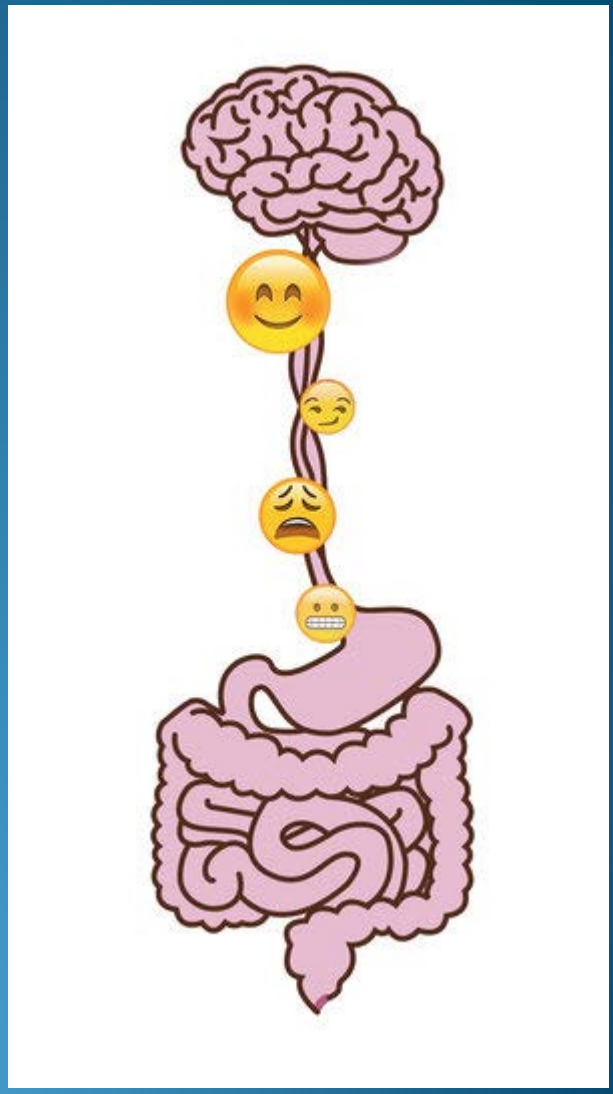
ORTA DOĞU TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
BİYOLOJİK BİLİMLER BÖLÜMÜ

BİR BEN VARDIR BENDE BENDEN İÇERİ

BAĞIRSAK MİKROBİYOMU

Prof.Dr. Ayşe Gül Gözen

Türk Dünyası «Multiple Sclerosis» Kongresi Şubat 2019



Beni sorma bana bende değilim

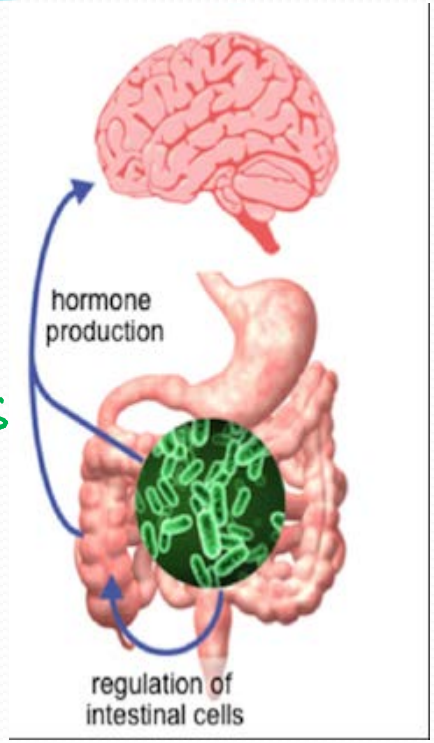
Suretim boş yürür dondan içeri

Gut feeling: içgüdüsel duygu

Gut instinct: içgüdü, iç sezi, içinden gelen his

Gut-wrenching: yürek sızlatan, içler acısı, yürek burkan

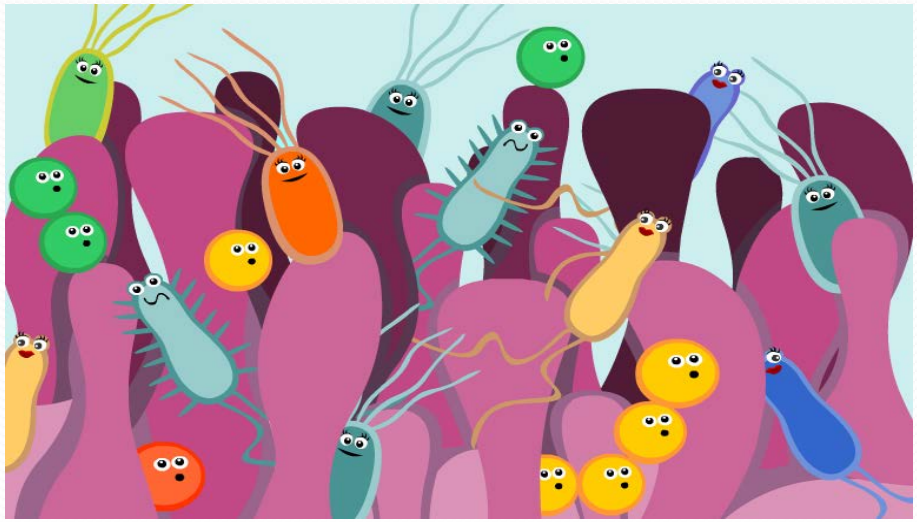
My gut tells me: içimden bir ses diyor ki



...Veeee bazıları kendilerinden BİZ diye sözederler ki bunlar aydınlanmış kişilerdir

Bağırsak Mikrobiyomu

- İnsan bağırsaklarında 100 trilyon küsur bakteri yaşar
- Tahmini sayılar;



- ✓ **1000 tür**
- ✓ **7000 suş**
- ✓ **3 milyon gen (bu bilinen sayıdır)**

İnsan bağırsaklarında bakteri kolonileşmesinin 4 safhası

-Safha1: Arınık **(**steril) bağırsak

-Safha 2: öncü bakterilerin sisteme girişi: doğum kanalı, dışkı, hastane veya doğumun yapıldığı çevre

-Safha 3: Anne sütü ve ya biberon (fark yaratır)

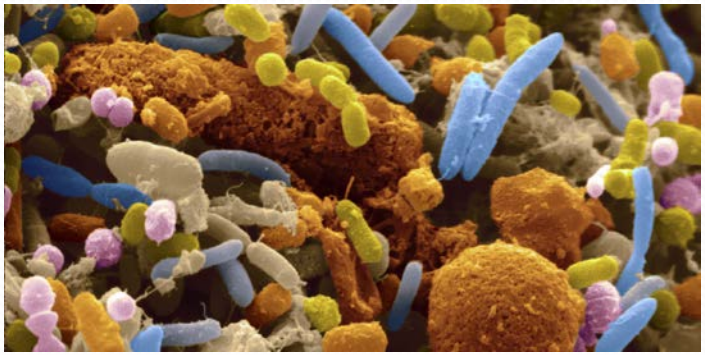
-**Anne sütünde <u>Bifidobacteria</u>** (% 90)

-**Biberon** tür çeşitliliği daha fazladır; **<u>Bacterioides</u>**, ve **<u>Clostridial</u>** türler

-Safha 4: katı mamaya geçiş; yetişkin mikrobiyomuna giriş (**Firmucutes** ve **Bacterioides**)

- **Bifidobacteria yetişkinlerde anahtar mikrobiyota çeşidi olarak devam eder**

- **Firmicutes** ve **Bacteroidetes** insan bağırsak mikrobiyomunun iki baskın grubudur

