

# Otofaji Aracılığıyla Bifidobakteri Türlerinin Koronavirüs Tedavisine Yönelik Hipotetik Bir Yaklaşım

## Coronavirus Treatment with *Bifidobacteria* Species Through Autophagy: A Hypothetical Approach

 Hüseyin Sancar BOZKURT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET** Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], başlıca akciğer tutulumu ile kendini gösteren pandemik bir virüsdür. Gastrointestinal sistem ile ilişkili semptom ve bulgulara, bağışıklık sistemi üzerinden yol açmaktadır. COVID-19'un, bu yıkıcı etkisi "sitokin fırtınası" olarak da adlandırılan, bozulmuş sistemik immün yanıtın bir sonucudur. Bu durum virüsün, akciğer dışında bağırsak ve böbrek gibi çoklu organı tutabilmesine de olanak sağlamaktadır. Bifidobakterilerin, gastrointestinal bağışıklıkta, immünolojik, hormonal ve metabolik gibi birden fazla homeostatik fonksiyonda önemli rolleri vardır. Düşük bifidobakteri düzeyleri, inflamatuvar hastalıklarla çok yakından ilişkilidir. Gastrointestinal immün sistem, vücut bağışıklığının ana omurgasını oluşturmaktadır. Dolayısıyla bu sitokin fırtınasında, bağırsak bağışıklığı üzerinden etkili olan uygun, güvenilir ve özgül tek tür probiyotik bakterilerle daha etkin farklı tedavi modaliteleri geliştirilebilir. Probiyotik tek tür bifidobakteri suşlarının (BB-12, infantis) bağırsak mikroflora sistemi üzerinde kanıtlanmış önemli immün düzenleyici etkileri vardır. Bu suşların, bağışıklık düzenleyici etkileri, sitokin fırtınasının modülasyonunda önemli bir rol oynayabilir. Tek tür probiyotik bifidobakterilerin farklı uygulamaları ile otofaji üzerinden gerçekleşen immünolojik olumlu etkisi ile COVID-19 yönetiminde tedavi ve koruyucu olarak ve ayrıca gelecek aşı modalitelerinde yer alması umut verici olabilir.

**ABSTRACT** Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a pandemic virus that manifests itself with lung diseases as well as leading to symptoms and signs associated with the gastrointestinal tract. This destructive effect of the COVID-19 takes place through the immunological system. This disrupted immune response, also called "cytokine storm", is revealed by the fact that the virus causes damage not only to the lung but also to multiple organs such as the intestine and kidney. Bifidobacteria are considered to have important roles in multiple homeostatic functions: immunologic, hormonal and metabolic in gastrointestinal immunity. Reduced bifidobacterial levels are associated with inflammatory diseases. The gastrointestinal immune system forms the main center of body immunity, so effective treatment modalities can be developed with single strain probiotic bacteria that act on intestinal immunity in this "cytokine storm". Probiotic single strain bifidobacterium species (BB-12, infantis) have important immunomodulatory effect on bowel microflora system. These preventive effect could be play a important role in modulation of "cytokin storm". Possible therapeutic and protective effects of these single strain probiotic bifidobacteria on the immunological mechanisms of action in the gastrointestinal immunity via autophagy may be important for development of future treatment and preventive vaccine modalities. Also, it may be promising that the different administrations of this type of probiotic bacteria could take place as a treatment model in COVID-19 management with its immunological positive effect on autophagy.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; otofaji; bifidobakteri

**Keywords:** COVID-19; autophagy; *bifidobacterium*

Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], başlıca akciğerleri ve havayollarını etkileyebilen, ancak bağırsak ve böbrek gibi sistemleri de tutabilen yeni bir salgındır. Virüsün, genomik ve fizyolojik mekanizmaları önemli ölçüde çözülmüş olsa da tedavi ile ilgili belirsizlikler devam

etmektedir. Virüsün akciğer sisteminin yanı sıra gastrointestinal sistem tutulumu da göstermesi, virüsün bağışıklık sistemi ile yakın ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Bazı probiyotik bakterilerin, otofaji ve bağışıklık düzenlemesi üzerinden geliştirilebilecek yeni bir tedavi yaklaşımı modeli umut verici olabilir.

**Correspondence:** Hüseyin Sancar BOZKURT

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: sancarb79@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 22 Apr 2020

