büyükgüzel<sup>2</sup>, Kemal Büyükgüzel<sup>3</sup>

1 Zonguldak Bülent Ecevit University, Çaycuma Vocational School of Food and Agriculture, Department of Veterinary Medicine, Zonguldak, Turkey. 2 Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, Zonguldak, Turkey. 3 Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Zonguldak, Turkey.

## Abstract

Many types of microorganisms such as viruses, bacteria, fungi and protozoa that form the intestinal microbiota; physiological adaptation, diet, drug consumption vary greatly due to many factors such as. If the microbiota is affected negatively by these factors, it is called as dysbiosis. There are many relationships between the intestine and the brain, the results of the biochemical reactions of the enteric neural network, vagus nerve, immune system and microorganisms. This linkage between the brain and the intestine may be the trigger of neurological diseases such as Alzheimer's and Parkinson's in the case of dysbiosis. In recent years, the use of new treatment modalities such as prebiotic, probiotic and fecal transplantation is very important in the neuropathological relationship between the brain and the intestine.

**Key words:** *Alzheimer, Neuroinflammation, Microbiota, Parkinson*

## Özet

Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan virüs, bakteri, mantar ve protozoa gibi birçok mikroorganizma türü; fizyolojik adaptasyon, diyet, ilaç tüketimi gibi birçok etmen nedeniyle oldukça çeşitlilik göstermektedir. Mikrobiyotanın bu etmenlerden olumsuz etkilenmesi durumuna disbiyozis adı verilir. Bağırsak ile beyin arasında, enterik sinir ağı, vagus siniri, immün sistem ve mikroorganizmaların oluşturduğu biyokimyasal reaksiyonların sonuçları olmak üzere birçok ilişki bulunmaktadır. Beyin ile bağırsak arasındaki bu bağlantı, disbiyozis durumunda Alzheimer, Parkinson gibi nörolojik hastalıkların tetikleyicisi olabilir. Son yıllarda prebiyotik, probiyotik ve fekal transplantasyon gibi yeni tedavi yöntemlerinin kullanılması, bağırsak-beyin arasındaki nöropatolojik ilişki üzerinde oldukça önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** *Alzheimer, Nöroinflamasyon, Mikrobiyota, Parkinson*

\*Corresponding Author: Serkan Sugeçti. Zonguldak Bülent Ecevit University, Çaycuma Vocational School of Food and Agriculture, Department of Veterinary Medicine, Zonguldak, Turkey. **Phone:** +90 372 2911100, **E-mail:** serkan.sugecti@hotmail.com **Received:** Jul, 2019. **Accepted:** Dec, 2019.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



## Giriş

İnsan bağırsağında mantar parazit, bakteri ve virüs olmak üzere yüz milyondan fazla mikroorganizma yaşamaktadır. Gastrointestinal kanalında baskın olan mikroorganizmalar; Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Verrucomicrobia ve Actinobacteria'dır. Bu mikroorganizmaların bağırsakta bulunma oranları birçok fizyolojik etkene bağlı olarak farklılık göstermektedir (1,2). Yapılan araştırmalarda sayıca en çok olan bakteri türlerinin; Firmicutes (Gram pozitif) ve Bacteroidetes (Gram negatif) olduğu tespit edilmiştir (3,4). Bu mikroorganizmaların insan ile simbiyotik bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Fakat bağırsak florasının değişmesi ve bu bakterilerin sayıları ve kaliteleri üzerindeki olumsuz etkenler organizmalarda patolojik olguların oluşmasına neden olabilir (5).

Mikrobiyota; yaş ve cinsiyet başta olmak üzere beslenme, antibiyotik kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Birçok deneysel çalışma; beslenme fizyolojisinin doğrudan bağırsak mikrobiyotasını etkilediğini göstermiştir. Özellikle patojen bakterilerin konak florasını değiştirebileceği ve konağın sağlık durumunu olumsuz etkileyeceği bildirilmiştir (6-8). Patojen bakterilerinin neden olduğu bağırsak hastalıklarının; diyabet, metabolik yetmezlik ve immün sistem yetmezliği gibi birçok patofizyolojik duruma neden olmaktadır (9,10).