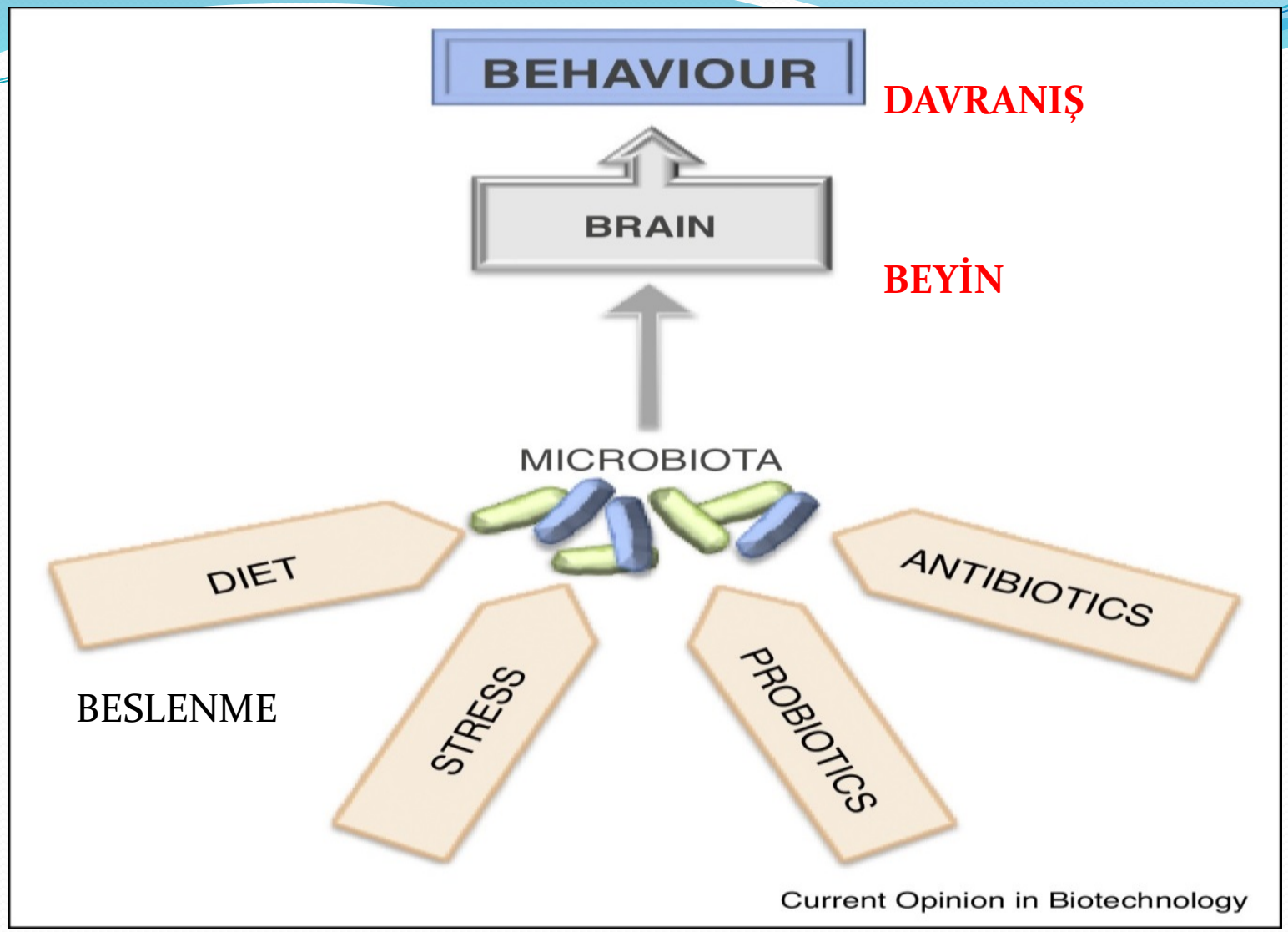


- ✓ **Proteobacteria,**
- ✓ **Actinobacteria,**
- ✓ **Fusobacteria**
- ✓ **Verrucomicrobia filum** görece sayısı düşüktür

Filum	Temsili türler
Firmicutes (%60-80)	- *Ruminococcus* - *Clostridium* - *Lactonacillus* - *Enterococcuc*
Bacterioidetes (%20-30)	- *Bacterioides* - *Prevotella* - *Xylanibacter*
Proteobacteria	- *Escherichia* - *Salmonella* - *Vibrio* - *Helicobacter*
Actinobacteria	- *Bifidobacterium*
Fusobacteria	- *Periodonticum* - *Nucleatum*

- Mikrobiyomumuz dinamik bir yapıdır, çeşitli etkiler altında değişir;

- ✓ **Genetik**
- ✓ **Beslenme**
- ✓ **Metabolizma**
- ✓ **Yaş**
- ✓ **Coğrafya**
- ✓ **Antibiyotik kullanımı**
- ✓ **Stres**



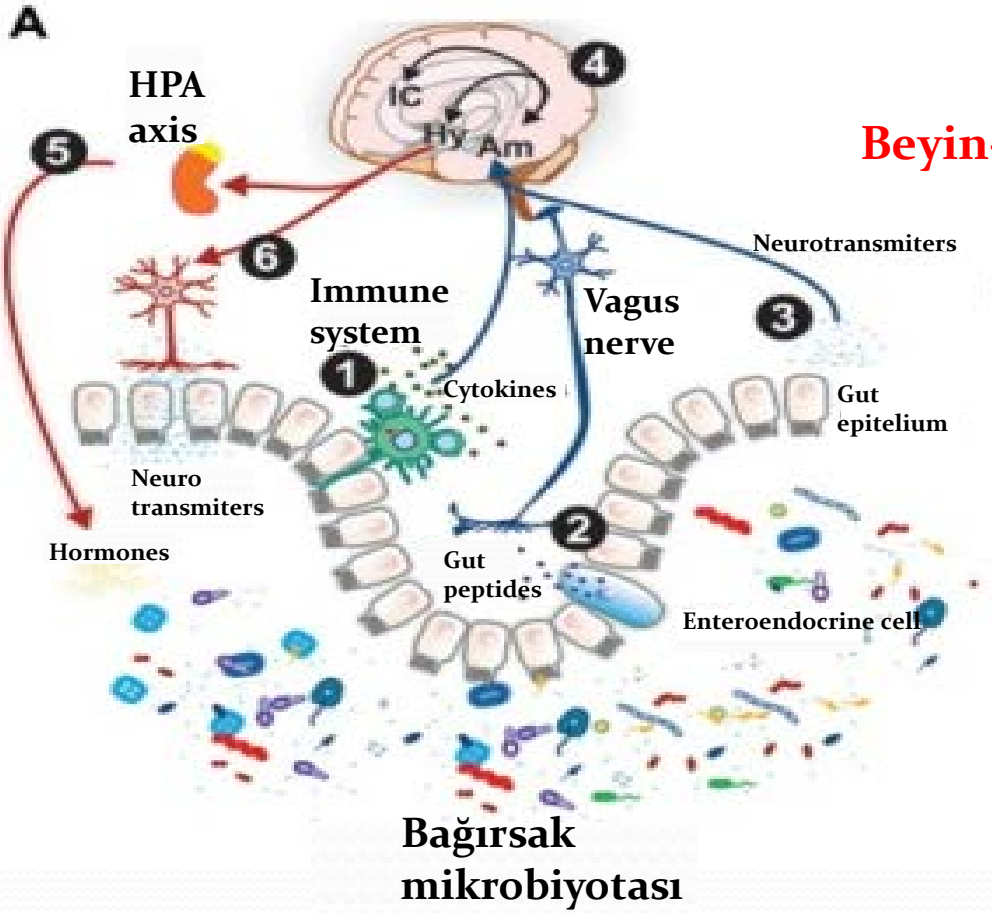
Bağırsak-Beyin eksenini mikrobiyota yoluyla etkileyen faktörler.

Beslenme, stres, probiyotikler, ve antibiyotikler bağırsak mikrobiyotasının yapısını değiştirir.

Mikrobiyota beyin yolaklarının işlevini etkiler

Bu da davranışa tesir eder

1.2 Gut- brain communication



B

The brain-gut communications is **bidirectional**

Beyin-bağırsak iletişimi çift yönlüdür

Bottom up

Established pathways of communication include

- The anatomic nervous system (ANS)
- The enteric nervous system (ENS)
- The neuroendocrine system and
- The immune system

