

Year (Yıl) : 2018
Volume (Cilt) : 5
Issue Number (Sayı) : 2
Doi : 10.5455/JNBS.1528724422

Received/Geliş 11.06.2018
Accepted/Kabul 25.06.2018

PROBİYOTİKLERİN TH17 HÜCRELERİ ARACILIĞIYLA MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALIĞINA TERAPÖTİK ETKİLERİ

THERAPEUTIC EFFECTS OF PROBIOTICS ON MULTIPLE SCLEROSIS (MS) DISEASES VIA TH17 CELLS

Gizem Gürel¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Özet

MS'in hastaya özgü hastalık gelişimi ve ortaya çıkan semptomlar heterojenlik gösterdiğinden hastalığı teşhis etmek ve tedavi yöntemini bulmak oldukça zor olmaktadır. T lenfositler ve MS hastalarının MSS lezyonlarındaki ürünleri gibi bağışıklık hücrelerinin bolluğu, MS'in immün aracı bir bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir. Th17 hücrelerinin EAE ve MS'in immünopatogenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Th17 hücreleri Th1 ve Th2'den bağımsız bir hücre alt grubudur. Kararlı durumdaki Th17 hücreleri konakçı savunması için önemli olmasına rağmen patojenik Th17 hücreleri birçok hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. Th17 hücreleri IL-17 sitokinini salgılamasıyla bilinmektedir. IL-17 salgılayan hücreler MS ve diğer birçok hastalıkta tespit edilmiştir. Ayrıca MS hastalarından alınan beyin omurilik sıvısında IL-17 seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur. Probiyotik bakterilerin insan sağlığı açısından önemli olduğu ve terapötik özellikleri olduğu bilinmektedir. Yapılan çoğu çalışmada Th17 ilişkili hastalıklarda probiyotiklerin proinflatuar IL-17 üretimini ve aktivasyonunu inhibe etme yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: mikrobiyota, probiyotikler, multipl skleroz (MS), Th17 hücresi

Abstract

MS-specific disease progression and emerging symptoms are heterogeneous, it is difficult to diagnose and find treatment. The abundance of immune cells, such as products of T lymphocytes and MS patients with CNS lesions, supports the view that MS is an immunomodulatory disorder. Th17 cells appear to play an important role in the immunopathogenesis of EAE and MS. Th17 cells are a subset of cells independent of Th1 and Th2. Although the Th17 cells in steady state are important for host defense, pathogenic Th17 cells play a role in the development of many diseases. Th17 cells are known to secrete IL-17 cytokines. IL-17 secreting cells have been identified in MS and many other diseases. In addition, IL-17 levels were found to be high in cerebrospinal fluid from MS patients. Probiotic bacteria are known to be important in terms of human health and have therapeutic properties. Many studies have suggested that probiotics have the ability to inhibit proinflammatory IL-17 production and activation in Th17-related diseases.

Keywords: microbiota, probiotics, multiple sclerosis (MS), Th17 cells

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Telefon: 90.216 400 22 22, Fax: 90 216 530 06 15, E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr

1. Giriş

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminde meydana gelen demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan kronik immün aracılı bir hastalıktır (Compston ve Coles, 2008). Hastalık yaklaşık olarak 20-40 yaşları arasında ve genellikle kadınlarda görülmektedir. Aynı zamanda epigenetik, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (Mansilla ve ark., 2012). Dünyada 2.1 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir (<https://www.nationalmssociety.org/>). İmmün sistem hücreleri, özellikle de CD4+ T hücrelerinin MS'de açıkça rol oynadığı bilinmektedir (Libbey ve ark., 2014).

CD4+ T yardımcı (Th) hücreleri, Th1 ve Th2 alt kümeleri olarak tanımlanmış olmasına rağmen, son yıllarda yeni Th CD4+ T hücresi alt kümeleri olduğu ortaya çıkmıştır. (Guéry ve Hugues, 2015). Th17 hücreleri de ilk olarak 2005 yılında Th1 ve Th2 alt kümelerinden bağımsız bir Th hücre soyu olarak karakterize edilmiştir (Harrington ve ark., 2005; Park ve ark., 2005). Th17 hücreleri, IL-17F, IL-21, GM-CSF ve IL-22 üretmelerine rağmen, IL-17 (IL-17A da adlandırılır) üretimi ile tanımlanmaktadır (Korn ve ark., 2009).

