

Beynin de Mikrobiyomu Var!

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Mikrobiyom kavramı, insan vücudundaki bağırsak, deri veya burun boşlukları gibi organlarla ilişkilendirilir. Yakın zamana kadar beyin mikrobiyomunun varlığı çok uzak bir ihtimal olarak görülüyordu. Merkezi sinir sistemi, nöronlara zarar vermemesi için potansiyel patojenleri filtrelemesi beklenen “kan-beyin bariyeri” adı verilen bir zar tarafından korunuyor. Dahası, beynin herhangi bir “davetsiz misafirle” başa çıkmak için “mikroglia” adı verilen kendi özel bağışıklık sistemi var. Bazı virüs ve bakterilerin beyne ulaşmasının, ensefalit gibi ciddi hastalık semptomlarına neden olduğu bilinse de bunun nadir bir olay olduğu düşünülüyordu. Beynin, çeşitli mikroplardan oluşan bir popülasyona ev sahipliği yapabileceği düşünülemezdi.



Son yıllarda beyin mikrobiyomuna artan ilgi, içimizde ve üzerimizde yaşayan çeşitli mikroorganizmalara yönelik araştırmalara dayanıyor. Başlangıçta çalışmalar, uzun vadede sağlıklı bir yaşam için bağırsak mikrobiyomunun önemini ortaya koydu. Şimdi ise vücudumuzun mikrobiyal sakinlerinin diğer birçok organın işleyişini etkileyebildiği ve bu etkinin her zaman olumlu olmadığı anlaşıyor: Bazıları, kalp hastalıklarına yol açan arterleri kaplayan plaklardan; bazıları ise tümörlerin büyümesinden sorumlu olabiliyor.

Birkaç yıl önce Christopher Link'in Colorado Boulder Üniversitesindeki yüksek lisans öğrencilerinden biri, beyinde mikroorganizmaların olma olasılığından söz ettiğinde Link, çok şaşırdı. Daha sonra literatürü incelediğinde çalışmaların çoğunun beyin mikrobiyomundan daha çok demansa odaklanmış olduğunu gördü. Diğer yandan beyin mikrobiyomunun varlığına dair kanıtlar, hayal ettiğinden çok daha fazlaydı.

1990'ların başlarında, o zamanlar İngiltere, Manchester Üniversitesinde çalışan Ruth Itzhaki, Alzheimer'lı kişilerden alınan ölüm sonrası beyin örneklerindeki genleri sıralamıştı. O ve meslektaşları, dokunun genellikle uçuğa neden olan herpes virüsü ile dolu olduğunu bulmuştu. Daha ileri araştırmalarla diş eti hastalığının arkasındaki bakteri olan *Porphorymonas gingivalis*'in demans nedeniyle hayatını kaybeden insanların beyinlerinde benzer şekilde yaygın olduğu gösterildi. Bu tür bulgular, başlangıçta şüpheyile karşılandı. Bazı bilim insanları mikropların, laboratuvarındaki örneklerin kontaminasyonundan (kontaminasyon ya da bulaşma, doğal ortamı veya bir malzemeyi bozan ya da enfekte eden bir başka istenmeyen bileşen, organizma veya maddenin varlığı) kaynaklandığını düşündü. Diğerleri ise mikropların beyne ancak demansın geç evrelerinde, bireylerin sağlık durumlarının kötüleşmesinin bir sonucu olarak girmiş olabileceğini öne sürdü.

Demans ve Alzheimer

Demans, beyindeki dejenerasyona bağlı olarak hafıza, düşünme veya davranışta değişikliklere yol açan bir dizi sendromu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Diğer bir deyişle hatırlamayı, net düşünmeyi, karar vermeyi ve hatta duygularınızı kontrol etmeyi zorlaştıran bir grup beyin bozukluğunu ifade eder. Demansın birçok türü ve nedeni vardır. En yaygın demans türü olan ve vakaların yaklaşık %60-80'ini oluşturan Alzheimer'ın en yaygın erken belirtisi, yeni bilgileri hatırlamakta güçlük çekmektir çünkü hastalık tipik olarak beyin ilk önce öğrenmeyle ilişkili bölümünü etkiler. Alzheimer ilerledikçe semptomlar daha şiddetli hâle gelir.

