



Mikrobiyota ve İmmünite

25 Mart 2017
Dr. Resul Karakuş

Temel Kavramlar

- **Konak** nedir?

İnsanın varoluşu son gelişmelerle (tekrar) tartışmaya açılmıştır:

- **Bilimsel & Teknik ilerlemeler**

Bakterilerin Flora olmaktan çıkması

“Normal Flora” → Mikrobiyota

→ **Paradigma değişikliği** ?

Temel Kavramlar

- **1990'lar:**
PRR'lerin keşfi
 - **2000'li yıllar:**
Kültürden **bağımsız** mikrobiyol. tanımlama yöntemleri
- **Paradigma değişikliğini sağlayan temel unsurlar olmuştur**

Temel Kavramlar

→ **“Paradigma değişikliği”**

indirgemeci yaklaşım yerine

(**tekil olguların** anlaşılmasını önceleyen),
olguların bir arada değerlendirilerek anlaşılmasını
amaçlayan &

“tüm kapsam”ı ele alan yaklaşım

“Sistemler Biyolojisi” (Denis Noble)

mikrobiyota ile varoluş →

“bizim” gen transkripsiyonunda değişiklik gibi...

→ **Temel kavram – tanımlarda değişiklikler**

Temel Kavramlar

Konak (insan) & Mikroorganizma ilişkisi

mütüalizm, komensalizm veya parazitizm

Persistan simbiyotik ilişkideki mikroorganizmalar →
Mikrobiyota olarak adlandırılır

(~ ‘belirli **bir habitat** içinde, eg. GIS, bulunan **mo’lar bütünü**’)

‘habitat oluşturan **niş**’

“Mikrobiyota üyeleri” → “**Simbiyontlar**”

Simbiyontlar + Konak → “**Holobiyont**”

Temel Kavramlar

Konak (insan) & Mikroorganizma ilişkisi

-Mikrobiy(gen)om: mikrobiyotanın **total genomu**

-Hologenom: **mikrobiyom + konak genomu**

→Evrimsel bir bakış açısı ile ilişkili

Temel Kavramlar

Konak (insan) & Mikroorganizma ilişkisi

→ **Evrimsel bakış açısı:**

çok hücreli organizmalar:

izole 'birey'ler olarak **tanımlanamaz**
doğal koşullarında yaşayan **her hayvan, bitki,**
bir holobiyonttur

Bu çerçevede:

Memeli holobiyontlar,

bir organizmanın **ökaryotik ve prokaryotik kısımlarının**
birlikte evriminin (co-evolution) bir sonucudur

Temel Kavramlar

Konak İmmünitesi & Mikrobiyota ilişkisi

- Kommensallere karşı **rafine bir denge**, tolerans
- Patojenlere karşı **eliminasyon**a dayanan bir reaksiyon bütünü

→ Daha ziyade:

- **Mikrobiyota** tüm-organizmanın **fizyolojisinin bir parçası**dır
(fizyolojiye entegre)
- **İmmünite üzerindeki etkisi**,
homeostaza katkısının (önemli) bir parçasıdır

?

Hastalıklara atfedilen:

«**multifaktöryel**», «**idiopatik**» kavramları

bu yapıların etkileşiminde yaşanan bazı sorunlar ?

Temel Kavramlar

Hijyen Hipotezi

“**İnfeksiyonlar** normalde **immün sistemi uyararak**, aşırı duyarlılık reaksiyonları önler veya azaltır”

Mikrobiyota Hipotezi

“**Mikrobiyota** normalde **immün sistem ile iletişim kurarak**, aşırı duyarlılık reaksiyonlarını önler veya azaltır”