Klinik çalışmalarda, bazı hastalıklarda çeşitli türdeki probiyotiklerin iyileştirici etkisi ortaya konulmuştur. Probiyotikler, fermente süt ürünleri (yoğurt, kefir, peynir, kefir), ekşi mayalı ekmek, turşu, şarap, boza, sirke, vb. gibi yeterli miktarda tüketildiklerinde konakçı sağlığı ve fizyolojisi üzerinde olumlu etkiler sağlayan canlı mikroorganizma içeren gıdalardır. Probiyotikler antitoksijenik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar etkileri, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, immün sistemin modülasyonu gibi direkt enzimatik ve metabolik etkileri sonucunda, metabolik parametrelerde iyileşme sağlamaktadır (Altuntas ve ark., 2017).

MSS miyelin veya diğer antijenlere karşı uygun olmayan bir bağışıklık T hücre aracılı yanıtının, yani T yardımcı Tip 1 ve T yardımcı Tip 17 (Th1, Th17)'nin MS'e neden olduğu düşünülmektedir (Turturici ve ark., 2014). MS hastalarının kanında rastlanan otoreaktif T hücreleri kan beyin bariyerini geçebilir. Bu sayede MSS'e ulaşabilir ve demiyelinizasyona neden olup aksonal hasarı arttırabilir (Ngonu ve ark., 2012). Bu konudaki en yaygın hipotez, T hücrelerinin periferik lenfoid organlarda aktive edildiği ve bu sayede kan beyin bariyerini geçebildiği görüşüdür (Turturici ve ark., 2014). Bu durumda başlangıçta MSS hasarına neden olan faktörü tetiklediği düşünülmektedir.

2. MS ve T hücreleri

İmmün sistem hücreleri, özellikle de CD4+ T hücrelerinin MS'de açıkça rol oynadığı bilinmektedir (Libbey ve ark., 2014). Birçok immünolojik veriye göre, CD4+ Th hücrelerinin, multipl sklerozun indükleyicisi olduğu düşünülmektedir. HLA-DR15 haplotipinin MS'de proinflamatuar fenotipi olan miyelin spesifik CD4+ T hücrelerinin frekansının artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Sawcer ve ark., 2011). Bu durum da daha yüksek antijen bağlama kuvveti oluşmasında etki göstermektedir (Bielekova ve ark., 2004).

Efektör CD4+ T yardımcı hücreleri (Th), proinflamatuar

(Th1) ve anti-proinflamatuar (Th2) olmak üzere ikiye ayrılıp birbirinden farklı rollerde görev alırlar. Th1 polarizasyonu, IL-12 tarafından kolaylaştırılır ve IFN- γ , TNF- α , TNF- β ve IL-2'nin salgılanması ile karakterize edilir. Th2, Th1'den farklı olarak IL-4 tarafından desteklenip aynı zamanda IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) içeren anti-inflamatuar sitokinlerin salgılanması ile karakterize edilmektedir (Abbas ve ark., 1996; Murphy ve Reiner, 2002).

IL-17 üreten Th17 hücreleri farklı bir CD4+ T hücre alt popülasyonunun belirlenmesi, MS'de Th1/Th2 ekseninin tekrar gözden geçirilmesine neden olmuştur. Th17 hücreleri IL-1, IL-16, IL-21, IL-23, TGF- β gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Ayrıca Th17 hücreleri bunların dışında IL-21, IL-9 ve TNF- α 'nın yanısıra IL-17A, IL-17F ve IL-22 üretimiyle de karakterizedir (Mallucci ve ark., 2015).