Accepted: 03 May 2020

Available online: 25 Nov 2020

2458-8733 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## METOD

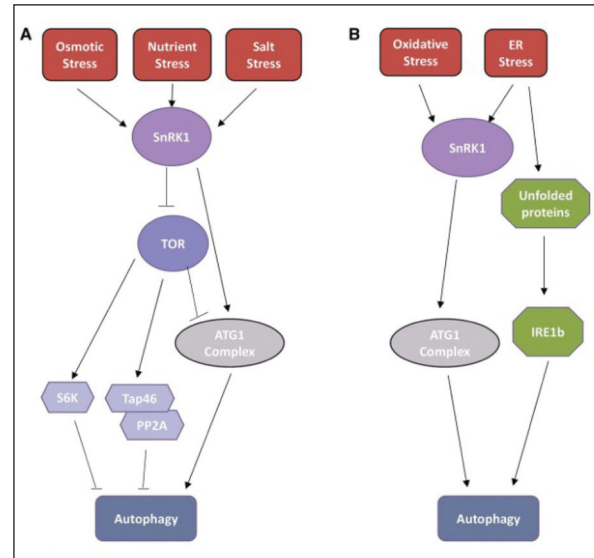
Otofaji, hücrenin çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak kendi kendini otofagozomlar aracılığıyla sindirmesidir. Hücre içinde yer alan endoplazmik retikulum (ER)un stres faktörleri uyarısı ile lizis sürecinin başlatılıp, hücrel otofagozomlarda toplanan litik enzimlerin hücrel yıkıma yol açmasıyla sonlanan bir süreçtir. Başlıca 2 yolak üzerinden otofaji süreci başlatılmaktadır; birincisi, ozmotik ve tuz gibi streslerin sebep olduğu “target of rapamycin (TOR)” kinaz yolağıdır.<sup>1</sup> İkincisi ise oksidatif ve ER stresinin sebep olduğu otofaji “inositol-requiring enzyme-1 (IRE1)” yolağıdır (Şekil 1). Trehaloz gibi bazı karbonhidrat yapıdaki besinler, ER stresine yol açarken, viral enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlarda, IRE1 yolağı ile otofagositoz kaskadını artırarak inflamasyon sürecini ve virüsün çoğalmasını artırmaktadırlar. CoV bulaşlı hücrelerin, IRE1 yolağı ile ER’ye uyarı oluşturarak, otofagositozu ve viral çoğalımı artırabildiği gösterilmiştir.<sup>2</sup> Ayrıca bu yolak engellenmesiyle de otofagositozun ve virüsün çoğalmasının azaldığı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

## BULGULAR

İnterlökin (IL)-17, proinflamatuvar ve prokarsinojenik yapıda bir sitokin olup, uyarlanabilir bağışıklık sisteminde önemli ve aktif bir görev almaktadır.<sup>3</sup> Bu sitokin, aynı zamanda IRE1 yolağıyla çok güçlü bir ER stresine ve otofagositoza yol açmaktadır. IL-17 sitokinin bloke edilmesi ile ER stres ilişkili otofagositoz ve inflamasyonun önlenildiği gösterilmiştir.<sup>4</sup> IL-17 sitokini, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da aktif bir rol oynamaktadır.<sup>3</sup> CoV’nin sindirim sistemiyle yakın ilişkisi olduğundan, bu ilişkinin IL-17 sitokini aracılığıyla olma ihtimali oldukça yüksektir.

## TARTIŞMA

Probiyotik *bifidobakteri* türlerinin, bazılarının IL-17 sitokin üretim önleyici etkileri bulunmaktadır.<sup>3</sup> Hastalıkla birlikte veya hastalık sürecinde ortaya çıkan ishal, karın ağrısı, kusma gibi gastrointestinal bulguları olan CoV ile enfekte hastalarda, teoride elverişli ve yan etkisi olmayan tek tür bir bifidobakterinin (örneğin BB-12, infantis) etkili dozda gastroskopik, na-



ŞEKİL 1: Otofajiye yol açan stres faktörlerinin TOR ve IRE1b yolları üzerinden etki mekanizmaları.<sup>1</sup> (Copyright from Plant Physiology)

zogastrik ya da oral yolla verilmesi ile CoV’nin çoğalmasını, IL-17 sitokin üretim engelleyici özelliği aracılığıyla ER stresine bağlı otofagositozu azaltarak önleme olasılığı oldukça fazladır.<sup>3,5</sup>

CoV’nin çoğalması ve bağırsak bağışıklık sistemi, oldukça sıkı bir ilişkide olduğundan probiyotik bifidobakteriler aracılığıyla etkili bir uygulama, virüs çoğalmasını engellemede anahtar bir rol oynayabilir.<sup>6</sup> Ayrıca BB-12, infantis gibi güvenilir ve etkin *bifidobakteri* türlerinin lipopolisakkarid yapıdaki hücre zarları kullanılarak geliştirilebilecek aşı modaliteleri de gelecekte tedavi ve koruyuculukta önemli rol oynayabilirler.<sup>7</sup>

## SONUÇ

COVID-19, akciğer dışında bağırsak, böbrek gibi multisistem tutulumuyla gidebilen bağışıklık sistemini etkileyen pandemik bir virüsdür. Bazı tek tür probiyotik bakterilerin, bağışıklık sistemi üzerine koruyucu, geliştirici etkilerinden dolayı aşı ve tedavi modalitelerinde yer alması, gelecek adına umut vaat edici bir gelişme olabilir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme süre-

*cinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkile-yebile-cek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üye-*

*liği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Soto-Burgos J, Zhuang X, Jiang L, Bassham C. Dynamics of autophagosome formation. *Plant Physiol.* 2018;176(1):219-29.[Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Fung TS, Liu DX. The ER stress sensor IRE1 and MAP kinase ERK modulate autophagy induction in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology.* 2019;533:34-44.[Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Bozkurt HS, Quigley EMM. Bifidobacteria and Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) cells: a new approach to colorectal cancer prevention? *Gastrointest. Disord.* 2019;1(2):266-72.[Crossref]
4. Kim SR, Kim HJ, Kim DI, Lee KB, Park HJ, Jeong JS, et al. Blockade of interplay between IL-17A and endoplasmic reticulum stress attenuates LPS-induced lung injury. *Theranostics.* 2015;7;5(12):1343-62.[Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Bozkurt H. A new treatment approach for inflammatory bowel disease: intracolonic bifidobacterium and xyloglucan application. *Gastroenterology.* 2020;158(3):57.[Crossref]
6. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1518-9.[Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Bozkurt K, Denktas C, Ozdemir O, Altınyıldal A, Avdan Z, Bozkurt HS, et al. Charge transport in bifidobacterium animalis subsp.lactis BB-12 under various atmospheres. *Open Journal of Applied Sciences.* 2019;9(6):506-14.[Crossref]