→ **revizyona ihtiyaç var mı?**

Mikrobiyota & İmmünite

Çok katmanlı bir ilişki

gelişimsel (**fetal** hayat → 2 yaş: ilk 1000 gün)

mukus

intestinal epitel (IEH)

doğal immün ögeler

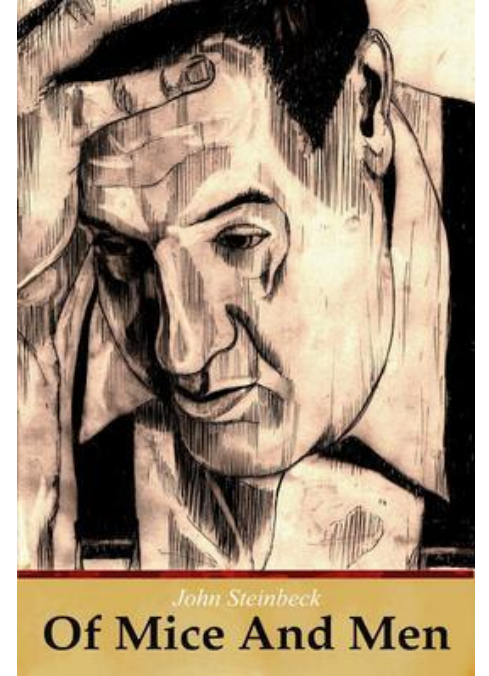
edinsel immün ögeler

Fetal Varoluş

İnsan

-Steril (?) bir fetal hayat – relatif kısa dönem

-**Mikrobiyota etkisinden** bağımsız ?



Fetal Varoluş

MICROBIOTA

**The maternal microbiota drives early
postnatal innate immune development**

Science, 2016;351:1296

Fare (germ-free)

gestasyonel, geçici bir **kolonizasyon** oluşturuluyor

(E. Coli HA107)

doğumdan önce yine germ-free olmaları sağlanıyor

normal yoldan doğum gerçekleşiyor



metabolik, fizyolojik süreçler için bir hazırlık:

epitelyal farklılaşma, mukus sekresyonu

şeker ve diğer besinlerin **metabolizması**,

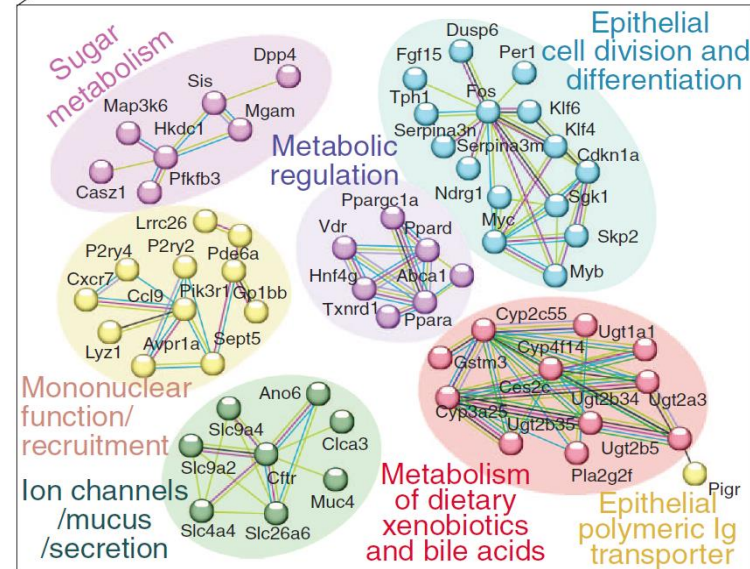
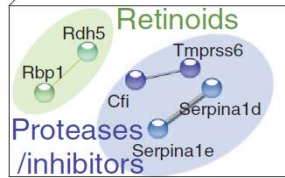
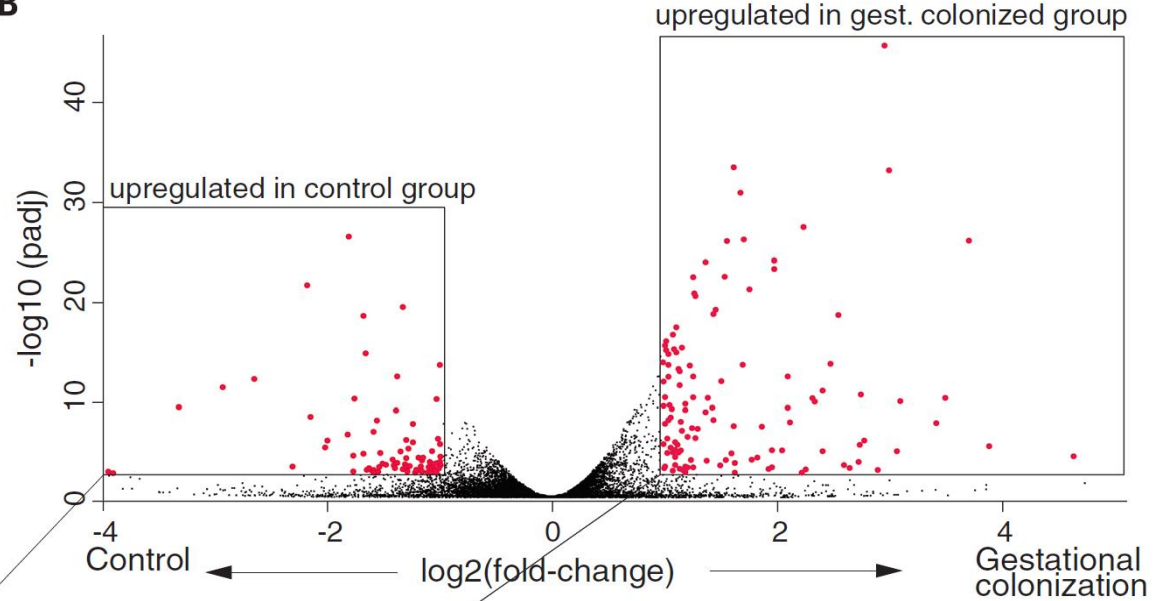
mononükleer hücreler için zemin hazırlanması

