

Mikrobiyom Modülasyonunda Kişiselleştirilmiş Probiyotik İhtiyacı

Aycan GÜNDOĞDU

Öz

Belli bir habitattaki mikroorganizmalar ile birlikte, mikroorganizmaların genomlarını ve genom ürünlerini inceleyen bilim dalı olarak adlandırılan Mikrobiyom, Metagenomik yaklaşımların ortaya çıkışıyla kapsamlı olarak incelenebilir hale gelmiştir. Mikrobiyom çalışma çıktılarının kişisel tıptaki potansiyel uygulamalarından biri olarak, tedavi ya da korunma amaçlı mikrobiyom manüpülasyonunda probiyotikler önemli yer tutmaktadır. Günümüzde probiyotikler tek başına ya da gıda takviyesi şeklinde hekim önerisiyle ve/veya kişisel tercih olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Fakat, son zamanlarda yapılan farklı bilimsel çalışmalar ile probiyotik kullanımının faydaları kadar, etkisiz olduğu hatta zararlı olabileceği yönünde raporlar yayımlanmıştır. Probiyotik kullanımı ile ilgili çelişki verilerin varlığı, mikrobiyom modülasyonunda kişinin ihtiyacına cevap verecek suşların kullanılması ve uygulama öncesi/sonrası mümkün olduğu kadar söz konusu suşların tutunması bakımından mikrobiyom içeriğinin test edilmesi gerekliliğinin elzem olduğu ön görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyom, Probiyotikler, Metagenomik, Kişisel tıp

The Need For Personalized Probiotics in Microbiome Modulation

Abstract

Microbiome which is the study of genomes and genome products of microorganisms along with the microorganisms in a certain habitat, has become feasibly applicable by the emergence of metagenomic approaches. As one of the potential applications of microbiome deliverables in personal medicine, probiotics play an important role in microbiome manipulation for the prevention and/or the treatment of certain diseases. Nowadays, probiotics are extensively used either as stand alone intake or as a food supplements, following a physician's recommendation and / or as a personal preference. However, recent scientific studies have indicated that the use of probiotics could be ineffective or even harmful. The existence of controversial results on the use of probiotics simply that the use of strains that will respond to the individual's needs in microbiome modulation, and the need to test the microbiome content before the application of these strains should be essential considerations.

Keywords: Microbiome, Probiotics, Metagenomics, Personalized medicine

Mikrobiyota, bir habitata kommensal olarak yerleşmiş ve fonksiyonel bir ekolojik dengeye (homeostazis) sahip mikrobiyal komüniteye, mikrobiyom ise bu komünite ile birlikte mikroorganizmaların genomlarını ve genom ürünlerini inceleyen bilim dalına verilen isimdir (1). Metagenomik yaklaşımların ortaya çıkışıyla, mikrobiyota/mikrobiyom kapsamlı olarak incelenebilir hale gelmiştir. Metagenomik, mikroorganizmaların laboratuvar ortamlarında kültür edilmesi aşamasını atlayan, özellikle kültürü şu anki şartlarda mümkün olmayan mikroorganizmaları analiz etmeye yarayan ve kullanılabilirliği her geçen gün artan moleküler yöntemlerdir (2-3). Mikrobiyolojide paradigma kaymasına sebep olduğu kabul edilen metagenom çalışmaları, çevresel örneklerden nükleik asitlerin direk izolasyonu temeline dayanarak ilgili çevrenin ekolojisinin ortaya çıkarılması, karşılaştırılması, ortamdaki mikrobiyal topluluklarının metabolik profillerinin keşfedilmesi ve yeni biyomoleküllerin bulunmasında etkinliği ispat edilmiş moleküler tekniklerdir (4-5).

