

İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyeye Özel Tıp Uygulamaları

The Human Microbiome Project, The Future of Microbiota and Personalized Medicine in Practice

Ferhat Gürkan Aslan, Mustafa Altındış

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD, Sakarya

İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyeye Özel Tıp Uygulamaları.
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue): 1-6

Özet

İnsan mikrobiyomu, gelişim, fizyoloji ve sağlığımızla sıkı sıkıya bağlantılı olan son derece karmaşık bir ekosistemi temsil eder. Mikrobiyom doğumda oluşmaya başlar, konakçısı ile birlikte gelişir ve diyet ve diğer çevresel faktörlerden büyük ölçüde etkilenir. Yüksek verimli moleküler teknolojilerdeki son gelişmelerin getirdiği omik verinin çok kanallı üretimi konusundaki artan kapasite, sadece mikrobiyomdaki gen ve türlerin kompozisyonunu değil aynı zamanda bu bileşenler arasındaki etkileşimleri de içerir. İnsanın, vücudundaki kendi hücrelerinin sayısından en az 10 kat daha fazla bakteri ile yaşadığı ve bu bakterilerin çoğunluğunun insan gastrointestinal sisteminde bulunduğu bilinmektedir. Mikrobiyoloji tarihi boyunca insan çalışmalarının çoğu, insanlarda bulunan hastalık nedeni organizmalar üzerinde yoğunlaşmış, flora bakterilerinin faydalarını inceleyen daha az sayıda çalışma yapılmıştır. Biyomedikal araştırmalar için finanse edilen İnsan Mikrobik Projesinin (IMP), hedefleri şunlardır:¹ en az 250 "normal" gönüllüden alınan farklı vücut bölümlerindeki örnekleri inceleyerek, insan mikrobiyomunu tam olarak karakterize etmek için yeni ve yüksek verimli teknolojilerden yararlanmak;² birkaç farklı tıbbi durumu inceleyerek mikrobiyom değişiklikleri ve sağlık / hastalık arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek; ve³ bu çalışmaları ayrıntılı olarak bilimsel camiada etkinleştirmek amacıyla standart veri kaynağı ve yeni teknolojik yaklaşımlar sağlamak. IMP'nin nihai hedefi, insan mikrobiyomunun izlenmesi veya manipülasyonu yoluyla insan sağlığını iyileştirme fırsatlarının olduğunu göstermektir. Yapılan çalışmalar bu mikroorganizma topluluklarının insan sağlığı üzerinde beklenenden daha çok etkili olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyom projesi, mikrobiyota, kişisel tıp

Abstract

Human microbiology represents a highly complex ecosystem that is closely linked to our development, physiology and health. Microbiomas begin to occur at birth, co-develop with the host, and are greatly influenced by diet and other environmental factors. Our increased capacity to generate multiple channels of omic data from this system, brought about by recent advances in high throughput molecular technologies, calls for the development of systems-level methods and models that take into account not only the composition of genes and species in a microbiome but also the interactions between these components. It is known that a person lives with at least 10 times more bacteria than the number of his own cells on his body, and the majority of these bacteria are found in the human gastrointestinal tract. Throughout the history of microbiology, most human studies have concentrated on human disease-causing organisms, and fewer studies have examined the benefits of flora bacteria. The objectives of the Human Microbial Project (HMP) financed for biomedical research are: (1) exploiting new and highly efficient technologies to fully characterize human microbiology by examining samples from different body parts from at least 250 "normal" volunteers; (2) examining several different medical conditions to determine whether there is a relationship between microbiomic changes and health/disease; and (3) provide standard data sources and new technological approaches to enable these studies in detail in the scientific mosque. The ultimate goal of HMP is to demonstrate opportunities to improve human health through the monitoring or manipulation of human microbiology. Studies suggest that these microorganism communities are more effective than expected on human health.