3. CD4+ T yardımcı hücresi (Th)-17

Th17 hücreleri, IL-17F, IL-21, GM-CSF ve IL-22 (Gur ve ark., 2017) üretmelerine rağmen, IL-17 (IL-17A olarak da adlandırılır) üretimi ile tanımlanmaktadır (Korn ve ark., 2009). Kararlı durumdaki Th17 hücreleri konakçı savunması için kritik öneme sahiptir fakat patojenik Th17 hücreleri birçok hastalıkta iltihabın gelişiminde rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasıyla Th17 hücreleri arasında da karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Th17 hücrelerinin kararlı durumda mı olacağı yoksa inflamasyona mı yol açacağı konakçı koşullarına bağlıdır. Bağırsak bakterileri her iki Th17 hücre tipiyle de etkileşime girmektedir (Şekil 5). Kararlı durumdaki Th17 hücrelerinin patojenik Th17 hücrelerine dönüşmesinde bağırsaktaki bazı bakterilerin rolü olduğu düşünülmektedir (Kamada ve ark., 2013).

4. Th17 hücreleri ve Multipl Skleroz (MS)

T hücrelerinin ve inflammatuar sitokinlerin MS lezyon patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Sospedra ve Martin, 2005). Bu nedenle, beyindeki patolojik olarak farklı alanlar, mononükleer hücre infiltratlarının derecesine ve miyelin kılıflarının tahrip edilme derecesine bağlı olarak akut, kronik aktif ve inaktif lezyonlar olarak karakterize edilebilmektedir (Tzartos ve ark., 2008).

IL-17 salgılayan hücreler MS'de ve romatoid artritte ayrıca inflammatuar bağırsak hastalığında tespit edilmiştir. MS'de artmış mononükleer hücrelerin, periferik kanda IL-17 mRNA'yı, özellikle alevlenmeler sırasında- beyin omurilik sıvısındaki IL-17 mRNA'yı ekspresye eden hücrelerin daha yüksek bir oranda ifade edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, IL-17 seviyeleri, özellikle optikospinal MS hastalarından alınan beyin omurilik sıvısı örneklerinde yüksek miktarda olduğu görülmüştür (Ishizu ve ark., 2005). Ek olarak, farklı MS lezyonlarının erken mikrodizi analizleri, özellikle daha kronik lezyonlarda IL-17 mRNA transkriptlerinin artmış seviyeleri gözlenmiştir (Lock ve ark., 2002).

5. Probiyotikler

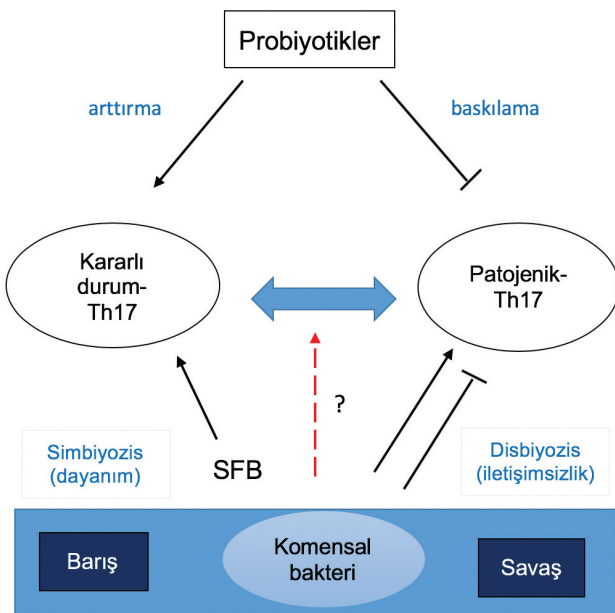
Fermente süt ürünleri (yoğurt, kefir, peynir, kefir), Ekşi mayalı ekmek, turşu, şarap, boza, sirke, vb.

gibi yeterli miktarda tüketildiklerinde konakçı sağlığı ve fizyolojisi üzerinde olumlu etkiler sağlayan canlı mikroorganizma içeren gıdalardır. Probiyotikler antitoksijenik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar etkileri, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, immün sistemin modülasyonu gibi direkt enzimatik ve metabolik etkileri sonucunda, metabolik parametrelerde iyileşme sağlamaktadır (Altuntas ve ark., 2017). Günümüzde piyasada çok çeşitli probiyotikler bulunmaktadır ve bunlar genellikle bağırsaklık sisteminin özelliklerini iyileştirmenin yanı sıra gastrointestinal rahatsızlıkları da hedeflemek için tüketilmektedir (La Fata ve ark., 2018).