Polimerik-Ig reseptörü

Gestasyonel **mikrobiyal metabolit ve moleküller** →

YD'nın doğal immün hücrelerinin gelişimi üzerinde etkili

B



Fetal Varoluş

Fare (germ-free) → **bu etki nasıl oluşuyor ?**

Maternal Kolonizasyon →

Maternal Ab'ların (IgG) fetusa transferi ile gerçekleşiyor

Etki, kolonize gebelerden alınan **serumun**,

kolonize **edilmemiş gebelere transferi** ile sağlanabiliyor

Yorum:

intestinal maruziyet →

IgG'ler **steril bakteriyel fragmanları ve molekülleri bağlar**

mikrobiyal ürünler bu biçimde **fetusa geçiyor** olabilir

Fetal Varoluş

Maternal Kolonizasyon →

- özellikle **defensin** gibi,
anti-mikrobiyal etkili **peptidlerin ekspresyonunda artış**
 - **IgA**'nın mukozal alanlara transportunu sağlayan
Poly-Ig-R'ünde artış
 - özellikle **ILC3** olmak üzere,
ILC'lerde artış
- “gelecek-olan-mikrobiyota” için hazırlamaktadır

<u>Organ System</u>	<u>Number of Different Bacterial Species</u>
Gut	500-1000
Skin	>200
Eyes	<10
Oral cavity	750+
Vagina	Varies with menstrual cycle and race; primarily lactobacillus (20+ types)
Lungs	Few
Stomach	<10

bağırsak bir prototip
fizyolojik etkisi sistemik

Mukus

Mukus tabaka

- **Goblet** hücreleri → yoğun **glikolize**, **müsinöz proteinler**
- oluşumu **mikrobiyota tarafından indüklenir**
(germ-free'lerde çok ince kalır)
- **kalınlığı** ve **sürekliliği** mikrobiyota yoğunluğu ile **korele**
- mikrobiyota ile **direk teması önler**,
ancak **metabolit ve komponentler epitele ulaşabilir**
- **yapıtışı** (Muc-2) açısından **benzer**, işlevsel açıdan **farklı**
→ **iki katman**dan oluşur