Keywords: Microbiome project, microbiota, personal medicine



Geliş Tarihi / Received : 11.10.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 18.10.2017

*Corresponding Author:

Uzm. Dr. Ferhat Gürkan ASLAN
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD,
Tıbbi Viroloji BD, Sakarya

E-mail: ferhatgurkan33@hotmail.com

Giriş

Sekanslama teknolojilerinin ilerlemesi ve biyoinformatik alanda son dönemde meydana gelen gelişmeler okyanuslar, atık sular, insan vücudu gibi ortamlarda bulunan mikrobik topluluklar hakkında kapsamlı araştırmalar yapılabilmesini sağlamaktadır. Dünya genelinde 1030 kadar mikrobiyal hücre bulunduğu düşünülmekle birlikte, sadece insan vücudunda, bakteriler, virüsler, mantarlar ve birçok mikro-ökaryottan oluşan, 100 trilyon kadar mikroorganizma olduğu bilinmektedir¹.

İnsan vücudunun farklı ekosistemlerinde bulunan mikroorganizmaların tamamı “mikrobiyota”, bu mikroorganizmaların genomu ise “mikrobiyom” olarak adlandırılmaktadır. Bu mikrobiyal hücreler insan ile simbiyotik bir “süperorganizma” oluşturmakta olup insan organizmasının, kabaca %10’unu insan hücresi oluştururken, %90’ı mikrobiyal hücrelerden oluşmaktadır. Milyonlarca farklı gene sahip mikrobiyom elemanları yaklaşık 20.000 gene sahip insan genomundan çok daha büyük bir proteom kodlama ve metabolom üretme potansiyeline sahiptir^{2,3,4}. Mikrobiyoloji tarihi boyunca, çoğu insan çalışmaları kişilerde bulunan hastalığa neden olan organizmalara odaklanırken, daha az sayıda çalışma yerleşik bakteri faydalarını incelemiştir. Bununla birlikte insan vücudunun endojen florası yeterince anlaşılammıştır^{5,6,7}.

İnsan mikrobiyomu kavramı ilk kez Joshua Lederberg tarafından kullanılmış ve “mikrobiyom, bizim vücut alanımızı paylaşan komensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların ekolojik topluluğu” olarak tanımlanmıştır⁸. Bir komünitedeki mikropların sayısını ve filogenetik ilişkilerini belirlemek için yapılan ilk denemeler iyi korunmuş 16S rRNA genlerinin analizi şeklinde olmuştur. İnsan mikrobiyom bilgimizin çoğu 16S rRNA teknolojisini kullanarak gerçekleştirilen kültür tabanlı yaklaşımlardan gelmektedir. Ancak, insan ilişkili mikrobiyomun %20 ile %60 kadandının, vücut bölgesine bağlı olarak, kültürlenemez olduğu tahmin edilmekte^{5,9}, bu da çeşitliliğin tahmin edilenden daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Son dönemde, 16S rRNA gen dizileme tekniği kullanarak farklı biyolojik evrelerdeki insan mikrobiyomunu açıklayan çalışmalar yayınlanmıştır. Örneğin, 16S rRNA gen düzeyindeki barsak mikrobiyomu çalışmaları bireylerin florasındaki önemli bir çeşitliliği ortaya koymuş (10), obez ve zayıfların florasındaki farklılıkları gös-

termiş¹¹ ve bebeklerde mikrobiyom evrimini izlemiştir¹². Çalışmalar aynı zamanda 16S rRNA genini metagenomik işaretçi olarak ağız boşluğunda¹³, vajinada¹⁴ ve deride kullanmıştır¹⁵.

High-throughput (yüksek çıktılı) dizileme teknolojilerinin gelişmesi, farklı ortamlarda varlıklarını sürdüren mikrobiyal toplulukların kompozisyonlarını ve dinamiklerini araştırma olanaklarımızda yeni bir çığır açmıştır. Geçtiğimiz on yıl içinde bu gelişmeler metagenomik verilerin bir çığ gibi artarak büyümesini sağlamıştır. “van Leeuwenhoek” benzeri listeleme ve fonksiyonel analizlerin günümüzde ulaştığı düzey sayesinde DNA ve RNA dizilemesi hızlanacaktır; buna ek olarak protein ve metabolik profil belirleme olanaklarımız ve hesaplama araçlarımız gelişmeye devam edecektir. Ancak bu noktada şu soruyu sormamız gerekir: mikrobiyom araştırmalarında gelecekte bizi ne beklemektedir?¹⁶.