Peki Beta-Amiloid Plakları Masum mu?

Bu tür şüpheler, 2010 yılında Harvard Tıp Fakültesinden şu an hayatta olmayan Robert Moir ve meslektaşlarının Alzheimer'a neden olduğu

düşünülen beta-amiloid plaklarını daha detaylı incelemeleriyle ortadan kalkmaya başladı. Nöronlar için toksik olan bu plaklar, uzun zamandır Alzheimer'ın birincil nedeni olarak görülüyordu ancak ekibin araştırması, plakların patojenleri hapsetmek ve öldürmek gibi beklenmedik bir işlevi olduğunu ortaya çıkardı. Ayrıca beyindeki beta-amiloid plaklarını başarılı bir şekilde azaltan klinik çalışmalar, bilişsel gerilemeyi yavaşlatmamış ve bazı durumlarda olumsuz sonuçlara yol



açmıştı. Bu sonuçlar, farklı şekillerde yorumlansa da plakların bilişsel olarak normal bireylerde yaşam boyunca mevcut olduğu gerçeğini dikkate alan daha detaylı bir resim ortaya çıkardı. Son kanıtlar, beta-amiloid plaklarının kişiyi çok çeşitli patojenlerden koruyan, doğuştan gelen bağışıklık savunma molekülü sınıfı olan bir antimikrobiyal peptid (AMP) olarak rol oynadığını gösteriyor. Giderek artan kanıtlar ise demansın yaşlandıkça beyindeki mikrop miktarının artmasından kaynaklanabileceğini düşündürüyor. Genç yaşlarda bağışıklık sistemi, bu organizmaların birçoğunun beyin dokusuna ulaşmasını önleyecek kadar güçlü iken yaşlandıkça immünoşenesans (yaş ilerlemesiyle ortaya çıkan bağışıklık sisteminin kademeli olarak bozulması) olarak bilinen bir süreçle bağışıklık sistemi zayıflıyor ve mikroplar bu bağışıklık sistemi engelini aşabiliyor. Beta-amiloid plaklarının, beyin bu organizmaları kontrol altında tutmak için sürdürdüğü

mücadelenin bir işareti olabileceği düşünülüyor. Ancak plakların bir kez oluştuktan sonra çevre dokulara ikincil hasar vererek bilişsel gerilemenin devam etmesine neden olabileme ihtimali de diğer bir tartışma konusu.

Ya Giriş Kapısı?

İngiltere'deki Edinburgh Üniversitesinden Richard Lathe, mikropların beyne nasıl girdiğini hâlâ bilmediklerini, birkaç olası yol olduğunu düşündüklerini belirtiyor. Mikroorganizmaların bağışıklık hücrelerini kullanması, doğrudan beyne nüfuz eden makrofajları enfekte etmesi, kan-beyin bariyerindeki küçük boşluklardan geçmelerini sağlayan enzimlere sahip olmaları ya da burun ve ağızdan gelen sinirler boyunca ilerleyip beyin dokusuna doğrudan giren birkaç girişi kullanmaları, düşünülen ihtimaller arasında yer alıyor.

Lathe, daha büyük resmi görebilmek için kısa süre önce demans hastası

olan ve olmayan kişilerin beyin mikrobiyomunu araştırdı. Edinburgh Üniversitesindeki meslektaşlarıyla birlikte çalışarak İngiltere ve ABD'de bulunan beyin bankalarındaki 79 nöral örnekten alınan genetik materyali analiz etti. Analiz, örnek başına 100.000 kadar tür içeren dikkate değer bir organizma çeşitliliğini ortaya çıkardı. Bu topluluk virüsleri, bakterileri ve mantarları içeriyordu. Araştırmacılar, bitki ya da alg benzeri bir organizmanın kalıntılarını bile buldu. Ancak bunun bir şekilde beyne giren