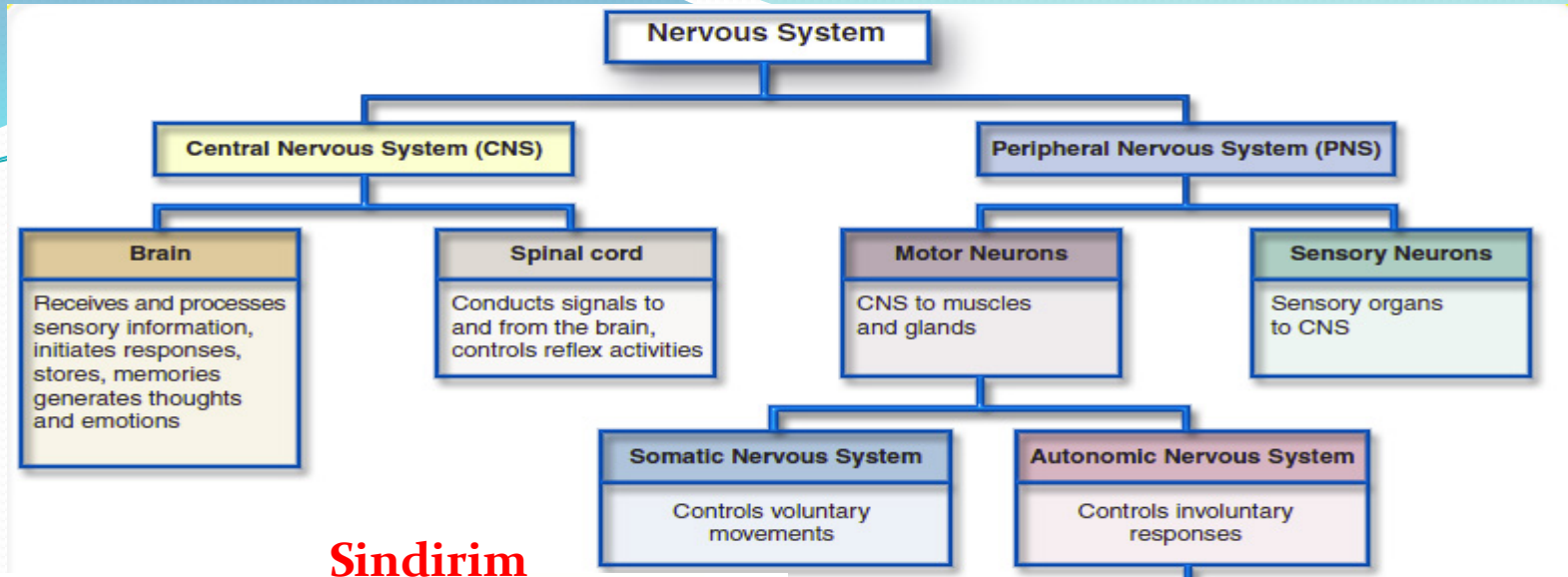
Top down

- Anxiety
- Stress

May have change gut function

- Dierrhea
- Nausea
- discomfort

HPA: Hipotalamus-Pituiteri-Adrenal

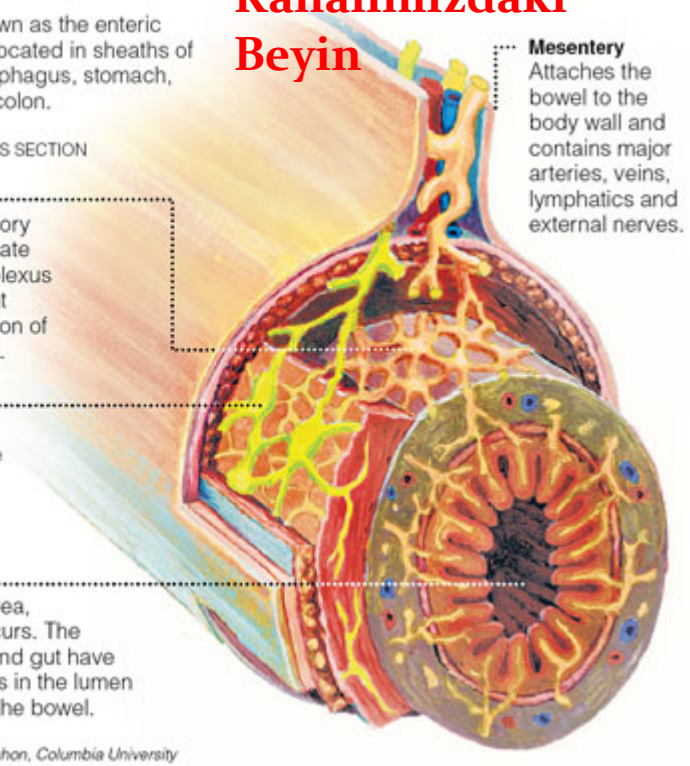


Sindirim Kanalımızdaki Beyin

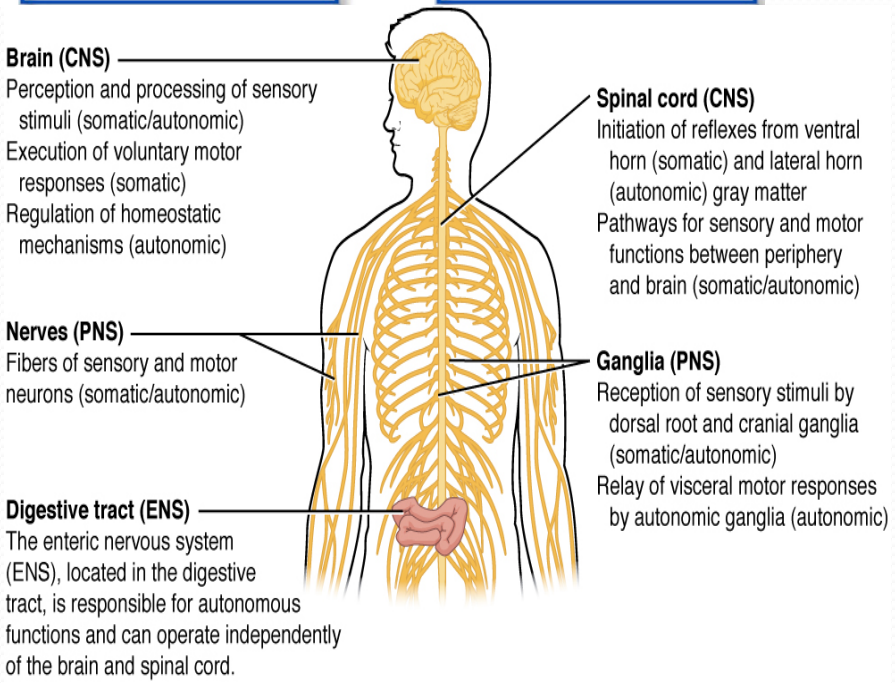
The Brain in Your Gut

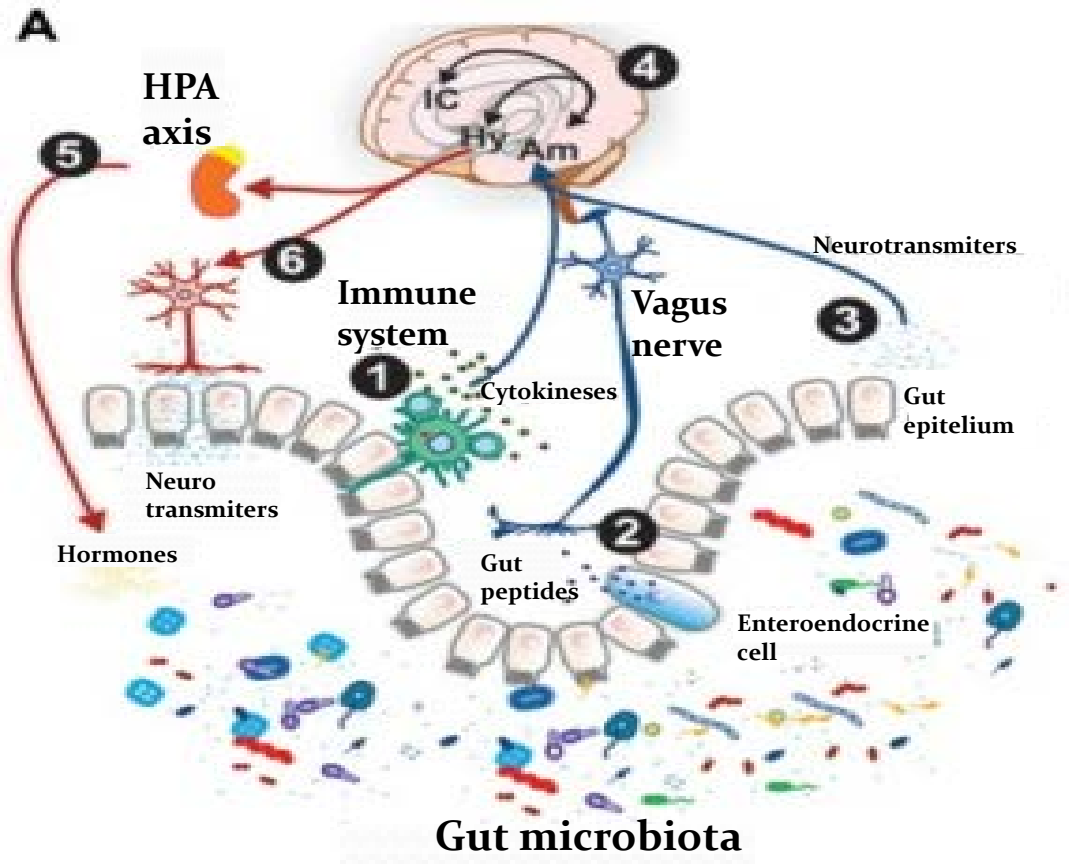
The gut's brain, known as the enteric nervous system, is located in sheaths of tissue lining the esophagus, stomach, small intestine and colon.