İnsan Mikrobiyom Projesi ve Amacı

Son iki dekatta, tanıklık ettiğimiz iki önemli proje olan İnsan Genom Projesi (İGP) ve İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP), sağlık alanında farklı bir bakış açısı getirmiştir. İnsana ait genetik bilginin tamamının ortaya çıkarılmasının hedeflendiği İGP’de, referans genom dizilerinin elde edildiği ilk yıllarda hastalıklara neden olan genetik bilgilere kolaylıkla ulaşılabileceği düşünülmüş fakat, Genom Boyu İlişkilendirilme Çalışmaları (GWAS) sonucunda bu görüş karşılık bulmamıştır³. 2001’de insan genom sekansı yayınından sonra, Julian Davies, insan genom dizilimini tamamlamak biyolojide “parlak bir başarı” olsa da, içlerinde ve üstlerinde yaşayan mikroplar ve insanlar arasındaki sinerjik etkiler anlaşılana kadar eksik olacağını savunmuştur¹⁷. Relman ve Falkow (2001) “insan vücudunun 4 temel mikrobiyal kolonizasyon bölgesindeki (ağız, barsak, vajina, deri) mikrobiyal genler ve genomların kapsamlı bir envanterini gerektirecek” bir “ikinci insan genom projesi” çağrısında bulunmuştur. Relman (2002) “mikrobiyomun tanımlanmasının rastgele shotgun dizileme yöntemleriyle ve yüksek yoğunluklu microarray kullanarak bireysel ve bireyler arası varyasyon değerlendirmeleriyle başarılabileceği” öngörüsünde bulunmuştur. Bu yaklaşım bir “konak genomu çalışması-geniş ekspresyon analizi” ile birleştiğinde, endojen floranın sağlık ve hastalığındaki rolüne açıklık getirebilir.

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) girişimi ile, 2007 yılında, İGP’nin devamı olarak; çeşitli anatomik bölgelerdeki mikrobiyotaları ve

mikrobiyom çeşitliliğini anlamak, mikroorganizmaların sağlık ve hastalığındaki rollerini belirlemek amacıyla, İMP başlatılmıştır. İMP, beş yıllık, oldukça yüksek bütçeli bir proje olarak başlamış ve elde edilen verilerle proje kapsamı genişletilmiş; günümüzde ABD dışında Avrupa ve Asya'nın da katıldığı dünya çapında, birden fazla projeden oluşan interdisipliner bir çalışma haline gelmiştir^{1,2,18}.

İMP'nin amacı, bu çalışmaların bilimsel olarak yapılabilmesi için hem bir standart veri kaynağı hem de teknolojik gelişmeleri sağlarken, insan mikrobiyom varyasyonu (populasyonla, genotiple, hastalıkla, yaşla, beslenmeyle, ilaçlarla ve çevreyle) ve bunların hastalığa etkisini inceleyen çalışmaların etkinleştirilmesi için insan mikrobiyom karakterizasyonunun uygulanabilirliğini göstermektir. İMP kendini sınırlayan bir çalışmadır, fakat insan mikrobiyom manipülasyonu veya izlenmesi yoluyla insan sağlığını iyileştirmek için geniş fırsatlar oluşturmayı hedeflemektedir⁵.

Projenin başlangıç evresi olan "Jumpstart" fazında; (i) 500 yeni referans bakteri genomunun dizilenmesi, (ii) farklı bir popülasyondan eşit kadın ve erkek seçilerek oluşturulan 250 "normal" gönüllünün beş farklı vücut bölgesinden (gastrointestinal sistem, ağız, vajina, deri ve burun boşluğu) örnek toplamak için bir protokol geliştirilmesi, (iii) kadınlarda beş erkeklerde dört vücut bölgesinden alınan örneklerde 16SrRNA gen dizilemesi yapılması (bu alanların her birinde farklı anatomik bölgelerden alt örneklem uygulanması ile erkelerden toplam 15 kadınlardan toplam 18 örnek) fon tarafından desteklenmiştir. Temmuz 2009'dan başlayarak, 500'den fazla bakteri genomu bir dizileme merkezi tarafından takip edilmektedir. Yaklaşık 375 tanesi taslak dizileme aşamasında veya tamamlanmış ve GenBank'ta saklanmıştır⁵.

