

Μικροβίωμα και Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ναταλία Βαλλιάνου

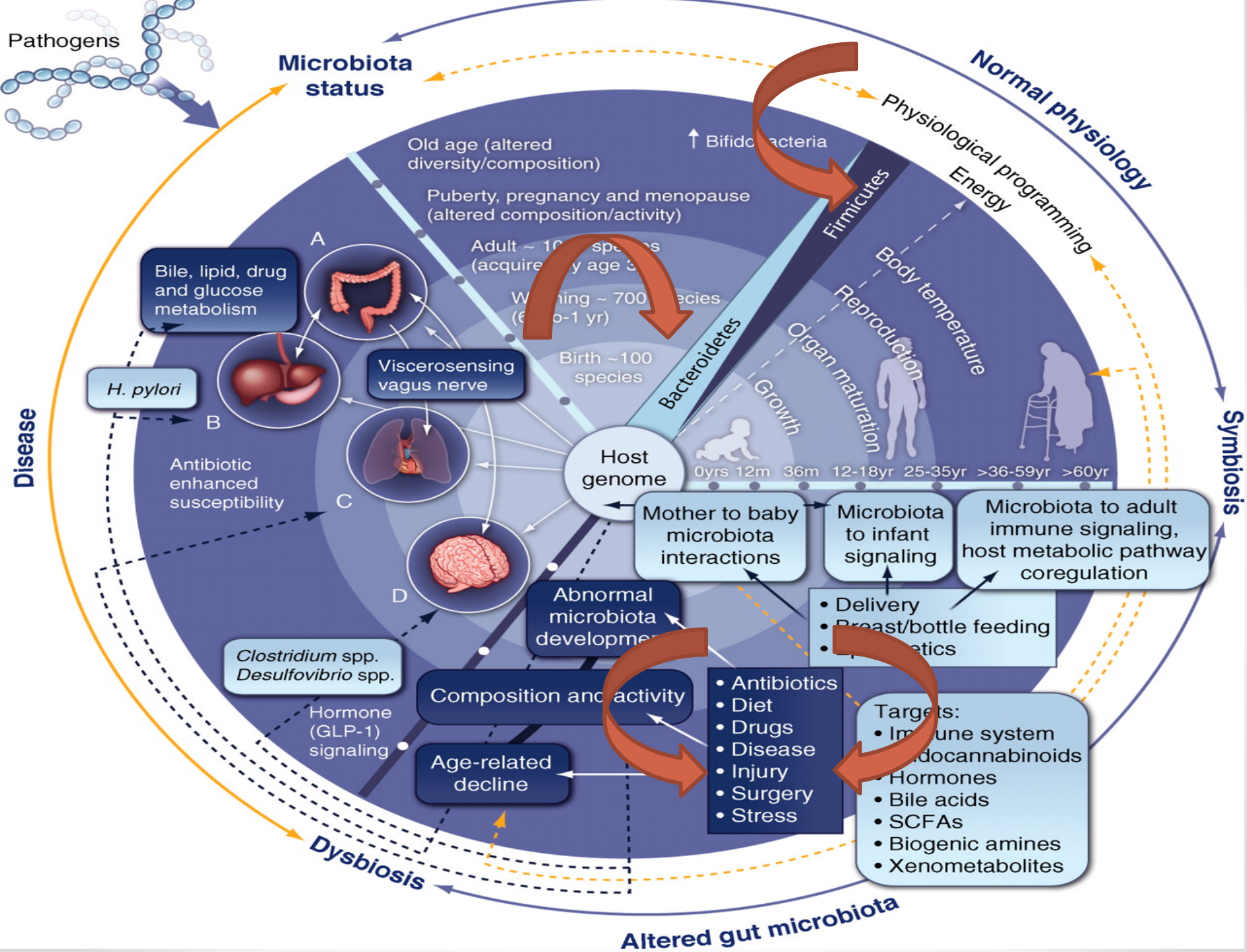
Επιμελήτρια Α' , Α' Παθολογικής Κλινικής