Probiyotik organizmalar, konağın mikrobiyal patojenlere karşı spesifik olmayan direncini uyarır ve böylece yok etmeye yardımcı olurlar. Probiyotik bakteriler bağırsak mikrobiyal ortamını ve bağırsağın geçirgenlik bariyerini stabilize ederek inflammatuar sürece karşı koyabilmektedir (Ashraf ve ark., 2014). Probiyotiklerin intestinal inflamasyondaki koruyucu anti-inflamatuar etkilerini açıklamak için birden çok etki mekanizması önerilmiştir. Bunlar arasında Th-17 aktivitesinin ve toll benzeri reseptör ailesi gibi pattern tanıma reseptörleri aracılığıyla sinyalleme ile Th-17 aktivitesinin ve IL-17 üretiminin bastırılması yer almaktadır (Tanabe, 2013).

6. Th17 hücreleri ve probiyotikler

Yapılan çoğu çalışmada Th17 ilişkili hastalıklarda probiyotiklerin anti-inflamatuar etkilerinin, proinflammatuar IL-17 üretiminin azalmasını bir sonucu olup olmadığı açıklanmaya çalışılmıştır. Bu yeni anlayışı destekleyen çalışmalara bakıldığında, Treg ve/veya Th1 alt gruplarını geliştirme yeteneğine sahip olan probiyotik suşların, TH17/IL-17 aktivitesini inhibe etme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Bu sayede Th17 hücrelerinin modülasyonu şu anda potansiyel olarak pozitif farmakolojik sonuç olarak görülmektedir (Tanabe, 2013).



Şekil 1. Th17 hücrelerine odaklanarak, intestinal homeostaz için probiyotik/kommensal bakterilerin olumlu rolü.

Kararlı durumdaki Th17 hücreleri konakçı savunması için kritik öneme sahiptir fakat patojenik Th17 hücreleri birçok hastalıkta iltihabın gelişiminde rol oynamaktadır. Faydalı probiyotik bakteriler, patojenik Th17 hücrelerini baskılarken aynı zamanda kararlı durumdaki Th17 hücrelerini uyarırlar. Kommensal bakteriler ve Th17 hücreleri arasındaki ilişki konakçı koşullarına bağlıdır. Segmentli filamentli bakteriler (SFB), ince bağırsakta Th17 hücrelerinin birikimini indükler. Genel olarak, komensal bakteriler konak ile etkileşime girer ve bu olay sembiyoz (barış) olarak adlandırılmaktadır. Normal dengeli durumun bozulması ise disbiyoz (savaş) yani kronik inflamasyona yol açmaktadır (Şekil 1) (Tanabe, 2013).

7. Sonuç

Multipl skleroz (MS), otoimmünetiyolojiye bağlı en yaygın kronik enflamasyonlu merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığıdır. MS'in kişiye özgü hastalık gelişimi ve ortaya çıkan semptomlar heterojenlik gösterdiğinden hastalığı teşhis etmek ve tedavi yöntemini bulmak oldukça zor olmaktadır.

Th17 hücrelerinin ise EAE ve MS'in immünotopogenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. MS hastalarında Th17 hücrelerinin dolayısıyla da IL-17 sitokin düzeyinin arttığı bilinmektedir. Bunun etkisinin anlaşılabilmesi için IL-17 sitokinleri baskılanarak daha detaylı moleküler mekanizmalara bakmak yararlı olacaktır. Th17 hücrelerine yönelik çalışmalar bu hastalığın tedavisi için önemli olabilir.

Aynı zamanda bazı probiyotik bakteriler, pro-inflamatuar Th17 aktivitesini ve IL-17'nin aşırı üretimini baskılamaktadır. Henüz bu konuda klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Probiyotiklerin Th17 hücrelerindeki baskılayıcı etkisinin in vitro ve in vivo olarak daha spesifik araştırılması gerekmektedir. Buna göre de nasıl baskılandığının anlaşılması ve etken moleküllerin anlaşılması için önemli olacaktır. MS'in altında yatan mekanizma hala tam olarak belirlenememiştir. MS'in moleküler ve mekanik temelini rolünün anlaşılmasıyla hastalık hakkında daha fazla bilgi aydınlatacaktır.