İnsanla simbiyotik bir yaşam sürdüren mikrobiyotamızın binlerce farklı türden oluşmasının yanında, popülasyon büyüklüğü insan hücre sayısını aşan büyük bir komünite olduğu bilinmektedir (6). Yeni nesil DNA dizileme teknolojilerinin yaygınlaşmasıyla geçtiğimiz 10 yılda insan mikrobiyomunu ve sağlığa etkilerini keşfetmeye yönelik çalışmalar, İnsan Mikrobiyom Projesi öncülüğünde yaygınlaşmıştır (7-8). İnsan mikrobiyomunun büyük bir kısmını oluşturan bağırsak mikrobiyomu, insan ve çevresel faktörler (örn. besin, patojenik organizmalar, toksinler vb.) arasında bir arayüz oluşturarak çok sayıda metabolik faaliyette konağına ortaklık etmektedir. Besin sindirimi (9), vitamin biyosentezi (7), davranış yanıtı (10), patojenlere karşı savunma (11) ve daha bir çok fonksiyonun (12) mikrobiyoma dayanabileceği çalışmalar ile gösterilmiştir. Yakın zamandaki araştırmalar, insan-mikrobiyota birlikteliğindeki homeostatik denge bozukluğunun (disbiyozis) birçok kompleks hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (13). Mikrobiyota disbiyozisinin belli hastalıkların patogeneğinde (14) ve prognozunda (15) rol aldığı gösterilmesiyle,

geniş bir klinik spektrumunda, hastalık tanı ve tedavisine yönelik keşfedilmemiş imkanları barındıran yeni bir bilimsel alan doğmuş, hastalık konteksinde mikrobiyota/mikrobiyom çalışmaları, yüksek potansiyelli translasyonel çıktıları olan bir öncelikli alan haline gelmiştir.

Kompleks hastalıklar konteksinde mikrobiyota disbiyozisinin hastalığın kötü prognozuna, hatta patogeneze sebebiyet verebildiğinin gözlemlenmiş olması, mikrobiyota homeostazisinin tekrar sağlanmasının veya güçlendirilmesinin terapötik bir müdahale olacağı fikrini ortaya çıkarmıştır (8,16-17). Mikrobiyom biliminin bu yönde bir translasyonel yansıması olarak, hastalığın tedavisinde ve/veya korunmada fekal transplantasyon, hedefe yönelik bakteriyofaj kullanılması, prebiyotik, probiyotik, simbiyotik, postbiyotik kullanımı ve diyet, mikrobiyom manüpülasyonunda kullanılan ya da potansiyel kullanımı öngörülen başlıca metodlardır (18-20). Bunların her biri kendi içerisinde üstünlükleri ve zayıflıkları olan yaklaşımlar olmakla birlikte, probiyotikler günümüzde kolay erişilebilirliği/kullanım kolaylığı, güvenilirliği gibi sebepler ile en çok tercih edilen yaklaşımdır. Genel olarak “yeterli miktarda alındığında konakçıya yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanan probiyotiklerin, bağırsaktaki total bakteri yükünün yanında Bifidobacteria ve Lactobacilli gibi cinsleri arttırmasıyla bağırsaktaki bakteri dengesini düzenlediği bilinmektedir (21-22). Bu düzenlemelere dayanarak, sağlıklı yaşam, hastalıktan korunma ya da belli hastalıklara karşı tedavi amacıyla probiyotikler sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat, probiyotiklerin gastrointestinal sistem hastalıkları başta olmak üzere farklı hasta gruplarında olumlu etkilerini gösteren çalışmaların yanında, hiçbir etkiye sebep olmadığını gösteren karşıt raporlar da yayımlanmaktadır (23-25). Özellikle Suez J. ve arkadaşları tarafından geçtiğimiz yıl, antibiyotikle disbiyozise uğramış bağırsak mikrobiyomunun eski haline dönmesini probiyotik kullanımının geciktirdiği yönünde raporun yayımlanması bilim dünyasında büyük yankı uyandırmıştır (26). Günümüzde piyasada yaygın olan ürünlerin büyük çoğunluğunda birkaç türe ait suşlar bulunmakta ve herhangi bir analiz/ön test yapılmadan bu ürünler