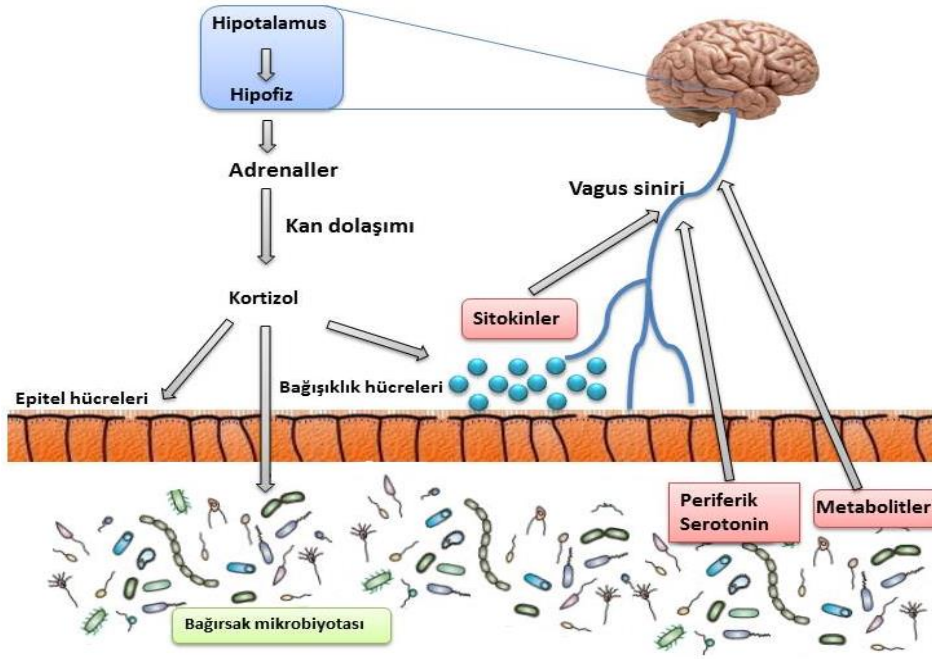
Son yıllarda yürütülen birçok çalışma; disbiyozisin nörolojik hastalıklara neden olduğunu göstermektedir. Bu hastalıkların başında depresyon ve anksiyete gibi toplumda görülme olasılığı yüksek hastalıklar bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler; nörolojik gelişimin yanı sıra bağışıklık düzenlenmesi, vitamin sentezi, enzim düzenlenmesi gibi fizyolojik etmenlerden sorumlu olabilir (11,12).

### 1.1. Bağırsak ve beyin arasındaki etkileşim

İnsanlarda beyin-bağırsak; vagus siniri, bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların biyokimyasal etkileşimi sonucu oluşan metabolitler ve immün sistem gibi çeşitli yollar ile birbirine bağlıdır (5). Beyin ile bağırsak arasındaki iletişimin direk nöral iletişim, hormonal iletişim ve bağışıklık sistemi ile olduğu bildirilmiştir (11). (Şekil 1)

Vagus siniri; bağırsak hareketlerini kontrol eden sinir sisteminin önemli elemanlarından biridir. Merkezi sinir sistemine periferik immün sinyallerin iletilmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bağırsakta yer alan birçok mikroorganizma salgıladıkları kimyasalları vagus siniri ile beyine ileterek nörolojik fonksiyonları doğrudan etkileyebilir (13).

Yapılan araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının doğrudan bağışıklık hücrelerini etkileyebileceğini göstermektedir. Yaşlı bireylerde bağışıklık sisteminin zayıflaması, bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki korelasyonu etkileyerek davranış değişikliklerine rol açabilir. Bağırsak mikrobiyotasının doğrudan mikrogliaların olgunlaşmasını ve etkinliğini etkilediği bilinmektedir. Bu yüzden; merkezi sinir sisteminin işlevinin de etkilendiği düşünülmektedir (14,15).



**Şekil 1.** Bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki etkileşim (Periferik serotonin: bağırsaktaki hücreler beyin sinyal mekanizmasında etkili serotonin üretirler, Sitokinler: bağırsak mikrobiyotası, bağırsıklık hücrelerinin sitokin üretmesini tetiklerler, Metabolitler: mikroorganizmalar, beyini doğrudan etkileyebilen metabolitler üretebilirler)

Mikroorganizmalar, bağırsak lümeni içerisinde birçok biyokimyasal reaksiyonlar gerçekleştirirler. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan biyokimyasal moleküller bağırsak reseptörlerine bağlanarak birçok fizyolojik değişikliğe neden olabilirler. Bu biyokimyasal maddeler; antioksidan metabolizmasının azalmasına neden olarak hücrelerde oksidatif hasar oluşturabilirler. Oluşan oksidatif hasar sinirsel aktivasyon moleküllerini de doğrudan etkileyebilir. Sinyal aktivasyonu için kullanılan birçok biyomolekülün (serotonin, malatonin, histamin vb.) beyin ve bağırsak arasındaki fizyolojik etkileşiminde rolü vardır (5, 16). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası beyinde öğrenme ve hafıza merkezi hipokampus bölgesini, nörogenezisi ve nörotransmitter üretimini etkileyerek nörolojik hastalıklara neden olabilir. Özellikle Alzheimer, depresyon, Parkinson ve epilepsi gibi nörofizyolojik hastalıkların tetiklenmesinde oldukça önemlidir (5, 17,18).