Bu çalışmada, şemsiye protokolü gereğince, "sağlıklı" terimi yerine "normal" terimi kullanılmıştır. Gönüllü toplamayı mümkün kılmak için, ilgili vücut bölgesi uzmanları, dışlama kriterleri sayısını azaltarak yeniden düzenlemişlerdir. Aydınlatılmış onam sürecine özel bir ilgi gösterilmiş, örnek bağışçıları "toplum kaynağı" projesine dahil olmak ile ilgili riskler ve yararlar hakkında yeterince bilgi sahibi olmuşlardır. Özellikle gizliliğin korunması ve kullanım sınırlamaları hakkında bağışçıların yeterli bilgiyi almaları sağlanmıştır. Donörlere örneklerinden elde edilen mikrobiyom verilerinin internette açık erişimli bir veritabanında saklanacağı, bunun yanında herhangi

bir insan DNA verisi ve onlardan toplanan kişisel tıbbi bilgilerin kontrollü erişim veritabanında olacağı, yalnızca NIH Veri Erişim Komitesi tarafından onaylanmış insan mikrobiyom araştırmacıları için kullanılabilir olacağına bilgisi verilmiştir⁵.

Bugüne kadarki ilerlemeler 250 gönüllünün (yaklaşık eşit sayıda kadın ve erkek) neredeyse tamamının belirlenmesi ve örnek alınmasının yapılması, ikinci bir örneklemeyle başlanmasını içerir. İlk 18 gönüllüden alınan örneklerin tamamlanması ile bu numunelerin 16S rRNA gen dizilemeleri başlamıştır. Kontamine olan insan DNA'sının çıkarıldığı dizi verileri, İzlem Arşivi'ne gönderildi; veri yapılan yerleştirildiğinde yakın gelecekte bu kişilerin fenotipik verileri veritabanında saklanacaktır. İMP'nin sonraki aşamasında referans veritabanları oluşturmak ve yeni teknolojiler geliştirmek için katılımcılar Jumpstart'ta başlatılan çalışmaya devam edecekler ve belirli hastalık durumlarındaki mikrobiyom değişimlerini belirlemek için birtakım demonstrasyon projeleriyle çalışmayı ilerletmeye çalışacaklardır^{19,20}.

İMP'nin sonuçlanmasıyla birlikte, projenin gerekli altyapıyı (veri, teknoloji, hesaplama araçları ve araştırmanın etik, yasal ve sosyal etkilerinin ön analizleri) oluşturacağı ve mikrobiyomun insan sağlığı için önemini yeteri kadar örnekle belgeleyeceği ve böylece NIH enstitüleri ve merkezleri ve birçok diğer finansman kuruluşlarının çoğunun insan hastalık portföyünde mikrobiyom araştırmalarına destek bir öncelik haline geleceği ön görülmektedir. Eğer normal mikrobiyomdaki değişimlerin sağlık ve hastalık üzerindeki etkisinin önemi gösterilirse, tıbbi dönüştürme potansiyeli olacaktır⁵.

Mikrobiyom Araştırmaları Nereye Gidiyor?

Son on yılda, metagenomik bilim, çevresel, klinik ve tasarlanmış ortamların mikrobiyomlarının incelenmesinde büyük bir etkiye sahip olmuştur. Metagenomik bilimi sayesinde, mikrobiyal topluluklardan elde edilen DNA'nın shotgun dizilenmesi ile geleneksel kültür bağımlı yöntemlerde karşılaşılan önyargılar ortadan kaldırılmakta ve büyük kısmı keşfedilmemiş mikrobiyal dünyaya genom temelli bir bakış sunulmaktadır. Sekanslamadaki kısıtlılıklar ve söz konusu mikrobiyal toplulukların karmaşıklığı nedeni ile, yakın dönemde kadar, bu verilerden tama yakın genomlar elde etmek mümkün olmamıştır. Bunun tek istisnası, baskın popülasyonların genom rekonstrüksiyonunun mümkün olduğu daha az karmaşık topluluk-

lar olmuştur. Bu nedenle, büyük oranda bir araya getirilmemiş metagenomik verilerden, biyolojik açıdan anlamlı bilgi çıkarmanın en önemli yolu, genler ve gen ailelerinin farklı ortamlar arasındaki dağılımını ve miktarını araştırmak için gen merkezli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu analizler genelde tüm veri kümesinin yalnızca küçük bir bölümünü kullanır¹⁶.