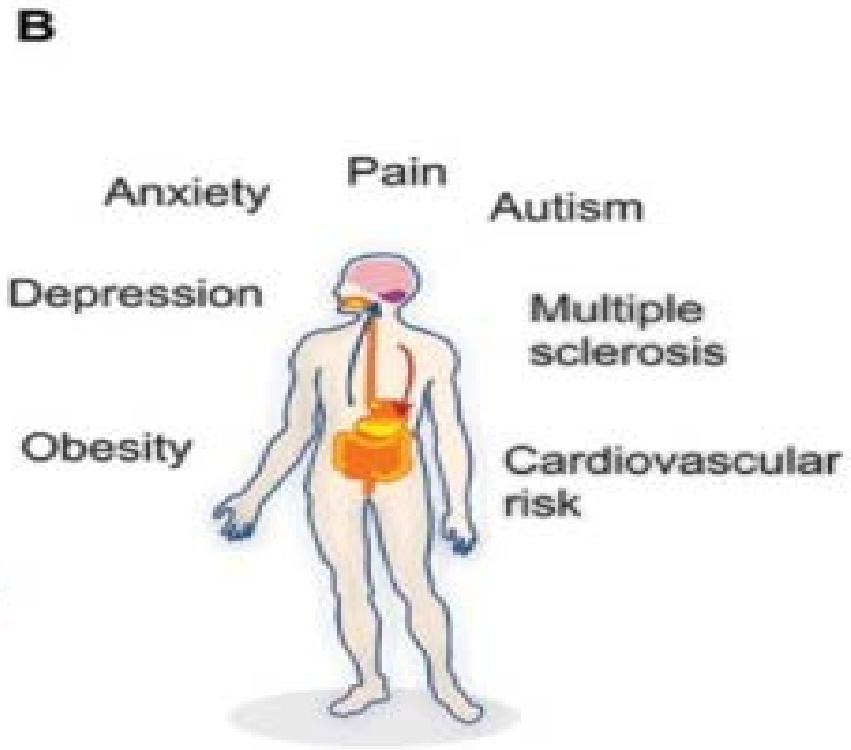
SMALL INTESTINE CROSS SECTION



Source: Dr. Michael D. Gershon, Columbia University

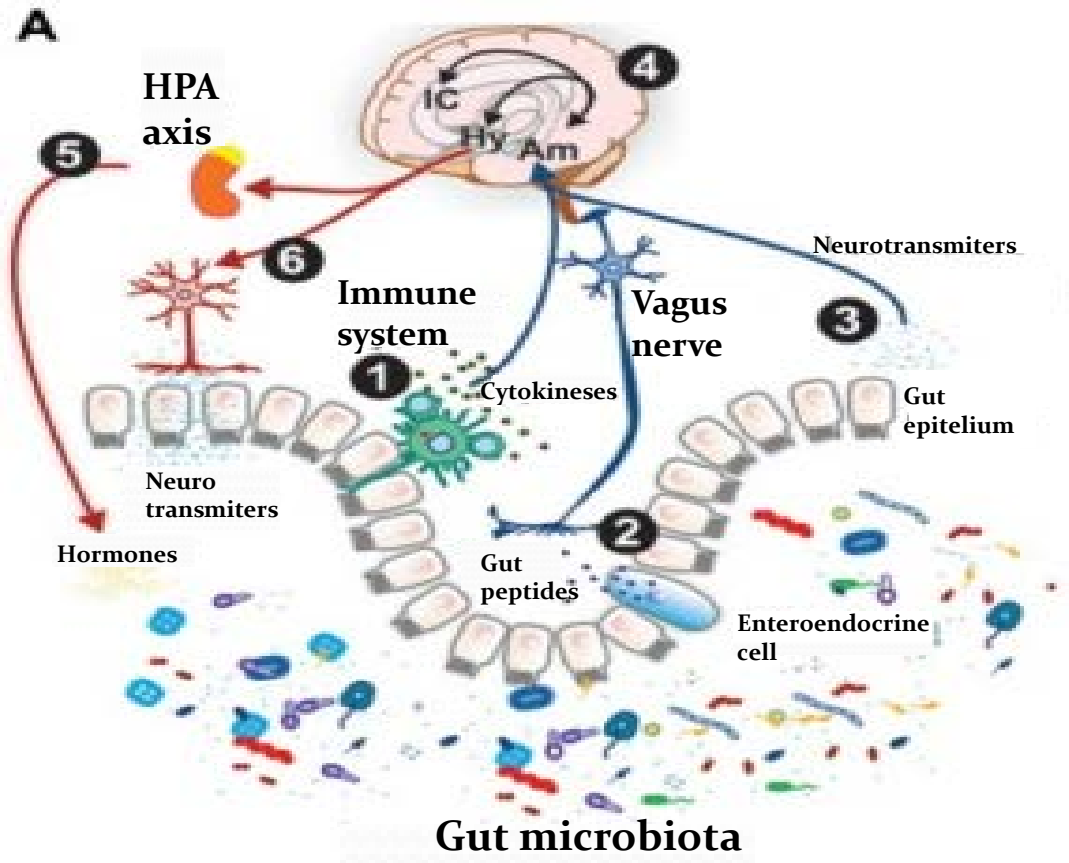


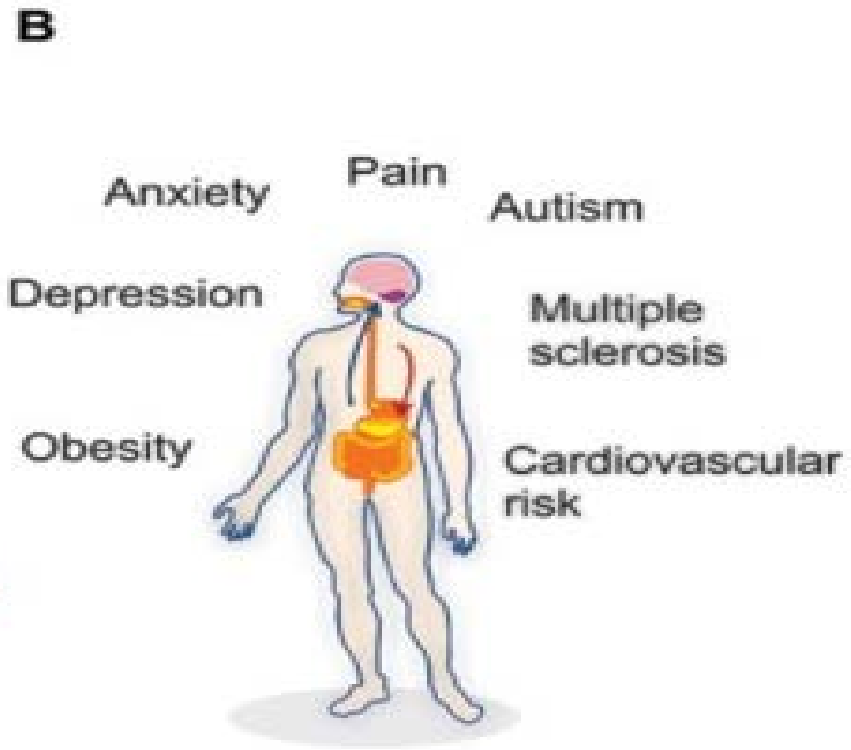




Bağışıklık aktivasyonu (etkinleşimi)

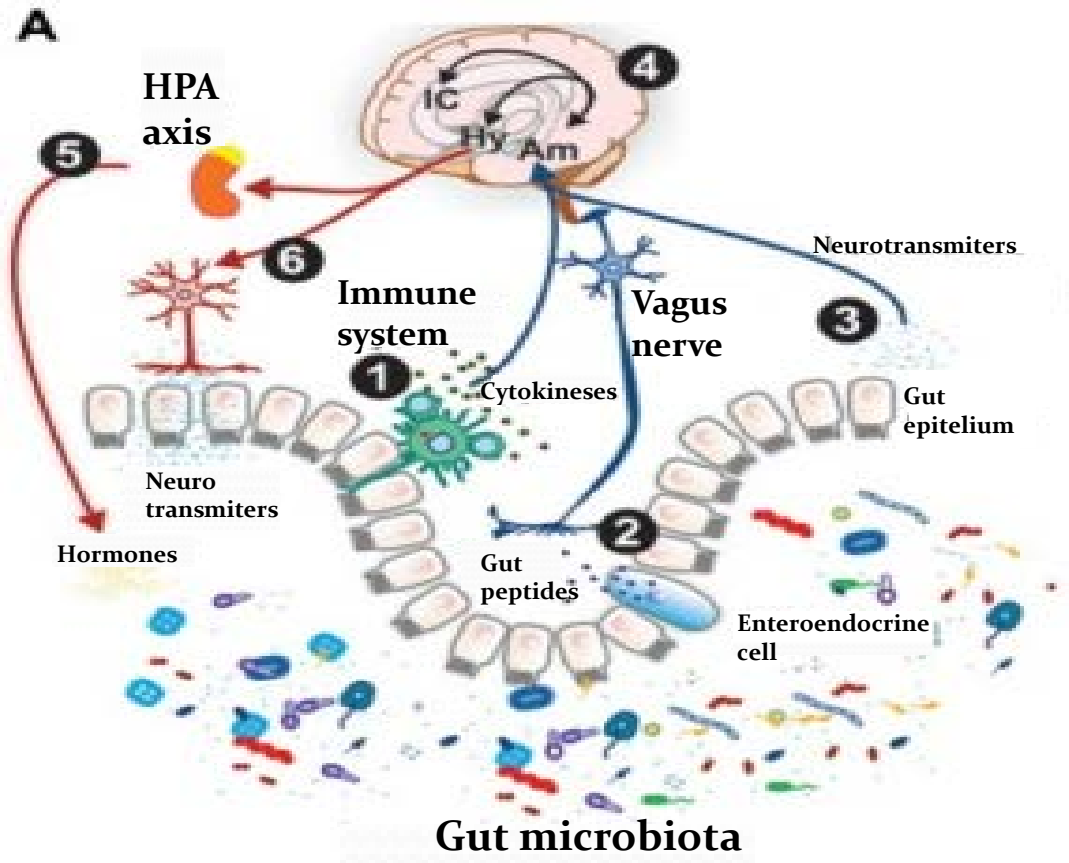
- Mikrobiyota ve probiyotik ajanların bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan etkileri vardır
- Doğal ve adaptif bağışıklık sistemi, sağlığı korumak için hayati önem taşıyan bağırsak-mikrop arayüzün luminal tarafında dengeyi (homeostazı) korumak için işbirliği yapar
- Bağışıklık sistemi MSS ile çift yönlü bir iletişim kurar, bu da bakterilerin MSS üzerindeki etkilerini dönüştürmek için bağışıklık sistemini birincil bir hedef yapar.
- Bağırsak mikrobiyolojisi ve probiyotiklerin doğuştan gelen bağışıklık sistemi üzerindeki dolaylı etkileri, beyin fonksiyonunu doğrudan etkileyen pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerinde değişikliğe neden olur.