Mukus

Dış katman

örgü açısından **daha gevşek**

→ mikrobiyota için:

dayanak (anchor) noktası

besin kaynağı (proteoglikanlar)

kataliz ile →

asetik asit, laktat → **patojenlere toksik**

propionat ve butirat → **epitel için enerji kaynağı**

10x daha fazla bakteri barındırır

İç katman

çapraz-bağ örgüsü yoğun

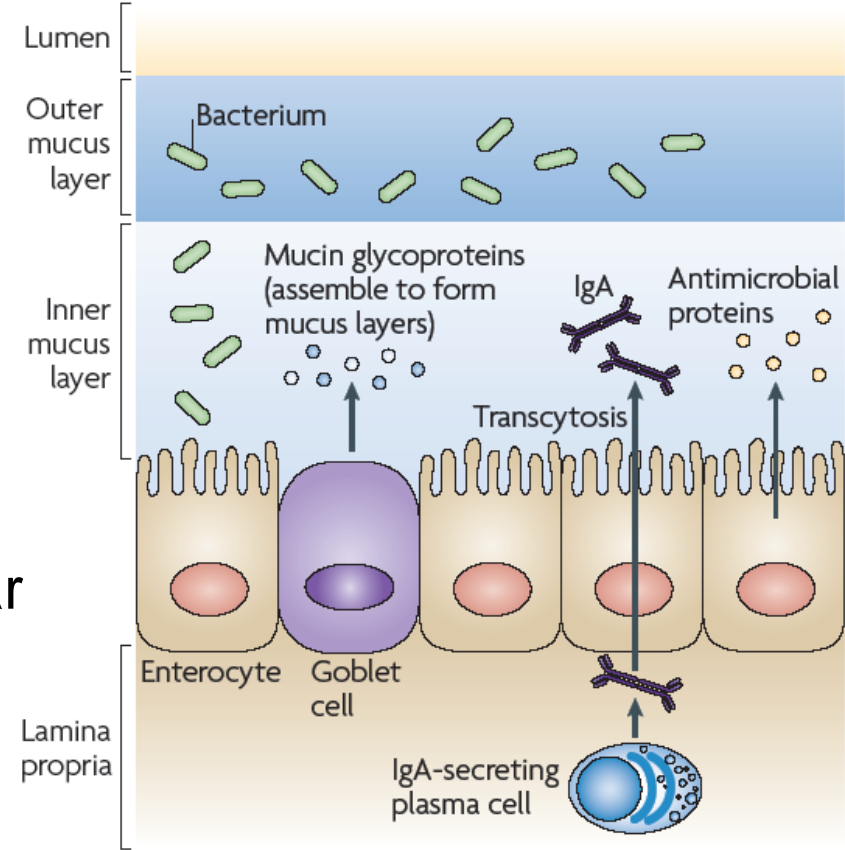
epitele **adheran**

mo için relatif **geçirgen değil**

yoğun olarak **AMP**

+ **sIgA** içerir

bir mayın tarlası gibi, bir rezervuar



İntestinal Epitel

Epitel tabaka

İntestinal yüzey → ~300m² ? ... 60-80m²

çokça **PRR** barındırır (membran + sitozolik)

lüminal - bazolateral membran **PRR'leri farklıdır**

“**alıcı-dağıtıcı**” aparat işlevi +

lüminal içeriği: algılama, tanıma, uyarıları iletme

müsin ve **AMP**'leri → **apikal** sekresyon

SK ve **KK**'leri → **internal** sekresyon

İntestinal Epitel

- mukusa **diffüze olan** metabolitler & komponentler
 - PRR'ler üzerinden,
 - gen ekspresyonunu değiştirebilir**
- eksprese PRR'ler:
 - * birçok **TLR** üyesi
 - * **NOD** üyeleri (NOD1, NOD2)
 - * **İnflamazom oluşturabilen üyeler**
 - (NLRC4, NLR family CAspaseRecruitmentD-containing protein 4)
 - (NLRP6, NACHT-, LRR- and PYD-domain-containing protein 6)