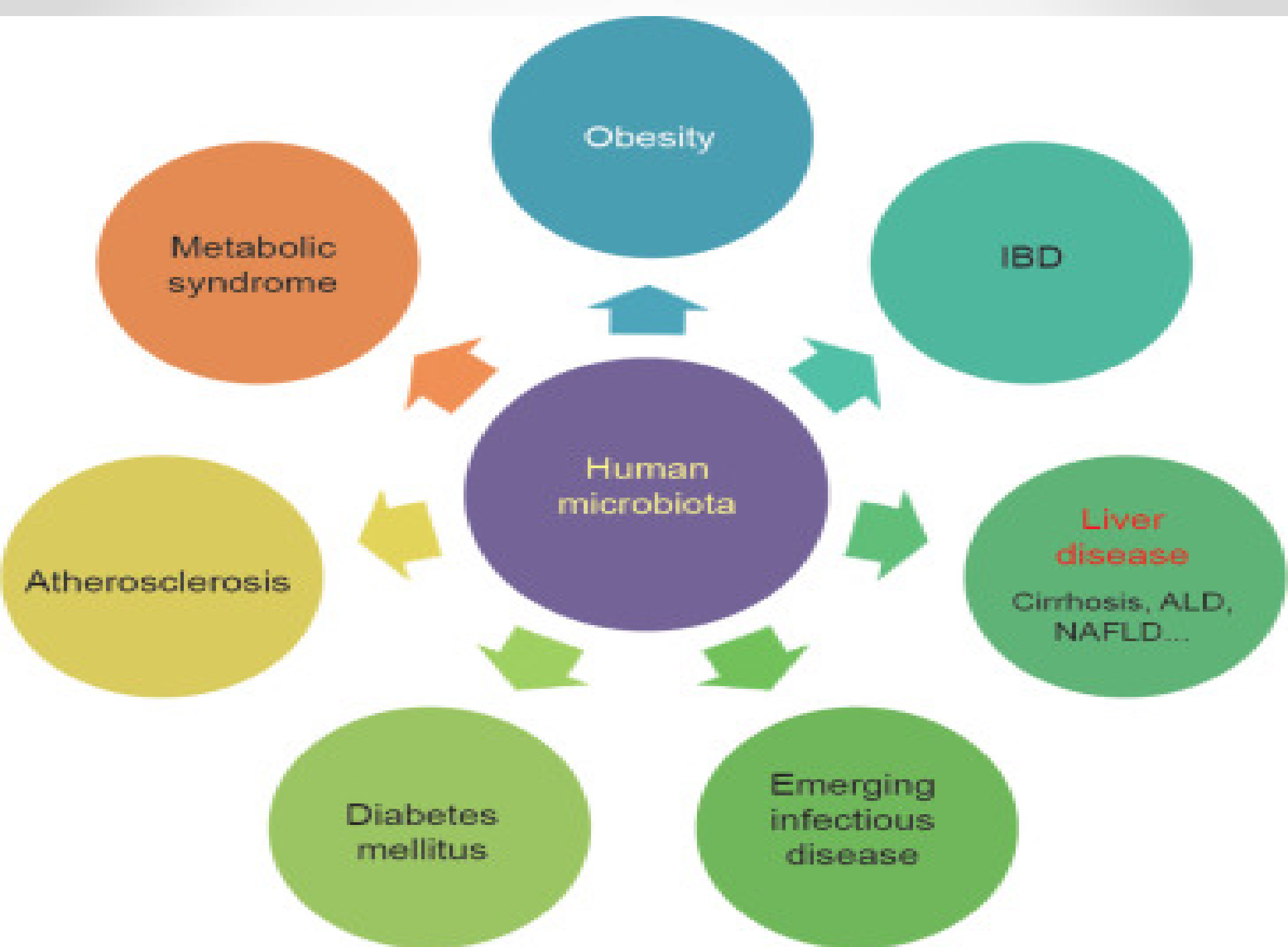
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