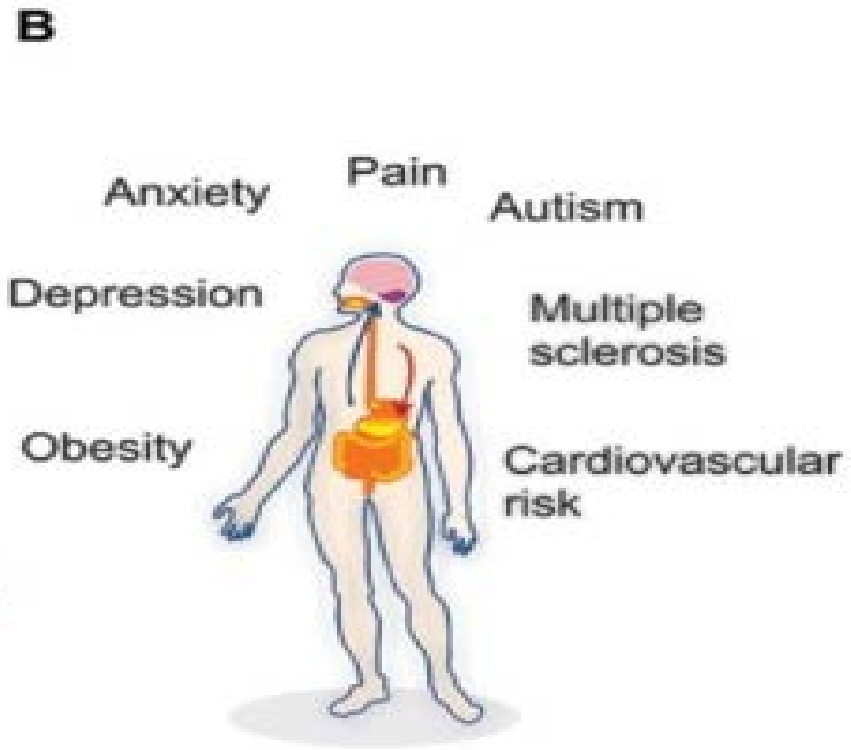




Vagus siniri

- Vagus siniri (kraniyal sinir) hem götürgen hem de getirgen olarak faaliyet yapar.
- Otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünün başlıca siniridir ve kalp atış hızı ve bağırsak hareketliliği gibi çeşitli organ işlevlerini düzenler.
- Bağırsak mikrobiyotasının veya potansiyel probiyotiklerin beyin fonksiyonundaki etkilerinin vagal aktivasyona bağlı olduğu bulunmuştur

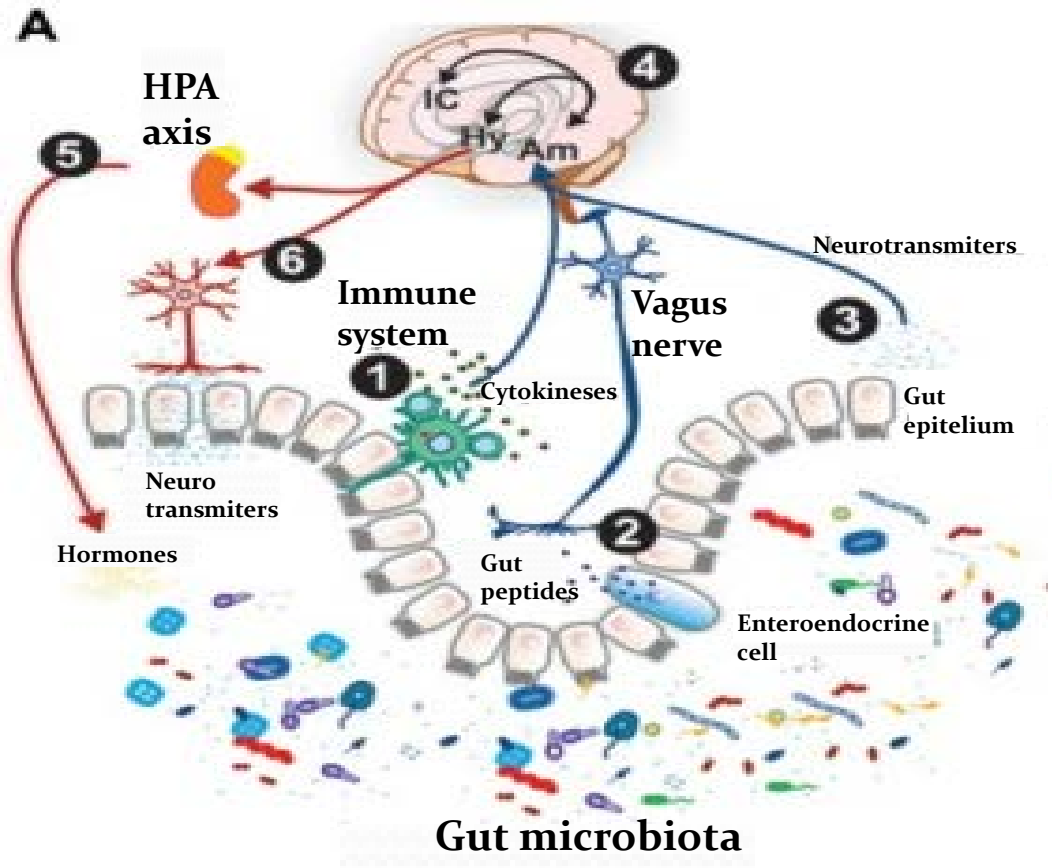


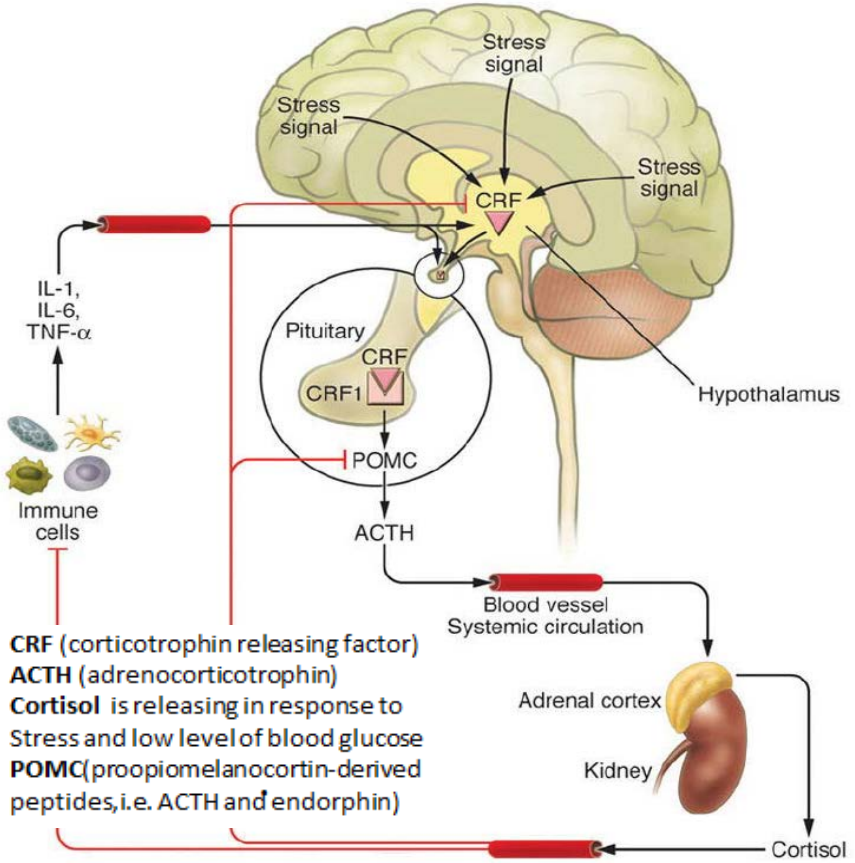


Mikrop nörometabolitler

- Bakteriler birçok nörotransmiter ve nöromodülatör üretme kapasitesine sahiptir.
- Lactobacillus ve Bifidobacterium **GABA**;
- Escherichia, Bacillus and Saccharomyces **noradrenalin**;
- Streptococcus, Escherichia ve Enterococcus **serotonin**;
- Bacillus produce **dopamine**;
- Lactobacillus **acetylcholine**