High-throughput dizilemedeki yeni gelişmeler ve metagenomik verileri analiz etmek için yeni araçlar bu alanın hızla gelişmesine aracılık etmektedir. En büyük değişikliklerden biri, maliyet ve dizileme verilerindeki artıştır, ki bu da tek bir anlık görüntü sunan metagenomları daha ileri taşıyarak, ilgili metagenomların biyolojik olarak çoğaltılmış serilerine geçiş yapmayı mümkün kılmaktadır. Metagenomik veri analizi için, farklılık gösteren yoruma dayalı yaklaşımlar, oldukça kompleks topluluklardan seyrek popülasyonlara kadar, birçok farklı ortamdan onlarca ve yüzlerce popülasyon genomlarının elde edilmesini sağlamaktadır^{21,22}.

Tek hücre genomik bilimi, kültüre edilmemiş mikrobiyal çoğunluktan genom eldesi yönünde umutlandırıcıdır, ancak bu yaklaşımın teknik açıdan yoğun emek ve özelleşmiş ekipman gerektirmesi bu teknolojiye erişimi kısıtlayacaktır²³.

Buna karşılık, metagenomik veri kümelerinden popülasyon genomları elde etmek için gerekli olan teknoloji ve araçları çoğu laboratuvarın kullanabilmesi ve bunların yaygınlaşması muhtemeldir. O halde, kamuya açık veritabanlarında biriken popülasyon genomlarının sayısının yakın gelecekte izolatlardan ve tek hücrelerden elde edilenlere göre daha geride kalacağı tahmin edilebilir. Daha da önemlisi, metagenomik bilimindeki bu son gelişmeler, mikrobiyal topluluklara gen merkezli ziyade genom-merkezli bir bakış sağlayarak, organizmaya dayalı metabolik ağ modellerinin geliştirilmesine olanak tanır. Mikrobiyal popülasyonların tek tek genom, transkriptom ve proteom seviyesindeki rolü incelenilmektedir. Artık herhangi bir yaşam ortamındaki (toprak istisna olmak üzere) genomların çoğunun belirlenebilmesi, ilgili çevresel verilerle birleştirildiğinde, ekosistem işlevselliğini anlamak ve tahmin etmek için gereken temel bilgileri sağlamaktadır¹⁶.

İnsan Mikrobiyomu ve Bireysel Tıp Uygulamaları

İnsan mikrobiyom araştırmaları, 2006 yılında ilk kez bir insan metagenomik çalışmasının yayınlanmasından bu yana bir patlama göstermiştir. Şu anki tahminlere göre insan vücuduyla ilişkili olan mikroplar binlerce suş ve türleri içermektedir ve bunlar kendi (konakçı) genomumuzdan çok daha fazla gene sahiptir. Yeni nesil dizilemenin (NGS) geliştirilmesi ve yeni biyoinformatik yaklaşımların gelişmesiyle, mikrobiyom ve bunun hem sağlık hem de cilt (sedef hastalığı, akne), barsak (Crohn hastalığı, kolon kanseri, kolit), vajina ve oral kavite hastalıkları (çürük) üzerindeki etkileri hakkında daha derin bilgilere sahip olduk. Mikrobiyomun tanı aracı olarak geliştirilmesi yönünde umut verici gelişmeler olurken, tedavi edici olarak gelişime yönelik ilk yaklaşımlar nispeten sınırlı kalmıştır. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* içeren probiyotikler, turist ishali ve antibiyotiğe bağlı ishali tedavisi için hap formunda bulunmaktadır. Diğer barsak hastalıklarına yaklaşımlar çok daha az gelişmiştir. En popüler örnek -Fekal Replasman Tedavisi- hastalıklı bireylerde gastrointestinal mikrobiyotanın "sağlıklı" bir bireyin gaita materyali ile değiştirilmesine dayanır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar bu gaita popülasyonunun az sayıdaki türe indirgenebileceğine işaret etmektedir ve hastalığı hafiflettiği bilinen mikrobiyal ürünlerin tedavi edici bir ürün haline geleceği beklenebilir^{9,16}.