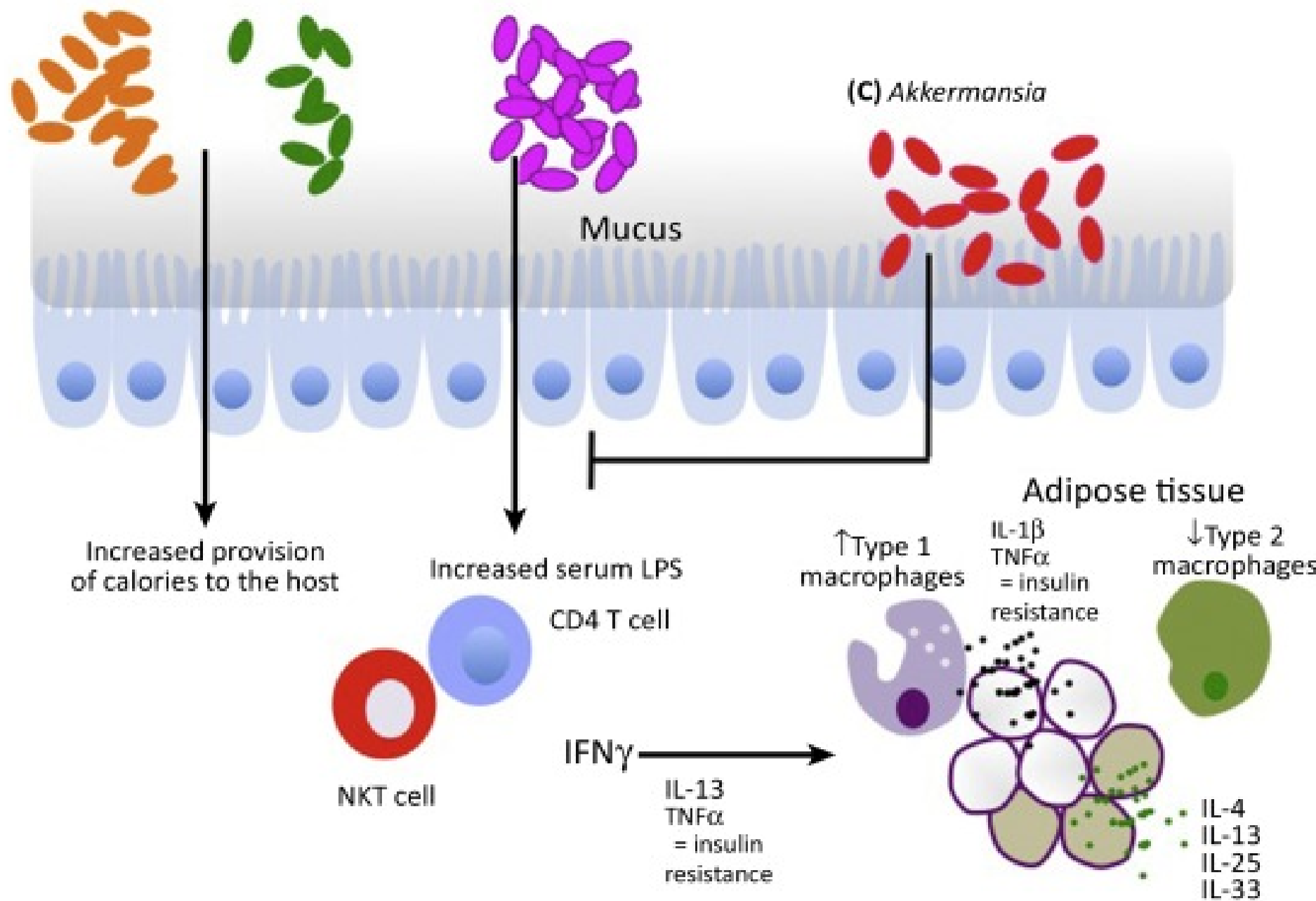


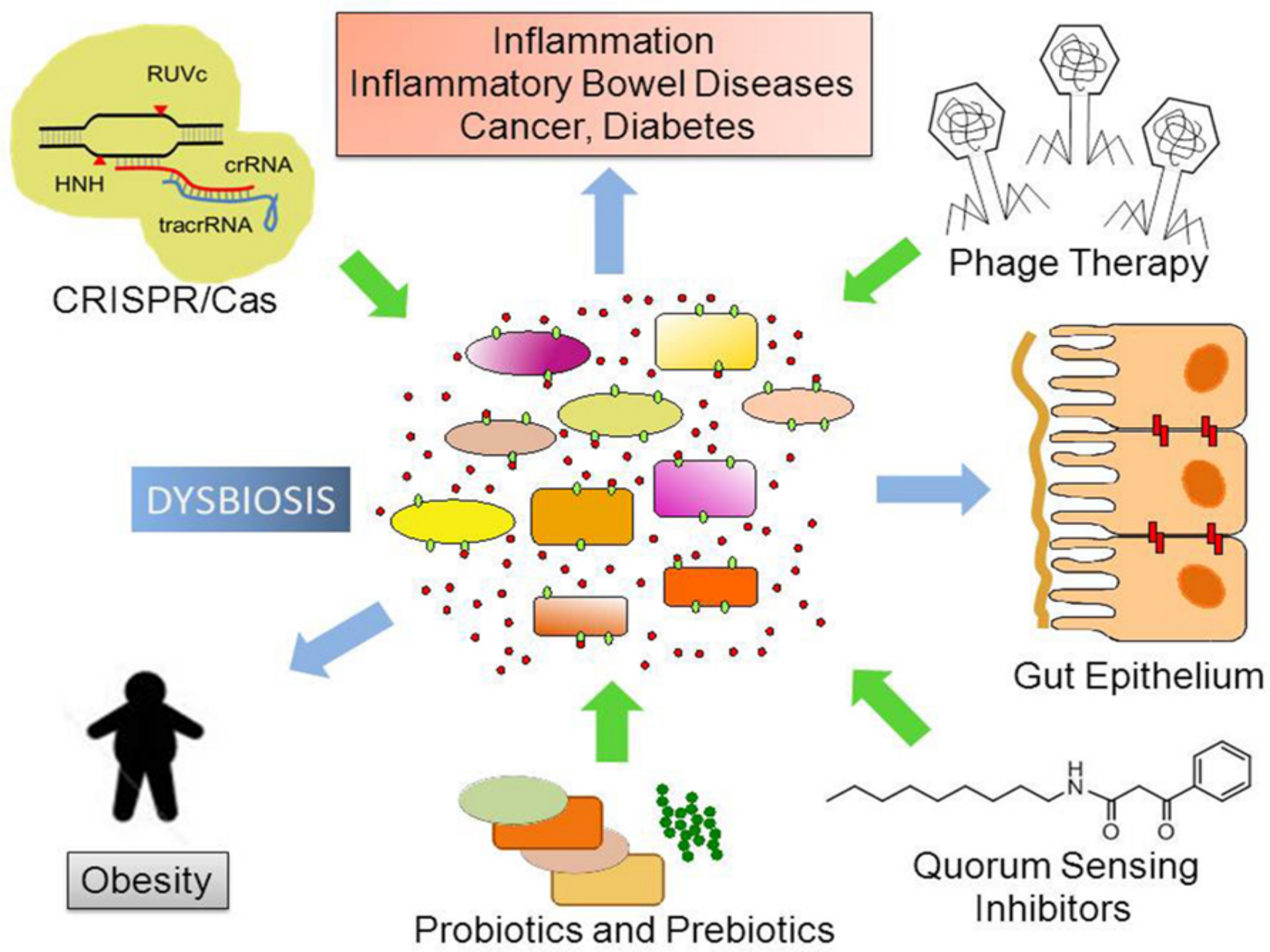


(A) *Firmicutes* ↑

Bacteroidetes ↓

(B) *Proteobacteria* ↑





Approach	Rational	Example
Antibiotics	Target specific members or groups of the microbiota and suppress them, allowing expansion of desirable species	Small intestinal bacterial overgrowth Hepatic encephalopathy
Bacteriophages	Use naturally occurring bacterial viruses to target specific members of a community that are disruptive or are carrying out pathogenic processes	Pathogen targeted therapy to spare the microbiota from collateral damage
Probiotics (single species)	Replace a presumably missing organism and thus a missing function in the form of an organism	<i>Sacchromyces boulardii</i> for prevention of antibiotic associated diarrhea
Multispecies/designer communities	As with single species probiotics, use a collection of organisms to replace a missing function in the microbiome	Feces derived communities, multispecies
Prebiotics	Supply a complex food product (often carbohydrates) that is not digestible by the host to stimulate specific members of the microbiota. The prebiotic is meant to be metabolized by the microbiota to compounds beneficial to the host	Inulin, resistant starch
Synbiotics	Supply a complex of a microbe or microbes along with a prebiotic that is meant to be used by these organisms replace a missing function in a microbiome	
Nutritional therapy	Complete redesign of a diet to promote beneficial microbial communities and function	Low FODMAP diet for IBS. Exclusive enteral nutritional therapy for IBD
Community replacement, "microbiota restoration"	To restore a "deficient" microbiota, harvest a presumably normal microbiota from a healthy person and administer it to a patient	Fecal transplantation

FODMAP=fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; IBS=irritable bowel syndrome; IBD=inflammatory bowel disease.