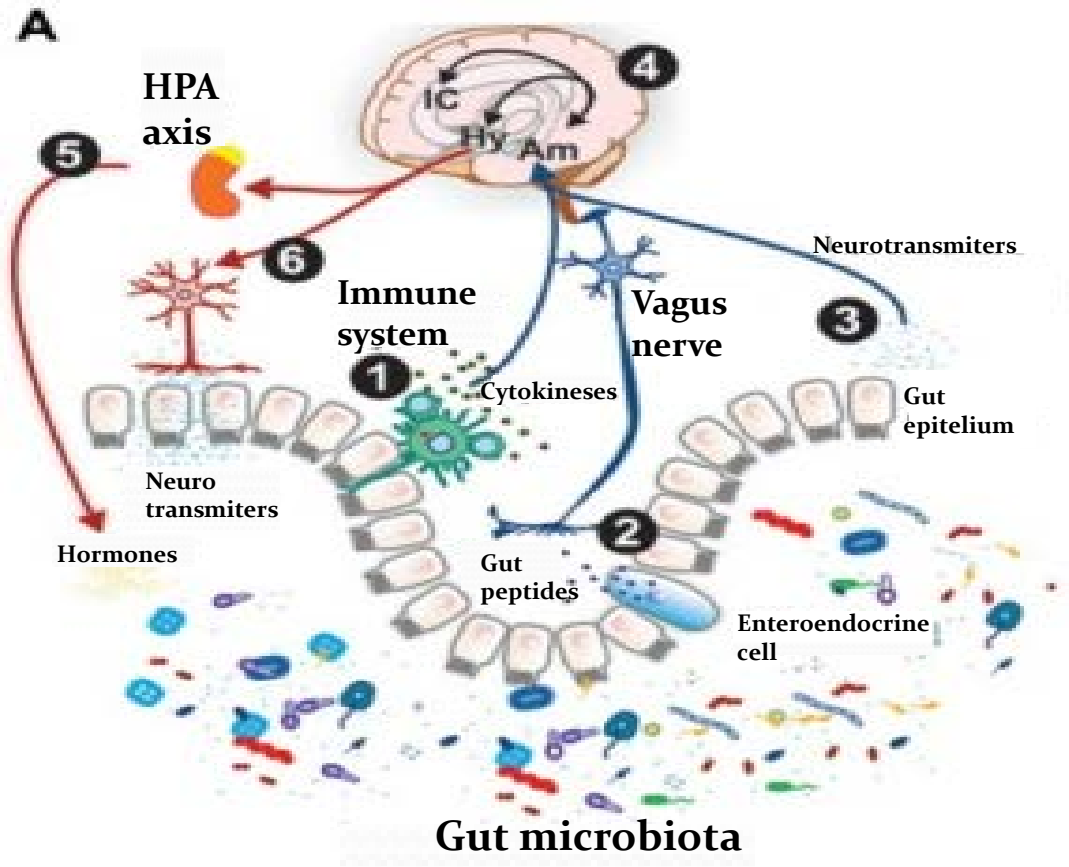
üretir

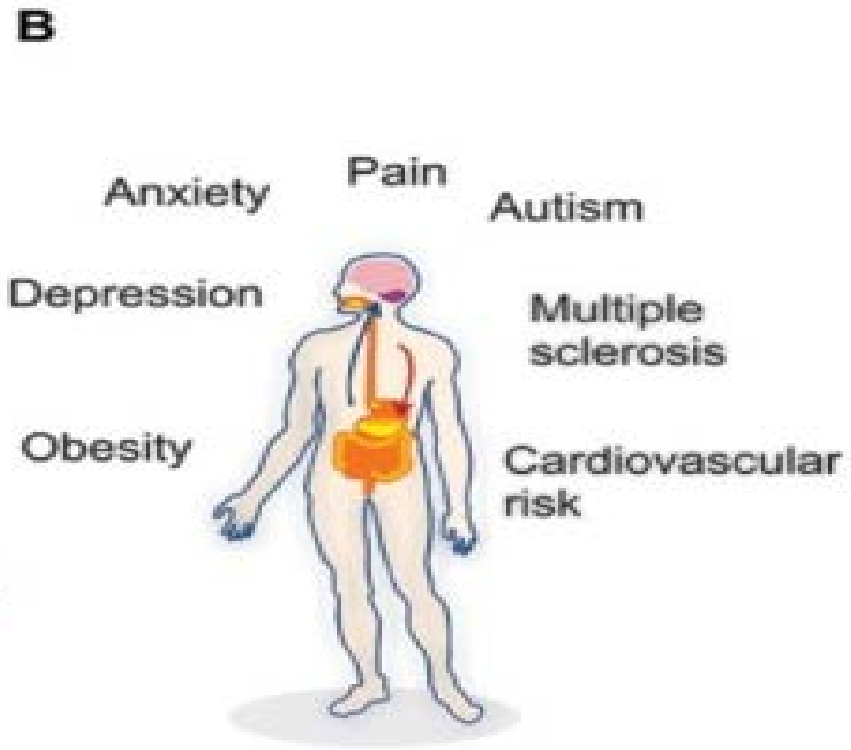




Hipotalamus–pituiteri– adrenal ekseni

- Kortizol salgılanmasını düzenler ve kortizol bağırsakta lokal ve sistemik olarak bağışıklık hücrelerini etkiler (sitokin salgısı dahil).
- Kortizol bağırsak geçirgenliğini ve bariyer işlevini değiştirebilir ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirebilir.
- Tersine, bağırsak mikropları ve probiyotik ajanlar dolaşımdaki sitokinlerin seviyelerini değiştirir ve bu, beyin fonksiyonu üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir.
- HPA eksenindeki hasar depresyonunun major sebebidir.





Mikrop Kompozisyonunun değişmesi

Probiyotik bakteriler veya bulaşıcı mikroplar bağırsak mikrobiyotasının bileşimini çeşitli şekillerde etkiler

- yediğimiz besinleri kendi büyümeleri için kullanırken, şekerleri inhibitör özelliklere sahip fermantasyon ürünlerine çevirirler
- Paralel olarak bolca polisakkarit ve B, K vitamini üretirler,
- Bacteriyosin üreterek, bağırsak duvarında yer kaparlar, bağırsağın bariyer işlevini güçlendirirler
- Bağırsağın özelliklerini kendi kolonilerinin sürdürülmesi açısından değiştirerek yangıyı (iltahaplanma-enflamasyon) azaltırlar,
- Bağışıklık sistemini aktive ederler

Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin sağlık ve hastalıktaki rolünü araştırmak için kullanılan stratejiler

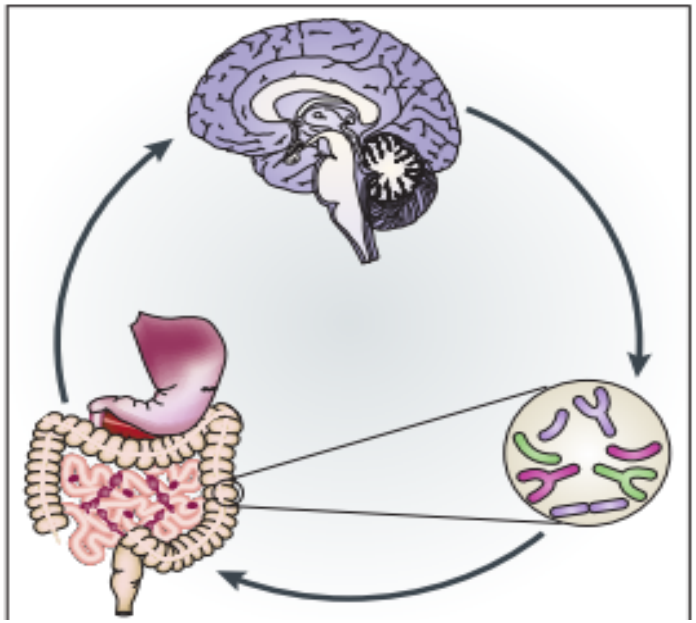
Germ-free studies

- Most of the information on the relationship between gut microbiota and behavior have been obtained from GF studies
- Can be used to assess how loss of microbiota during development affects CNS function,
- Enable the direct assesment of the role of the microbiota on all aspect of physiology,
- Enable the study of the impact of a particular entity (for example, a probiotic) on the microbiota-gut -brain axis in isolation,
- It can be expanded to enable research on the 'humunization' of the gut microbiota.

Infection studies

- Have been used to assess the effects of pathogenic bacteria on brain and behaviour, which are mediated largely (although not exclusively) through activation of the immune system.

Microbiota–gut–brain axis



Faecal Transplantation studies

- Studies in germ-free mice can be expanded to enable research on the 'humanization' of the gut microbiota; that is, transplanting faecal microbiota from specific human conditions or from animal models of disease.

Probiotic studies

- Probiotics are alive organisms that, when ingested in adequate quantities, exert a health benefit on the host,
- Administration of various potential **probiotic** strains in adult animals or humans can be used to assess the effects of these bacterial 'tourists' on the host.
- Major strain and species differences occur in terms of their effects on the gut–brain axis,
- Have a wide range of effects in both human and animal
  - ❖ Tereatment of the gastrointestinal sysptoms of disordes such as IBS,
  - ❖ Reducing anxiet,
  - ❖ Decreasind stress responses and
  - ❖ İmproving mood in individual with and with cronic fatigue

Antibiotics studies

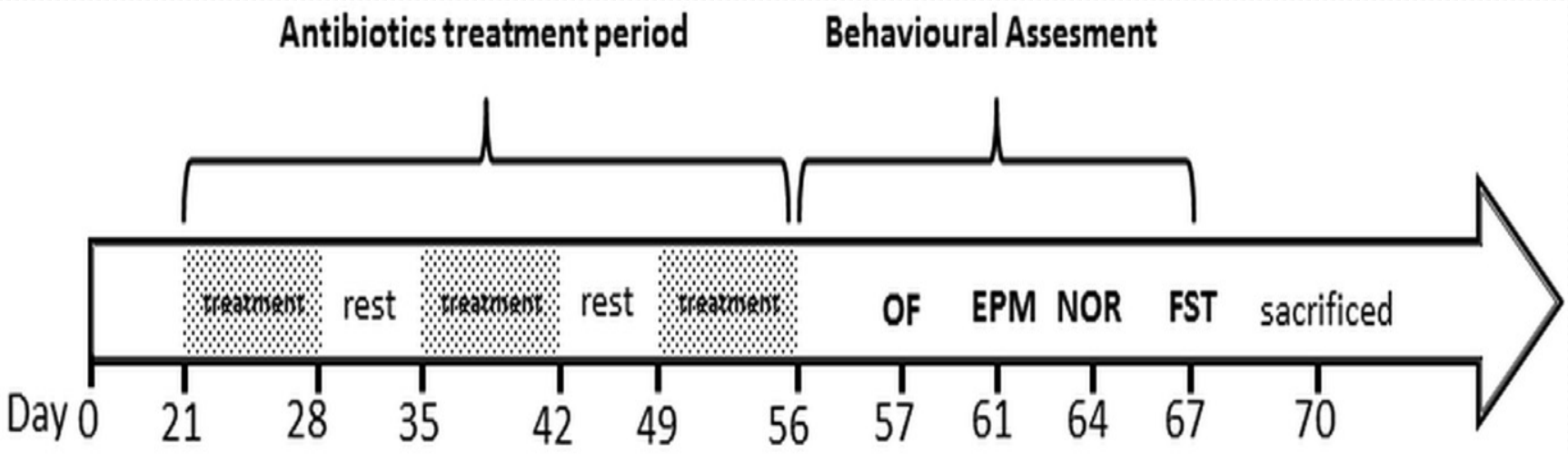
- One of the most commonly used artifical methods to induce intestinal dysbiosis in experimental animals,
- Can perturb microbiota composition in a temporally controlled and clinicaly realistic manner and is therefore a powerful tool to assess the role of the gut microbiota on behaviour
- Antimicrobial regime induced and increase
  - ❖ Exploratory behaviour,
  - ❖ Altered BDNF levels in hippocampus , and amyglada in mice