Fekal Mikrobiyota transferi kullanımı, barsak mikrobiyomlarının dengesini ayarlamayı amaçlayan tedavi yaklaşımlarının ilk adımı olarak görülmelidir. Bazı başarıları gösterilmiş olmasına rağmen, yine de, disbiozisi olan bir hastanın işlevsiz mikrobiyomunun yerine sağlıklı bir mikrobiyal topluluğun konulması için çok kesin olmayan bir yöntemdir. Çalışmalarda olduğu gibi, sağlıklı bir mikrobiyal homeostazda, kişisel üyelerin ve/veya grupların rollerini daha iyi anlamamızı sağlayacak daha hassas yöntemlerin tasarlanabilmesi umulmaktadır. Bunun interaktif bir dengeleme eylemi olduğunu bilerek, gerekli mikrobiomun tüm bireyler için aynı olacağını varsaymak mantıksız olur - muhtemelen farklı konakçılar için optimum mikrobiyolojik kompozisyonlar da farklı olacaktır. Bazı ilaç adaylarının faz 2 klinik çalışmaları tamamlanmış olsa da konu hala başlangıç aşamasındadır. Gelişmiş terapilerle bireylere optimal ve en sağlıklı homeostazi sağlamak için, mikrobiyota popülasyonu, işlevleri, ağları ve konak ile etkileşimi daha derin bir şekilde araştırılmalıdır. Mikrobiom, (insan DNA'sının aksine) kolaylıkla değiştirilebilen bir

özellik olduğundan, özellikle ilgi çekici bir tedavi hedefi olmasına rağmen, bu manipölasyon kolaylığı, yeterli bilgi tabanı olmaksızın çok fazla kullanılırsa kötü sonuçlara yol açabilir^{9,24}.

Mikrobiyomun homeostaz üzerindeki etkilerine ek olarak, son zamanlarda keşfedilen bir başka önemli etki öne sürülebilir: oral yoldan verilen ilacın metabolizması. Barsaktaki mikropların digoksin ve asetaminofen (ağrı ve ateş tedavisinde kullanılır) gibi bazı ilaçların metabolizmasını etkilediği bulunmuştur^{25,26}. Karaciğer tarafından detoksifiye edilen, kolorektal kanser tedavisinde önerilen irinotekan (CPT-11), bazı barsak mikropları tarafından aktif (toksik) formuna geri döndürülür ve barsaklarda yaygın hücre ölümlerine ve ciddi ishale neden olur². Bu yeniden aktivasyondan sorumlu mikrobiyal enzimi inhibe eden ilave bir ilacın verilmesi, kanser hastalarına anti kanser ilacın daha etkili dozlarının verilmesine olanak sağlayabilir. Genel olarak, giderek artan sayıda çalışmada belirtildiği üzere²⁸⁻³⁰, hastanın genomik DNA'sının dizilimine ek olarak, kişiselleştirilmiş tıbbı ilişkin en iyi kararların verilmesinde, hastanın mikrobiomunu da dizilemek ve anlamak son derece önemlidir. Mikrobiyomun sunduğu olanakları, sınırlamalarını ve sonuçlarını daha iyi anladıkça mikrobiyal replasman tedavilerinin standart bir uygulama haline gelmesi muhtemeldir.