Kaynakça

- Abbas, A.K., Murphy, K.M., and Sher, A. (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383, 787-793.
- Alkan, Ş. (2017). İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası. *J Biotechnol and Strategic Health Research*, 1, 7-16.
- Altuntas, Y. (2017). Microbiota and Metabolic Syndrome. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*.
- Ashraf, R., & Shah, N. P. (2014). Immune System Stimulation by Probiotic Microorganisms. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(7), 938-956.
- Belkaid, Y., Hand T. (2014). Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*. 2014 March 27; 157(1): 121-141. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011.
- Bielekova, B., Sung, M. H., Kadom, N., Simon, R., McFarland, H., & Martin, R. (2004). Expansion and functional relevance of high-avidity myelin-specific CD4+ T cells in multiple sclerosis. *The Journal of Immunology*, 172(6), 3893-3904.
- Compston, A., and Coles, A. (2008). Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis* 372, 1502-1517.
- Guéry, L., & Hugues, S. (2015). Th17 cell plasticity and functions in cancer immunity. *BioMed research international*, 2015.

Gur, H., Ozen, F., Can Saylan, C., & Atasever-Arslan, B. (2017). Dinutuximab in the Treatment of High-Risk Neuroblastoma in Children. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 9, 1179559X17719106.

Harrington, L. E., Hatton, R. D., Mangan, P. R., Turner, H., Murphy, T. L., Murphy, K. M., & Weaver, C. T. (2005). Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature immunology*, 6(11), 1123.

Ishizu, T., Osoegawa, M., Mei, F. J., Kikuchi, H., Tanaka, M., Takakura, Y., ... & Kira, J. I. (2005). Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in optospinal multiple sclerosis. *Brain*, 128(5), 988-1002.

Kamada, N., Seo, S. U., Chen, G. Y., & Núñez, G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 321.

Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*, 27, 485-517.

La Fata, G., Weber, P., & Mohajeri, M. H. (2018). Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10(1), 11-21.

Libbey, J. E., Lane, T. E., & Fujinami, R. S. (2014). Axonal pathology and demyelination in viral models of multiple sclerosis. *Discovery medicine*, 18(97), 79.

Lock, C., Hermans, G., Pedotti, R., Brendolan, A., Schadt, E., Garren, H., ... & Klonowski, P. (2002). Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nature medicine*, 8(5), 500.

Mallucci, G., Peruzzotti-Jametti, L., Bernstock, J. D., & Pluchino, S. (2015). The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Progress in neurobiology*, 127, 1-22.

Mansilla, M. J., Montalban, X., & Espejo, C. (2012). Heat shock protein 70: roles in multiple sclerosis. *Molecular Medicine*, 18(1), 1018.

Miyake, S., Kim, S., Suda, W., Oshima, K., Nakamura, M., Matsuoka, T., ... & Morita, H. (2015). Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One*, 10(9), e0137429.

Murphy, K. M., & Reiner, S. L. (2002). Decision making in the immune system: the lineage decisions of helper T cells. *Nature Reviews Immunology*, 2(12), 933.

Ngono, A. E., Pettré, S., Salou, M., Bahbouhi, B., Soullidou, J. P., Brouard, S., & Laplaud, D. A. (2012). Frequency of circulating autoreactive T cells committed to myelin determinants in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Clinical immunology*, 144(2), 117-126.

Park, H., Li, Z., Yang, X. O., Chang, S. H., Nurieva, R., Wang, Y. H., ... & Dong, C. (2005). A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature immunology*, 6(11), 1133.

Sospedra, M., & Martin, R. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 683-747.

Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C., Patsopoulos, N. A., Moutsianas, L., ... & Edkins, S. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359), 214.

Tanabe, S. (2013). The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *International reviews of immunology*, 32(5-6), 511-525.

Turturici, G., Tinnirello, R., Sconzo, G., Asea, A., Savettieri, G., Ragonese, P., & Geraci, F. (2014). Positive or negative involvement of heat shock proteins in multiple sclerosis pathogenesis: an overview. *Journal of Neuro pathology & Experimental Neurology*, 73(12), 1092-1106.

Tzartos, J. S., Friese, M. A., Craner, M. J., Palace, J., Newcombe, J., Esiri, M. M., & Fugger, L. (2008). Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *The American journal of pathology*, 172(1), 146-155.