üzerinden tüm kullanıcılar için jenerik fayda sağlanılmaya çalışılmaktadır. Buradaki temel sorun, her bir kullanıcının bağırsak mikrobiyomunda ihtiyaç duyulan suş/metabolik yolak araştırılmadan standart probiyotikler ile mikrobiyomun düzenlenmeye çalışılmasıdır (27). Oysa ki, insan mikrobiyomunun fonksiyonel olarak yakınsayan, ancak bireyler arasında taksonomik olarak büyük çeşitliliğe sahip olan ekosistemler olduğu bilinmektedir (28). Bu sebeple, farklı insanlar probiyotik kolonizasyonunu kabul eden veya direnç gösteren farklı metabolik fonksiyonlara ve mikrobiyal çeşitliliğe sahip olabilirler. Bu profil ise ancak metagenom temelli bir ön tarama ile ortaya konabilir. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmaların birbinden farklı sonuçlar vermesinin temel sebebi de bu ön çalışma eksikliği ile açıklanabilir. Öyleyse, mikrobiyom modülasyonu ya da manüpülasyonunda kişiye özgü yaklaşımların uygulanması ve uygulama öncesinde ve sonrasında mümkün olduğu kadar metagenomik temelli yaklaşımlar kullanılarak mikrobiyom içeriğinin test edilmesi gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 2015;3:31.
2. Woyke T, Doud DFR, Eloë-Fadrosch EA. Genomes from uncultivated microorganisms. *Encyclopedia of Microbiology* 2019;4e.
3. Tringe SG, von Mering C, Kobayashi A, et al. Comparative metagenomics of microbial communities. *Science* 2005;308:554-557.
4. Zhang J, Chiodini R, Badr A, Zhang G. The impact of nextgeneration sequencing on genomics. *J Genet and Genomics* 2011;38:95-109.
5. Ferrer M, Beloqui A, Timmis KN, Golyshin PN. Metagenomics for mining new genetic resources of microbial communities. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2009;16:109-123.
6. Gilbert JA, Blaser MJ, Caposaro JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018;24:392-400.
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;449(7164):804.
8. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell* 2018;172(6):1198-1215.
9. Breznak JA, Brune A. Role of microorganisms in the digestion of lignocellulose by termites. *Annu Rev Entomol* 1994;39:453-487.
10. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-712.
11. Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect Immun* 2012;80:62-73.
12. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Nat Acad Sci USA* 2014;111;13145-13150.
13. Wang J, Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(8):508.
14. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(40):10713-10718.
15. Yu T, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell* 2017;170(3):548-563.
16. Walter J, Maldonado-Gomez MX, Martinez I. To engraft or not to engraft: an ecological framework for gut microbiome modulation with live microbes. *Curr Opin Biotechnol* 2018;49:129-139.
17. Lukens JR, Gurung P, Vogel P, et al. Dietary modulation of the microbiome affects autoinflammatory disease. *Nature* 2014;516:246-249.

18. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *BMC Genome Medicine* 2016;8:39.
19. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME* 2011;5(2):220-30.
20. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107(33):14691-6.
21. O'Toole P, Marches JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* 2017;2:17057.
22. Tannock G, Munro K, Harmsen H, et al. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl Environ Microbiol* 2000;66(6):2578-88.
23. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;12(5); CD006095.
24. Doron S, Snyder DR. Risk and safety of Probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60(2):129-134.
25. Elshagabee FMF, Rokana N, Panwar H, et al. Probiotics as a dietary intervention for reducing the risk of nonalcoholic fatty liver disease. In Arora D, Sharma C, Jaglan S, Lichtfouse E. (ed) *Pharmaceuticals from Microbes. Environmental Chemistry for a Sustainable World*, vol 28. Springer, Cham.
26. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell* 2018;174(6):1406-1423.
27. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell* 2018;174(6):1388-1405.
28. Mehta RS, Abu-Ali GS, Drew DA, et al. Stability of the human faecal microbiome in a cohort of adult men. *Nature microbiology* 2018; 3(3):347.