İntestinal Epitel

PRR'ler '**stratejik**' bir dağılım sergiler

mikrobiyota → **non-invazif**

→ **apikal PRR'ler** (TLR) ile temas

(apikal TLR'lerde aktiv. eşiği yüksek
tonik, sürekli uyarım ?)

patojenler → **invazif** stratejiler +, virülans faktörleri

→ **sitozolik PRR** ile tanınma → inflammat. yanıt

bazolateral PRR'ler (TLR) ile temas

→ "**güvenlik açığı**" algısı → inflammat. yanıt

İntestinal Epitel

Epitel tabaka

“co-adaptation” ?

bazı mikrobiyota üyelerinde,

olası temas durumunda,

“**primum-non-nocere**” eğilimi +

Bacteroides & Lactobacillus

TLR’ler ile **yoğun temas**

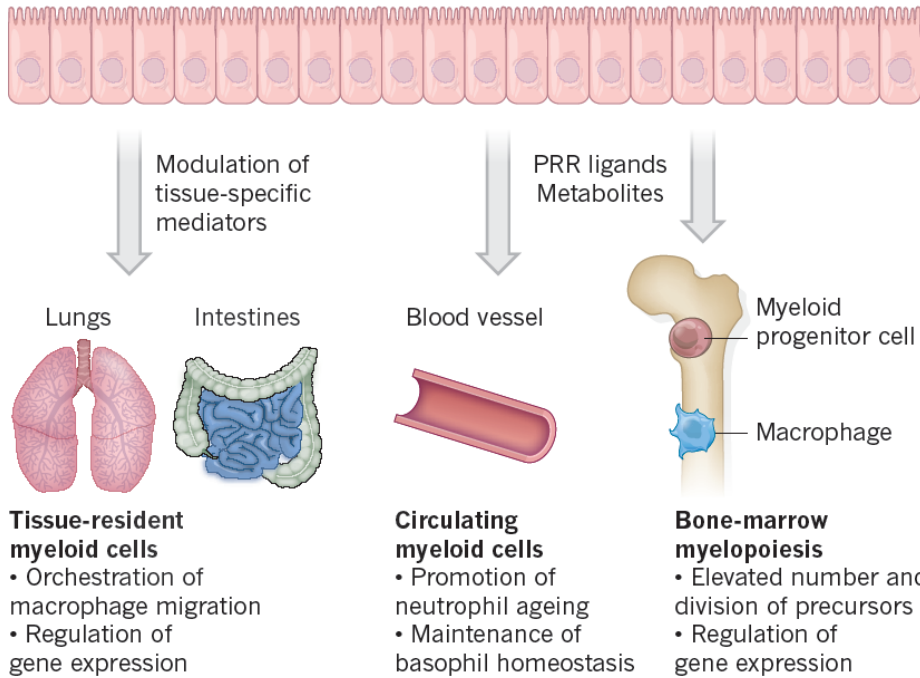
→ **NF-kB aktivasyonu önlebilir**

(NF-kB,

TLR inflamatuvar yanıtlarında hub konumundadır)

Doğal İmmünite

Myeloid Hücreler



NRI, 2016;535:65

Myelopoiez,
intestinal mikrobiyota,
serum TLR-ligand yoğunluğu ile
korrelasyon göstermekte

Fetal hayatta,
annenin mikrobiyotası ile !