«The effects of repeated antibiotic administration to juvenile BALB/c mice on the microbiota status and animal behavior at the adult age»

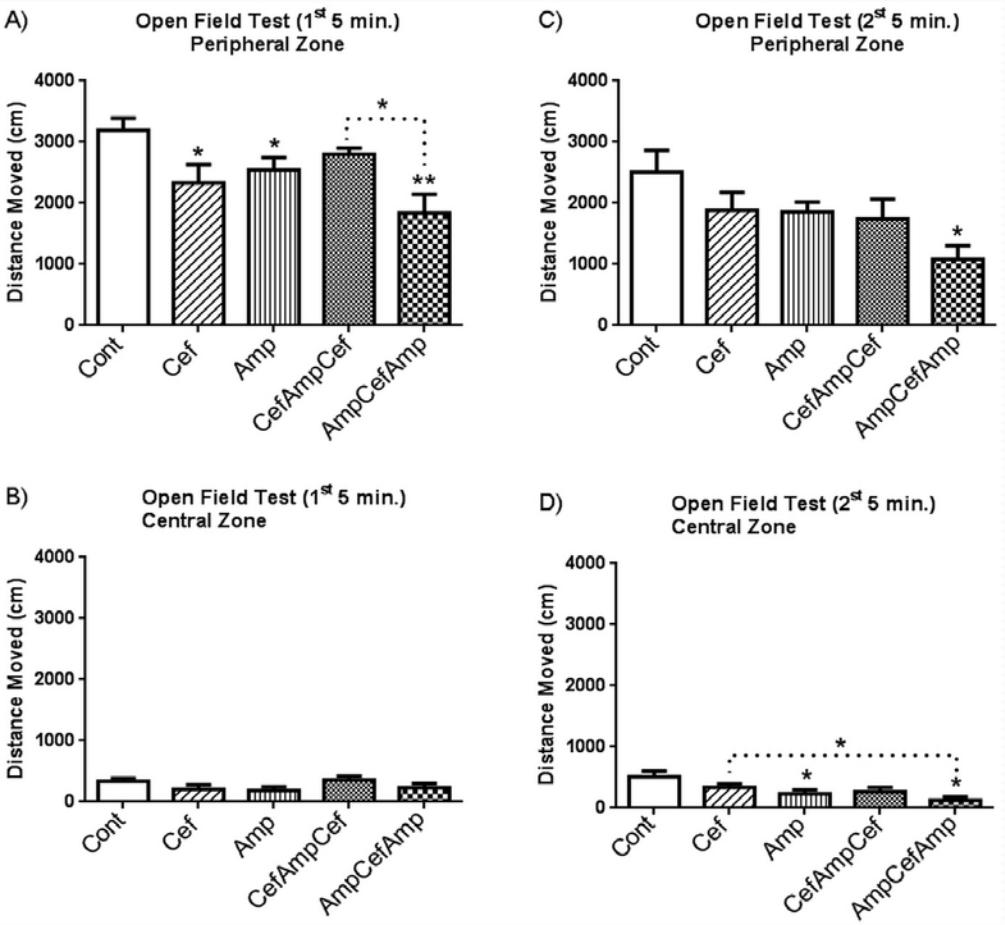
Ceylani, Jacubowska-Doğru, Gurbanov, Teker, Gözen

Heliyon 4 (2018)