polenlerden kaynaklanmış olabileceğini kabul ediyorlar. İlginç bir şekilde bu mikrobiyom, bağırsakta bulunan mikropların bir alt kümesi gibiydi, yani bağırsak mikrobiyomundaki türlerin yaklaşık %20'si beyin mikrobiyomunda da bulunuyordu. Bu durum, beynimizdeki bazı mikropların bağırsaklardan gelip gelmediği sorusunu gündeme getirdi. Fareler üzerinde yapılan yeni bir çalışma, *Candida albicans* mantarı gibi bazı patojenlerin bağırsak astarından kana karışabildiğini ve kan-beyin bariyerini aşabildiğini ortaya koydu. Bununla birlikte beyne giren bu mantarlar, çoğunlukla bağırsak mikrobiyomları fakirleşmiş farelerde tespit edildi. İngiltere'deki Quadram Enstitüsünden araştırmayı yöneten Aimée Parker, normalde bağırsaktaki bakterilerin mantarlarla rekabet ettiklerini, böylece mantarların vücudun geri kalanına geçmesini

engellediklerini, bu nedenle de sağlıklı insanlarda mantarların yer değişimine pek rastlamadıklarını söylüyor. Bununla birlikte Lathe'nin ekibi, *Candida albicans*'ın demanslı kişilerde de manslı olmayanlara kıyasla daha yaygın görülen çeşitli

organizmalar arasında olduğunu tespit etti. Lathe, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinsi bakterilerin yanı sıra *Cryptococcus* ve *Candida* mantarları gibi iyi bilinen insan patojenlerinin, Alzheimer olan kişilerin beyinde çok fazla bulunduğunu belirtiyor.

Diğer araştırmalar, demansa neden olarak tek bir patojenin varlığının, beyin mikrobiyomunun genel bileşiminden daha az önemli olabileceğini düşündürüyor. Pennsylvania, Drexel Üniversitesi



Tıp Fakültesinden Jeffrey Lapedes ve meslektaşları, kısa süre önce yarısı Alzheimer hastası olan 32 kişiden alınan ölüm sonrası beyin dokusunu inceledi. Lathe'nin ekibi gibi onlar da çok çeşitli organizmalar buldu. Aynı zamanda belirli mikrop kombinasyonlarının hastalığın farklı aşamalarıyla ilişkili olduğunu da öğrendiler. Örneğin *Comamonas* olarak bilinen bir grup bakteri, demans olmayan kişilerde çok daha yaygınken Alzheimer'ın ilerleyen aşamalarında *Methylobacterium* ve *Cutibacterium acnes* bakterilerinin daha yaygın olduğu belirlendi.

oluyor, dolayısıyla beyindeki mikropların da düşünme ve muhakemeye yardımcı olup olmadığı konusu yanıt bekleyen sorulardan biri.

Ayrıca, beyinde hangi mikroorganizmaların bulunacağını neyin kontrol ettiği sorusu, bağırsak mikrobiyomunun insanlar arasında neden farklılık gösterdiği meselesi ve beyin mikrobiyomunun da farklılık gösterip göstermediği de hâlâ gizemini koruyan konular arasında. ■



Beyin mikrobiyomu hakkında hâlâ keşfedilmeyi bekleyen çok şey var. Sağlıklı bir beyinde hangi mikropların bulunduğu dair tam bir harita henüz çıkarılmış değil. Link, bazen genom veri tabanlarının hiçbirinde bulunmayan RNA dizileri gördüklerini ve bunları “karanlık mikrobiyom” olarak adlandırdıklarını belirtiyor. Diğer yandan beyindeki bazı mikroorganizmaların faydalı olup olmadığı da tam olarak bilinmiyor. Örneğin bağırsaktaki bazı mikroplar sindirime yardımcı

Kaynaklar

Link, C.D., “Is There a Brain Microbiome?”, *Neuroscience Insights*, cilt 16, 2021. <https://www.newsscientist.com/article/mg26335104-500-the-brain-has-its-own-microbiome-heres-what-it-means-for-your-health/>
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.02.06.527297v1>