Sentetik genomik alanının gelişimi ve genişlemesi, insan sağlığını modüle etmek için kullanılabilecek sentetik insan mikrobiyomları veya bunların sentetik ürünleri için yeni fırsatlar yaratmaktadır. Sentetik biyoloji, sıtma tedavilerine ve influenza aşısı üretimine yönelik uygulamalarda zaten başarılı olduğunu kanıtladı. Sentetik biyoloji yaklaşımları, insan vücuduna dahil edilebilen ve izlenebilen değiştirilmiş türler geliştirmek için büyük bir fırsat oluşturmaktadır. Probiyotiklerin veya mühendislik uygulanmış suşların verimliliği, vitaminler gibi ikincil bileşiklerin üretimini artırılmasını ya da biyoaktif yüklerin taşınmasını sağlayacak şekilde bazı yolların değiştirilmesi yoluyla iyileştirilebilir. Barsak veya cilt gibi bir hastalık bölgesinde mayalar, küçük ökaryotlar ya da bakterilerin biyoaktif bileşikler üreteceği, taşıma sistemi gibi görev göreceği düşünülebilir. Ayrıca sentetik doğal-ürün ilaçları üretmek için kullanılabilirler³¹. Sentetik fajlar insan sağlığını olumsuz yönde etkileyen bakteri popülasyonlarını modüle etme imkânını sunar³². Canlı mikroorganizmalar üzerinde uygulanan mühendislik, mevcut ilaçlardan ve

tedavi yaklaşımlardan farklı olan yeni fikri haklar ve ürünleri ortaya çıkarır. Yasal çerçeveden bakılınca, özellikle de değiştirilmiş türlerin sağlıklı insan mikrobiyomuna ve genel olarak doğal çevreye katılacağı düşünüldüğünde, sentetik biyoloji ve insan mikrobiyom araştırmaları alanlarının kaynaştırılmasında önemli zorluklarla karşılaşacağı beklenebilir. Sağlığımıza daha fazla katkı sağlaması amacıyla doğal mikrobiyal floramızı kullanma yönünde keşiflerde bulduğukça, bu konu, üzerinde daha fazla tartışılmayı ve kamu farkındalığını gerektirmektedir¹⁶.

Sonuç

Son dönemde, gastrointestinal sistem ve diğer vücut bölgelerindeki bakteri, arkeae, mantar, protist ve virüslerin varlığının insan sağlığının vazgeçilmez bir bileşeni olduğu anlaşılmıştır. Mikroorganizmaların bu iyi dengelenmiş topluluğu, konakçı metabolizmasına ayarlanmış olup insan mikrobiyomu olarak anılmaktadır. Araştırmacılar şu anda öncelikli olarak bir inceleme aşamasındadır - insan vücudundaki çeşitli bölgelerdeki mikrobik toplulukların kompozisyonları, zarar ve faydaları nelerdir?

İMP, hastalık ve sağlıkta yerleşik insan mikrobiyomundaki değişimlerin rolü hakkında tıp bilimini daha iyi bilgilendirmek için veri, araç ve kaynaklar sağlayarak insan mikrobiyolojisinin sınırlarını anlamak üzere tasarlanmıştır. Gelecekteki çalışmalar için referans görevi görececek bir veri tabanı sağlayacaktır. İMP'nin başlatıldığı dönemde, teknolojik ilerlemelerle, DNA dizileme maliyeti düşmekte ve üretim miktarı artmaktadır. Metagenomik çalışmalarda yeni nesil teknolojilerin kullanımı için standartlar belirlemek ve doğru, kalite kontrollü veri üretmek için çalışılan İMP, gelecekteki insan mikrobiyomu araştırmalarında bir temel oluşturacaktır.

Son birkaç yılda Mikrobiyotanın insanlardaki rolünü açıklayan anlamlı çalışmalar olmakla birlikte bugün ihtiyaç duyduğumuz şey, bu rolü yürüten molekülleri ve mekanizmaları doğru şekilde anlayabilmek ve bu bilgileri sağlığı iyileştirmek ve hastalıkları azaltmada kullanmaktır. Bu konuda bilimsel, sosyal, kültürel, etik, yasal ve eğitimsel zorlukların şimdiden ele alınması, özellikle hastalık yükünün büyük olduğu ve insan barsak mikrobiyomu ile ilişkili keşiflerin uygulanmasının büyük etkiye sahip olacağı düşük gelirli ülkeler göz önünde bulundurulduğunda kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