Fare:
gebelikte antibiyotik →
yavrularda nötrofil sayıları düşük
(hem dolaşım, hem öncül düzeyinde)

Mikrobiyota:

Dokulardaki **yerleşik makrofajlara katkı +**
(gelişimsel, anti-inflamat. kapasite)

Myeloid Hücreler

Doğal İmmünite

Microbiota-Derived Compounds Drive Steady-State Granulopoiesis via MyD88/TICAM Signaling



The Journal of
Immunology

2014;193:527

- germ-free fare, **geçici kolonizasyon**
- **mikrobiyota**ya spesifik bir IgG oluşumu gözlenmiyor
 - **myelopoiez artış** gösteriyor
 - kolonizasyon **etkisi serumla transfer** edilebiliyor
- adaptif immüniteyi uyarılmayacak **düzyde düşük**, **mikrobiyal Ag** ve **TLR-ligandları** varlığı yeterli

Doğal Lenfoid Hücreler

Doğal İmmünite

“Innate lymphoid cell, **ILC**”

- * Ag-spesifitesi yok; **mukozal alanlarda yoğun H’ler**
- * bu grubun ilk tanımlanmış hücresi **klasik NK**’dır

→ ‘**Non-sitolitik ILC**’

- * eksprese ettikleri **tf’leri**, **SK** panelleri, **efektör fx**’a göre:
ILC1, ILC2, ILC3

* **ortak özellikleri:**

çevresel uyarıları entegre eder,
çok hızlı SK sentezler,
diğer immün hücrelerle etkileşir

Doğal İmmünite

“ILC3”

- * gerek **mikrobiyota**, gerek **infeksiyon**larda **ön planda**
- * **gelişimi ve fonksiyonu mikrobiyota bağımlı**
(ILC1 ve ILC2 → gelişim bağımsız, fonksiyon bağımlı)
- * ILC'ler içinde en **heterojen grup**
- * **PRR eksprese etmezler**
- * **lümene fukoz** gönderir → mikrobiyota için besin

Doğal İmmünite

“ILC3”

* metabolit sensörleri +

AhR:Fitokimyasallar

VitA eks'de → yanıt vermede zorluk

VitD eks'de → bozulmuş yanıt

bakteriyel metabolitler – SCFA, indol, etanolamin...

* **homeostatik mikrobiyota ilişkisi**nde,

sürekli **IL-22** sentezi

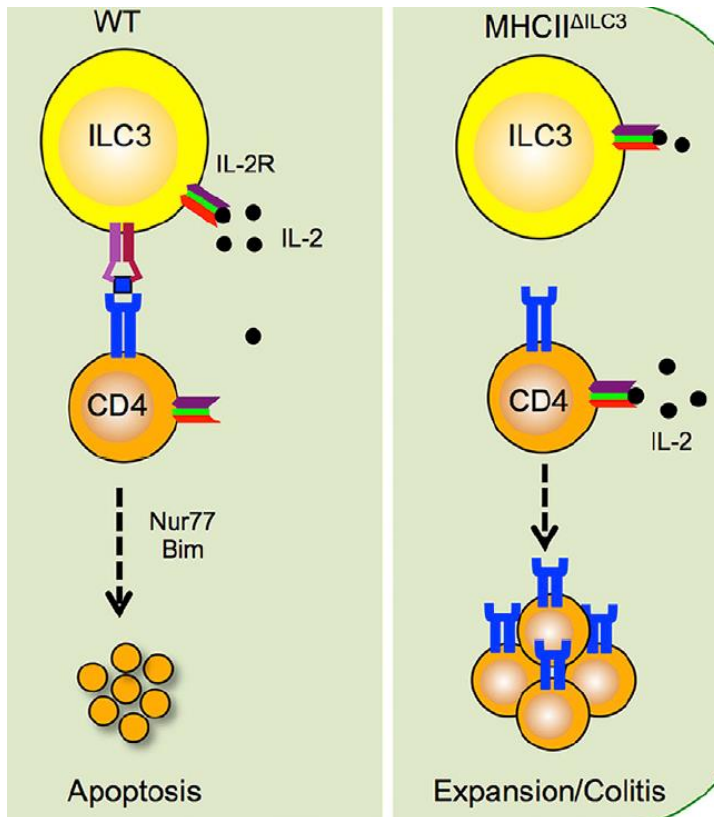
→ **IL-22**:

doku-protektif; müsin ve AMP uyarımı sağlar

Doğal İmmünite

“ILC3”

- * MHC sII xpr + → naive intestinal CD4+’lere Ag sunar ?!!!
antijenik fragmanlar? metabolitler – yoğunluğu ?
- * Hücre proliferasyonu değil, tolerans indüklenir



Immunity, 2015;43:12.