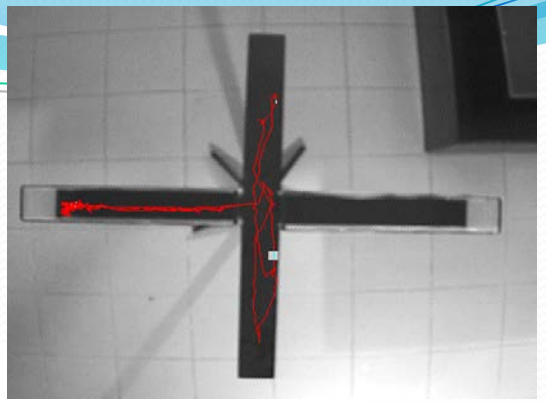
Experiments' time table

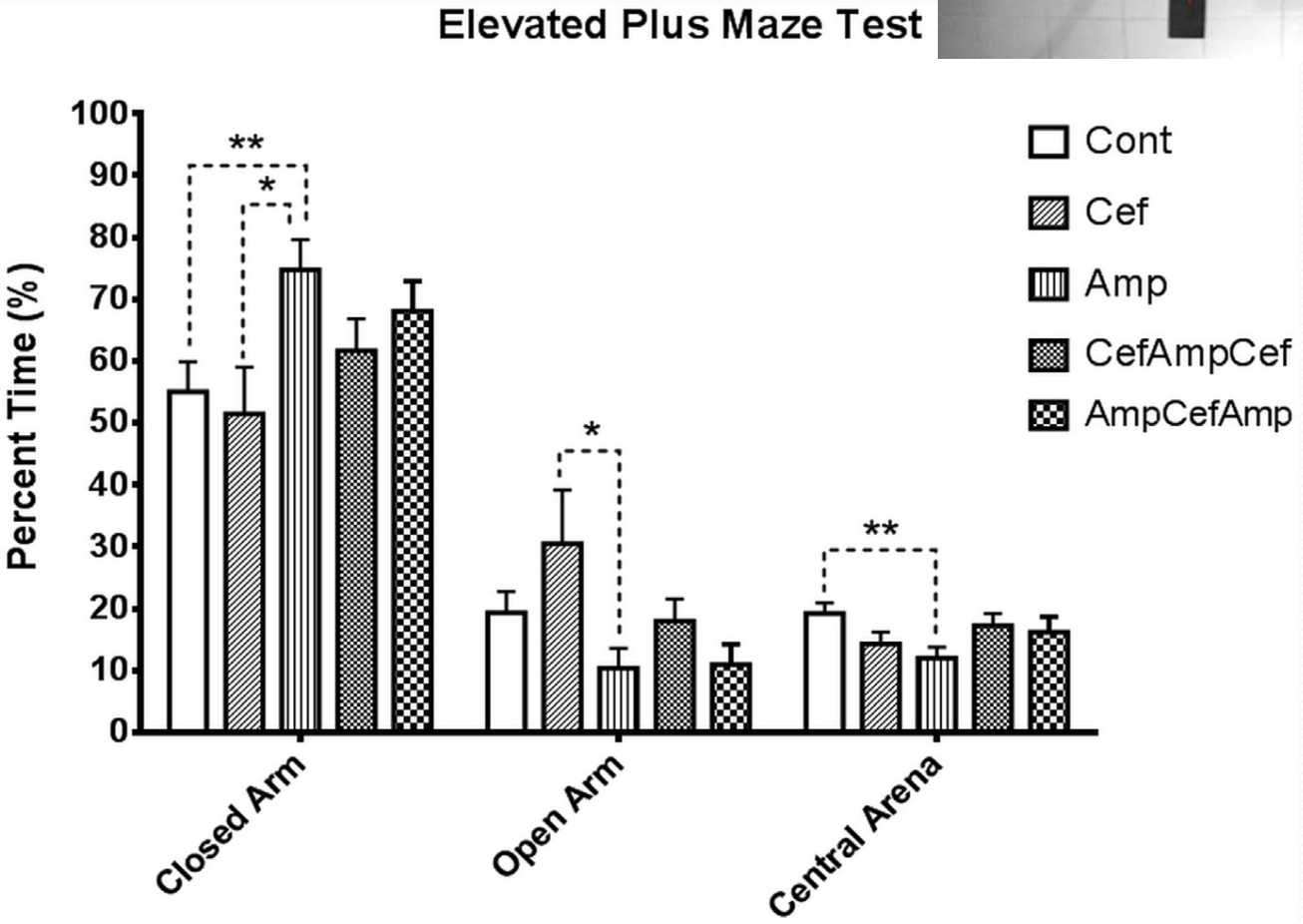


Open field test

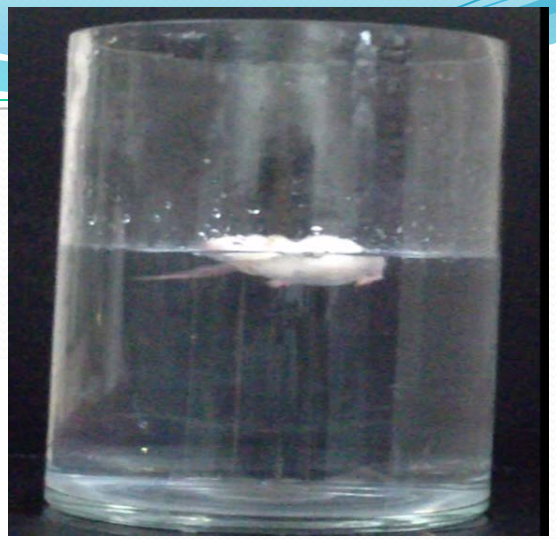


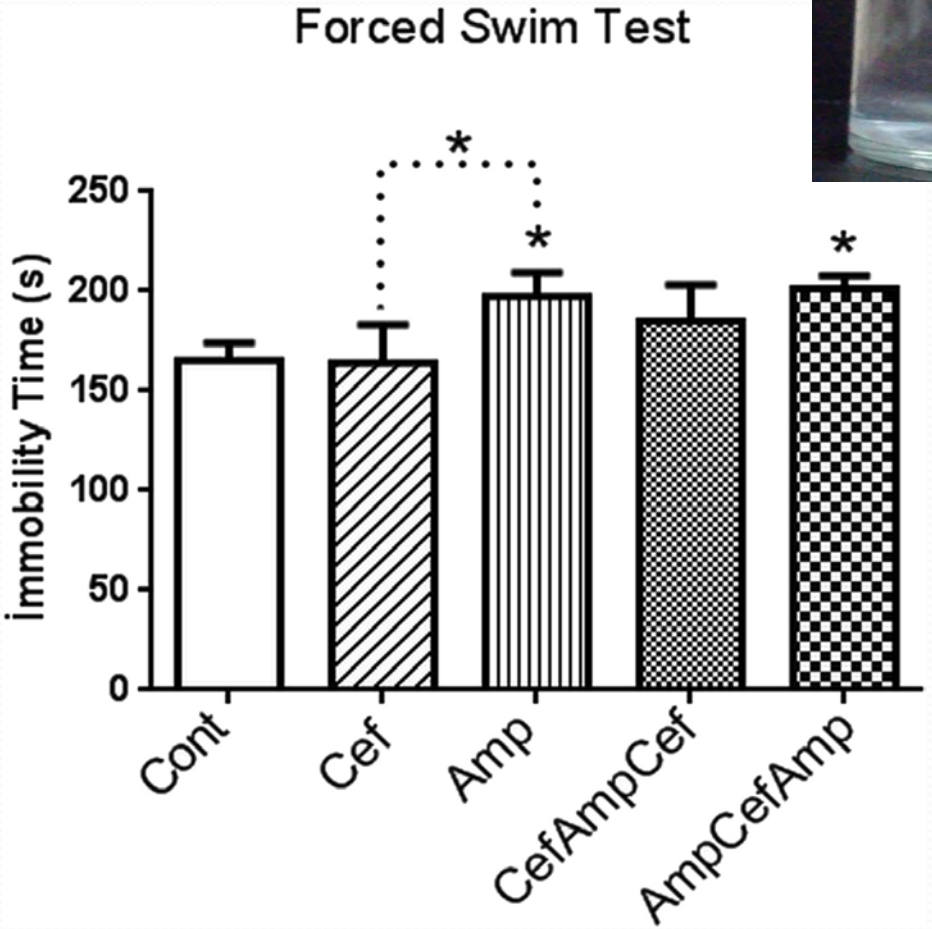
Elevated plus Maze



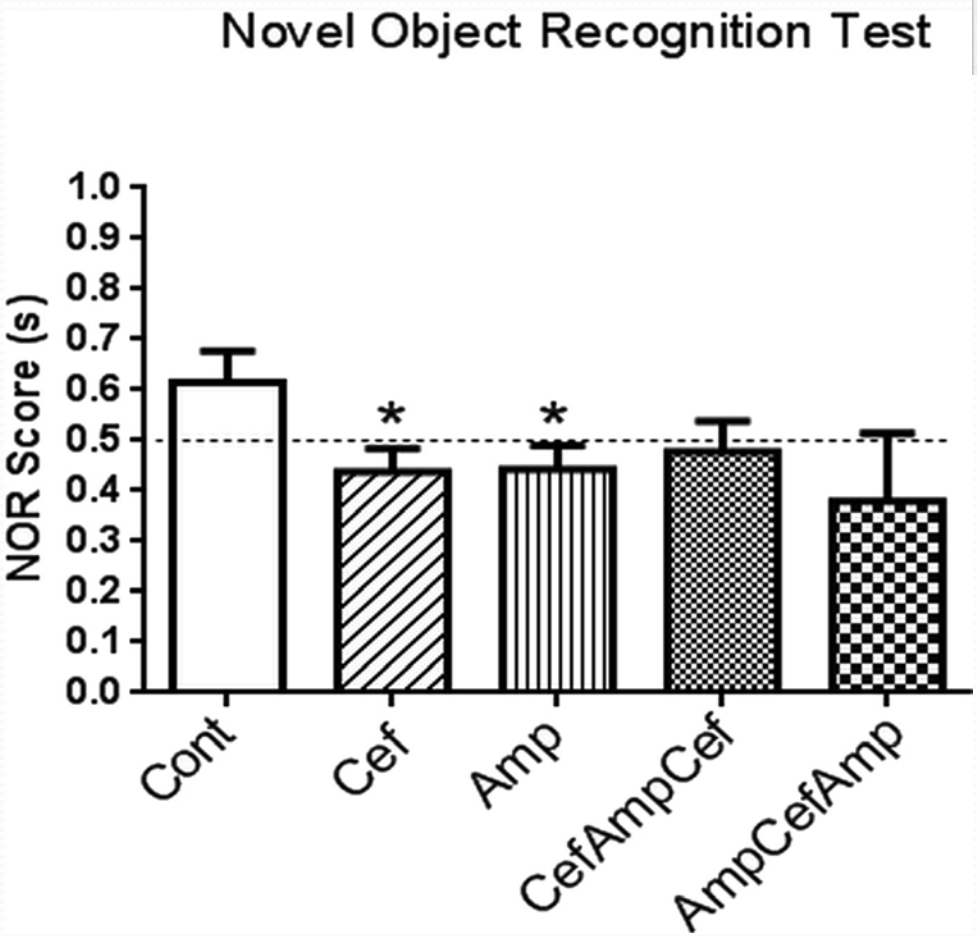


Forced swim test

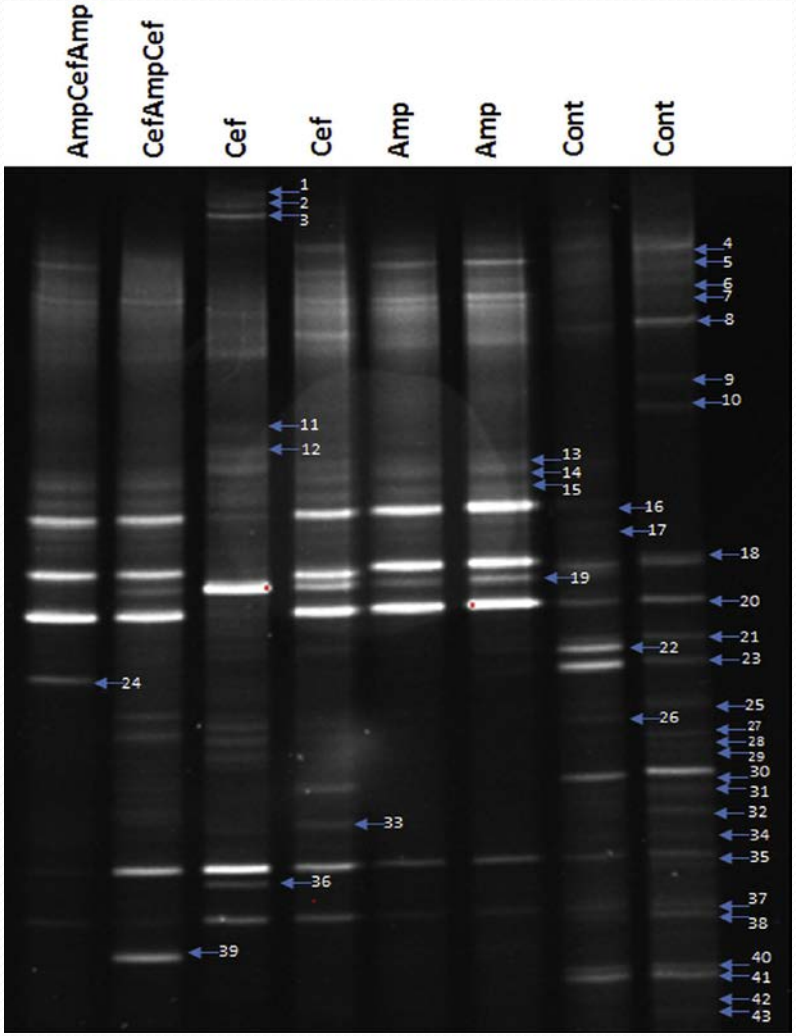




Interesting !!!



DGGE of Fecal Microbiota



Conclusions

- Ampicillin and cefoperazone lead to prominent alterations in whole GM of adolescent mice.
- Ampicillin was found to be more destructive to the microbial community than cefoperazone.
- In parallel, attitudes of mice were also affected differently for each antibiotic as measured in cognitive tests. Diminishing in overall locomotor activity was recorded in most antibiotic-treated groups.
- The administration of both antibiotics ampicillin and cefoperazone amplified the depressive attitudes in young adults with ampicillin specifically enhancing anxiety- and depressive-like responses.
- A repeated antibiotic treatment applied during adolescence, parallel to the changes in GM affects cognitive skills in young adults, **attention and memory impairments** observed after both ampicillin and cefoperazone treatments