- Bozok T, Şimşek T, Kömür S, Ulu A. Normal mikrobiyal floranın insan sağlığı üzerine etkisi ve insan mikrobiyom projesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2014; 23(3): 420-426.
- Evrensel A, Ceylan ME. Bağırsak beyin eksen: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. Psikiyatride güncel yaklaşımlar. 2015; 7(4): 461-472.
- Gündoğdu A. Bir "süper organizma" olarak insan; mikrobiyomun genetik kontrolü. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2016; 46(4): 147-151.
- Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyotaya ve metabolik sendrom. Türk Kardiyol Dern Ars. 2017; 45(3): 286-296.
- The NIH Human Microbiome Project. The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, et al. Genome Res. 2009; 19: 2317-2323.
- Relman DA, Falkow S. The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. Trends Microbiol. 2001; 9: 206-208.
- Relman DA. New technologies, human-microbe interactions, and the search for previously unrecognized pathogens. J Infect Dis. 2002; 186: 254-258.
- Lederberg J, McCray AT. 2001. 'Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. Scientist 15: 8.
- Yılmaz K, Altındış M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. Nobel Medicus. 2017; 13(1): 9-15.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 308: 1635-1638.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. 2006. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature 444: 1022-1023.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. 2007. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol 5: e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
- Faveri M, Mayer MP, Feres M, de Figueiredo LC, Dewhirst FE, Paster BJ. 2008. Microbiological diversity of generalized aggressive periodontitis by 16S rRNA clonal analysis. Oral Microbiol Immunol 23: 112-118.
- Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. 2005. Microbes on the human vaginal epithelium. Proc Natl Acad Sci 102: 7952-7957.
- Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. 2007. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. Proc Natl Acad Sci 104: 2927-2932.
- Waldor MK, Tyson G, Borenstein E, et al. Where next for microbiome research? PLOS Biology. 2015; DOI: 10.1371/journal.pbio.1002050
- Davies J. In a map for human life, count the microbes, too. Science. 2001; 291: 2316.
- Reardon S. Gut-brain link grabs neuroscientists. Nature. 2014; 515: 175-177.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Traces/home/>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gap>
- Albertsen M, Hugenholtz P, Skarshewski A, Nielsen KL, Tyson GW, et al. (2013) Genome sequences of rare, uncultured bacteria obtained by differential coverage binning of multiple metagenomes. Nat Biotechnol 31: 533-538. doi: 10.1038/nbt.2579 PMID: 23707974
- Imelfort M, Parks D, Woodcroft BJ, Dennis P, Hugenholtz P, et al. (2014) GroopM: An automated tool for the recovery of population genomes from related metagenomes. PeerJ PrePrints 2:e409v1. doi: 10.7717/peerj.603 PMID: 25289188
- Rinke C, Schwientek P, Sczyrba A, Ivanova NN, Anderson JJ, et al. (2013) Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. Nature 499: 431-437. doi: 10.1038/nature12352 PMID: 23851394
- Microbota hocadan
- Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K et al: Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium Eggerthella lenta. Science, 2013; 341: 295-98
- Clayton TA, Baker D, Lindon JC et al: Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. Proc Natl Acad Sci USA, 2009; 106: 14728-33.
- Takasuna K, Hagiwara T, Hirohashi M et al: Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. Cancer Res, 1996; 56: 3752-57
- Saad R, Rizkallah MR, Aziz RK: Gut Pharmacomicrobiomics: the tip of an ice-berg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes. Gut Pathog, 2012; 4: 16
- Li H, Jia W: Cometabolism of microbes and host: implications for drug metabolism and drug-induced toxicity. Clin Pharmacol Ther, 2013; 94: 574-81.
- Haiser HJ, Turnbaugh PJ: Is it time for a metagenomic basis of therapeutics? Science, 2012; 336: 1253-55
- Walker MC, Thuronyi BW, Charkoudian LK, Lowry B, Khosla C, Chang MC (2013) Expanding the fluorine chemistry of living systems using engineered polyketide synthase pathways. Science 341: 1089-1094. doi: 10.1126/science.1242345 PMID: 24009388
- Citorik RJ, Mimee M, Lu TK (2014) Bacteriophage-based synthetic biology for the study of infectious diseases. Curr Opin Microbiol 19: 59-69. doi: 10.1016/j.mib.2014.05.022 PMID: 24997401