ILC you in the gut

IMMUNE TOLERANCE

Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4⁺ T cells

Science, 2015;348:1031.

Edinsel İmmünite

Mikrobiyota ile **kontrollü bir varoluş**,
edinsel immünite ile mümkün

“**birlikte-evrim**” bu noktada daha olası

Mikrobiyota varlığı →

infeksiyon riskinin azaltılması

+ metabolik olarak “**ek avantaj**”

→ **sağkalım-avantajı**

Edinsel İmmünite

DC'ler

Doğal ile Edinsel arasında **önemli bir köprü**

Klasik olarak aktivasyon:

PRR'ler üzerinden

Metabolitler bu **aktivasyon eşiğine katkı** yapmakta
(diyet / endojen kaynaklı)

endojen = komşu hücreler ve/veya **mikrobiyota**

Özellikle **SCFA dengesi**

→ **tolerojenik** durum, **anti-inflamatuar** fenotip

Edinsel İmmünite

Treg'ler

Mikrobiyota **homeostazında**,
asıl etkili edinsel immünite elemanlarıdır

CD4+T-hücre alt-grubu

nTreg → timusta

iTreg → periferik dokular

(FoxP3 negatif olanlar → **Tr1**)

Edinsel İmmünite

iTreg'ler

homeostazda **ağırlıklı TGF- β & IL-10** profili sergiler

(TGF- β ortamı IEH'ler tarafından sağlanır)

yoğun CTLA-4 xpr ederler

→ **CTLA-4 + TGF- β + IL-10** → Th1, Th2, Th17 eğilimini **baskılar**

yüzeyde **TLR2** xpr ederler

mikrobiyota **polisakkaritleri** (Bacteroides fragilis – **PSA**)

TLR2'yi uyarabilir → **IL-10 sentezi** sağlanır

mikrobiyotaya dair bu tür moleküller =

SAMP, Simbiyont Assosiyasyon Moleküler Patern

slgA havuzu için elzem olduğu düşünülmektedir

Edinsel İmmünite

slgA

kaynağı B-lenfositler → plazma hücreleri

slgA > %70'i mikrobiyotaya karşı reaktif

mikrobiyota → intestinal epitel → **APRIL** – bazolateral

APRIL:

T-bağımsız olarak,

B-lenf.'lerden IgA sentezini indükler

iTreg → T_{FH} dönüşümü:

T-bağımlı olarak IgA sentezi

Edinsel İmmünite

slgA

T-bağımsız sentez:

düşük afiniteli; epitele distal mikrobiyotaya karşı

T-bağımlı sentez:

yüksek afiniteli; epitele proksimal mb'ya karşı

Mikrobiyota çeşitliliği **arttıkça**, slgA havuzu **genişlemekte**

Mikrobiyotaya bağlanması → bakteriyel **NO**'yu baskılıyor

Başlıca rolü: **mütualizmi sağlamak** ?!!

Dial
COMPLETE.

Healthier Skin.
Healthier You.®

KILLS MORE GERMS
Than Any Other Liquid Hand Soap



The image shows two hands being held over petri dishes. The left hand, labeled 'OTHERS*', is held over a petri dish filled with many red, irregular shapes representing germs. The right hand, labeled 'DIAL COMPLETE**', is held over a petri dish that is almost completely clear, with only a few red shapes remaining, indicating that Dial Complete kills more germs.

OTHERS*
After washing with other ordinary or antibacterial hand soap.
*Dramatization only. Number of organisms shown does not reflect actual number of bacteria.

DIAL COMPLETE**
After washing with Dial Complete® Foaming Antibacterial Hand Wash.

Drug Facts

Active ingredient	Purpose
Triclosan 0.46%	Antibacterial

100%
Clean and Sanitized!
Guaranteed

... arkası **yarın: Triclosan** ve maceraları