## 1.2. Bağırsak mikrobiyotası ve nörodejeneratif hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklar; sinir hücrelerinde ve beyin bazı bölgelerinde oluşan hasarlar sonucu sinir sistem fonksiyonlarının bozulmasına neden olan hastalıklara verilen genel isimdir. Genellikle nörodejenratif hastalıklara; hastalığın oluşumu sırasında patolojik etki yapan hatalı katlanmış proteinlerin birikimi yol açmaktadır (21).

Yaşlanma ile değişen ve azalan bağırsak mikrobiyotası nöroinflamasyona neden olabilir. Oluşan nöroinflamasyon; diyabet, diyare, obezite, nörodejenatarif hastalıklar ve vitamin eksiklikleri gibi birçok fizyolojik bozukluğa neden olabilir (19,20). Özellikle bağırsak mikrobiyotasının doğrudan obezite ve insülin direnci ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Mikrobiyota glikoz ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol oynamaktadır.

Beslenmedeki yetersizlik veya yanlış uygulanan diyetler bağırsak mikrobiyotasını bozmaktadır. Bozuk mikrobiyota enfilamasyona neden olarak konakçıda obeziteye neden olabilir. Özellikle; Gram negatif bakterilerin dış zarında üretilen lipopolisakaritler moleküler yağlanma ve insülin direnci gibi birçok patofizyolojik duruma sebep olabilirler (22).

Alzheimer; merkezi sinir sisteminde görülen, hafıza kaybı, düşünce değişikliklerine ve beynin normal fonksiyonlarının bozulmasına neden olan kronik bir nörolojik hastalıktır. Hastalık genellikle yavaş seyrederek ve beyin üzerinde patolojik etkiler yaparak ölüme neden olur (23,24). Başlangıçta beyin üzerinde oluşan bu patolojik etkiler, hafıza kaybına ve zihinsel aktivitenin düşmesine neden olurlar. Uzun vadede hücreler üzerindeki nöropatolojik etki ölümlere neden olabilir.

Alzheimer'in önemli bir sonucu da bilişsel davranış bozukluklarıdır. Bilişsel davranış bozukluklarının önemli bir nedeni insan ile simbiyotik yaşayan bağırsak mikroorganizmalarının sayılarındaki düşüştür. Bilişsel davranış bozuklukları ve bağırsak mikrobiyotasının arasındaki fizyolojik etkinin araştırıldığı bir çalışmada; farelere normal diyet ve yüksek yağlı besin içeren diyetler uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda yüksek yağlı besin ile beslenen farelerde bilişsel davranış bozuklukları olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra yüksek yağlı besinler ile beslenen farelerden alınan bağırsak mikrobiyotası, mikroorganizma çeşitliliği tespit edilen ve yetersiz mikroorganizmaya sahip olan farelere transfer edildiğinde, bu farelerde de bilişsel davranış bozuklukları meydana geldiği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları; beslenme farklılığı sonucu oluşan bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin doğrudan bilişsel davranış bozukluklarına neden olabileceğini göstermiştir (25).

Parkinson hastalığı; nörolojik hastalıklar arasında yaşlılık ile beraber ilerleyen ve Alzheimer'dan sonra en sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu hastalığın 65 yaş üstü bireylerde görülme olasılığı yaklaşık olarak %1-2 olarak bildirilmiştir. 80 yaş üstü bireylerde ise bu olasılık yaklaşık %4'e çıkmaktadır (26). Parkinson hastalığı yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Bu hastalığın başlangıç evresi ilaçla kontrol altına alınabilir ve yaklaşık olarak 1 ile 5 yıl arasında sürmektedir. Orta evre ise 5 ile 10 arasında sürmektedir. Yaklaşık 15-20 yıl sonra ise hastalarda yürüme bozuklukları meydana gelmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda demans görülmektedir (27). Hastalığın ilerlemesinde  $\alpha$ -sinüklein proteinin (Lewy cisimcikleri) birikmesi neden olmaktadır. Bu proteinler sinir hücreleri arasında birikerek sinirsel bağlantılarını yok eder. Sinir bağlantılarının kesilmesi eklemlerde sertlik, kas titremeleri, dikkat kontrolünün kaybolması gibi fizyolojik bozukluklara neden olmaktadır (28,29).

Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmaların biyoaktiviteleri sonucu oluşan metabolitler, bağırsak mikrobiyotasındaki insan ile simbiyotik yaşayan bağırsak mikroorganizmalarının sayılarındaki düşüş gibi etkenler ile inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyonların daha sonra nöroinflamasyona neden olarak parkinson hastalığını tetiklediği düşünülmektedir. Parkinson hastalarında bağırsak inflamasyonu ve oksidatif hasarın oluştuğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (30,31).

## Sonuç

Bağırsak mikrobiyotasının insan üzerindeki pozitif ve negatif etkileri son yıllarda oldukça merak edilen ve araştırılan konular arasındadır. Başta kanser olmak üzere birçok hastalığın oluşma nedenleri arasında bağırsak mikrobiyotasının etkili olduğu ileri sürülmektedir.

Bunun yanı sıra; bağırsak mikrobiyotasını oluşturan bakteri çeşitleri ve sayılarındaki değişiklikler doğrudan sinir sistemini etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki bu etkileşim, başta alzheimer ve parkinson olmak üzere önemli birçok nörolojik hastalıklar üzerinde etkili olmaktadır. Nörolojik hastalıkların nedenleri ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde, bağırsak mikrobiyotasının belirlenmesi, probiyotik ve prebiyotiklerin kullanılması yanında son yıllarda kullanılmaya başlayan fekal transplantasyon gibi tedavi yöntemleri oldukça önemlidir.

**Ethics Committee Approval:** NA

**Informed Consent:** NA

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

### Kaynakça

1. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends in genetics*. 2013;29(1):51-8.
2. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-9.
3. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environmental microbiology*. 2007;9(5):1101-11.
4. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*. 2011;5(2):220-30.
5. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*. 2017; 10;8(32):53829-53838
6. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez- Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486:222–227.
7. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505:559–563.
8. O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, Woznicki J, Hyland NP, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR, O'Toole PW, Dinan TG, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience*. 2014; 277:885–901.
9. Yalçın S.S, Kanatlı M.Ç. İntestinal mikrobiyota transplantasyonu; neden, kime, nasıl? *Pamukkale Medical Journal*.2015;8(1):148-54.
10. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013;145:946-953.
11. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(20):3769-3787
12. Yılmaz K, Altundiş M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Med*.2017; 13(1): 9-15.
13. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:16050–16055.
14. Forsythe P, Bienenstock J. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunol Invest*. 2010; 39:429–448.
15. Erny D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mhlahoi T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermohlen O, Chun E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015; 18:965–977.)

16. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. gammaAminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012; 113:411–417.
17. Mandal RS, Saha S, Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota. *Genom Proteom Bioinform.* 2015; 13:148–158.
18. Luczynski P, McVey Neufeld K-A, Oriach CS et al (2016) Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 19(8):234–248.
19. Jyothi HJ, Vidyadhara DJ, Mahadevan A et al (2015) Aging causes morphological alterations in astrocytes and microglia in human substantia nigra pars compacta. *Neurobiol Aging* 36:3321–3333.
20. Sampson TR, Debelius JW, Thron T et al (2016) Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell.* 167(1469–1480):e12
21. Poukka H, Karvonen U, Janne OA, Palvimo JJ. Covalent modification of the androgen receptor by small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:14145-14150.
22. Blandino G, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism* 2016;42(5):303-315.
23. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):1-15.
24. Knopman DS. Alzheimer disease: Preclinical Alzheimer disease - the new frontier. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(11):620-621.
25. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard Et, Taylor CM, Welsh DA, Berthoud HR. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry.* 2015; 77:607–615.
26. Willis, A., Evanoff, B.A., Lian, M., Criswell, S.R., Racetta, B.A. Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries. *Neuroepidemiology.* 2010; 4 (3), 143-51.
27. Kalia, L.V., Lang, A.E. (2015). Parkinson's Disease. *Lancet*, 386 (9996), 896-912
28. Olanow, C.W., Brundin, P. Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder? *Movement Disorders.* 2013; 28(1), 31-4.
29. Olanow, C.W., Kordower, J.H., Lang, A.E., Obeso, J.A. Dopaminergic transplantation for Parkinson's disease: Current status and future prospects. *Annals of Neurology.* 2009; 66 (5), 591-6
30. Kelly, L. P. et al. Progression of intestinal permeability changes and alphasynuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2014; 29: 999–1009
31. Devos, D. et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2013; 50: 42–48



Medicine & Publishing

Published by The QMEL®.org  
Medicine & Education & Library