Προβιοτικά

- Σύμφωνα με το WHO, ο όρος «προβιοτικά» χρησιμοποιείται για ζώντες μικροοργανισμούς, που όταν χορηγούνται σε επαρκείς δόσεις έχουν ευνοϊκή δράση στον ανθρώπινο οργανισμό.
- Τα περισσότερα προβιοτικά παράγουν λακτικό οξύ, όπως τα είδη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Άλλα, όπως *Streptococcus*, *Bacillus*, και *Enterococcus* species χρησιμοποιούνται επίσης, αν και η χορήγησή τους είναι υπό αμφισβήτηση, αφού είναι δυνητικά παθογόνα.
- Ακόμη, μύκητες του γένους *Saccharomyces* χορηγούνται ως προβιοτικά.

Προβιοτικά: *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*

- *Lactobacillus* χρησιμοποιείται για την πρόληψη της σχετιζόμενης με αντιβιοτικά διάρροιας με επιτυχία.
- Η χορήγηση *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb12, σχετίζεται με καλύτερη έκβαση σε λοίμωξη από rotavirus.
- Ο *Lactobacillus casei* συμβάλλει στην αναστολή της ανάπτυξης του *Helicobacter pylori*.
- Άλλα είδη *Lactobacillus* χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία NAFLD, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ουρολοιμώξεων και στην HIV λοίμωξη.

Studies in which use of probiotics prevented *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile* infection

Publication date	Probiotic regimen studied	Study population	Study findings	Similar (commercially available) product*
Studies in adults				
Beausoleil et al (2007)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Lactobacillus casei</i> (25×10^9 CFU/day for 2 days, then 50×10^9 CFU/day for duration of the antibiotic course)	89 adults (inpatients)	Antibiotic-associated diarrhea occurred in 16% of treated patients and 36% of patients in placebo group (OR 0.34, 95% CI 0.12-0.94).	Bio-K
Hickson et al (2007)	<i>L. casei</i> (19×10^9 CFU/day), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (1.9×10^9 CFU/day), and <i>Streptococcus thermophilus</i> (19×10^9 CFU/day) within 48 hours of starting antibiotic therapy until 7 days after discontinuation	135 adults (inpatients)	Antibiotic-associated diarrhea occurred in 12% of treated patients and 34% of patients in placebo group (OR 0.25, 95% CI 0.07-0.85).	Actimel (also known as Danactive in United States and Canada)
Studies in children				
Kotowska et al (2005)	<i>Saccharomyces boulardii</i> (10×10^9 CFU/day) for duration of the antibiotic course	269 children (72 inpatients and 197 outpatients)	Antibiotic-associated diarrhea occurred in 3% of treated patients and 17% of patients in placebo group (RR 0.2, 95% CI 0.07-0.5).	Florastor
Ruszczyński et al (2008)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (2×10^{10} CFU/day) for duration of the antibiotic course	240 children (134 inpatients and 106 outpatients)	Antibiotic-associated diarrhea occurred in 2.5% treated patients and 7.5% of patients in placebo group (RR 0.33, 95% CI 0.10-1.1).	Culturelle

Saccharomyces boulardii

- Σε μια μετα-ανάλυση που περιέλαβε 354 ασθενείς, η χορήγηση μυκήτων *S. boulardii* σχετίσθηκε με μείωση της επανεμφάνισης CDI.

McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 812.

Bifidobacterium

- Υπάρχουν τουλάχιστον 9 είδη *Bifidobacterium* στο έντερο.
- Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σε καρκίνο εντέρου, ΙΦΝΕ και ευερέθιστο έντερο παρατηρείται σημαντική μείωση αυτών.
- Έχει βρεθεί ότι το *B. Longum* συμμετέχει στην έκφραση του TNF-α και της IL-1α σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Προβιοτικά και καρκίνος

- Τα προβιοτικά φαίνεται να **μειώνουν τις παρενέργειες, αλλά και να αυξάνουν την αποτελεσματικότητα μερικών χημειοθεραπευτικών.**
- Μερικά προβιοτικά φαίνεται να μειώνουν τη διάρροια, τη βλεννογονίτιδα και την απώλεια βάρους που σχετίζεται με τη χορήγηση ιρινοτεκάνης και 5-FU.
- Η χορήγηση ***Akkermansia muciniphila*** βελτίωσε την απάντηση στην ανοσοθεραπεία με anti-PD-1 σε ποντίκια με μελάνωμα, ενώ εξίσου αποτελεσματική ήταν και η χορήγηση *Bifidobacterium* σε ποντίκια με μελάνωμα, που έλαβαν anti-PD-L1 therapy.

T2DM

INFLAMMATORY
STATE

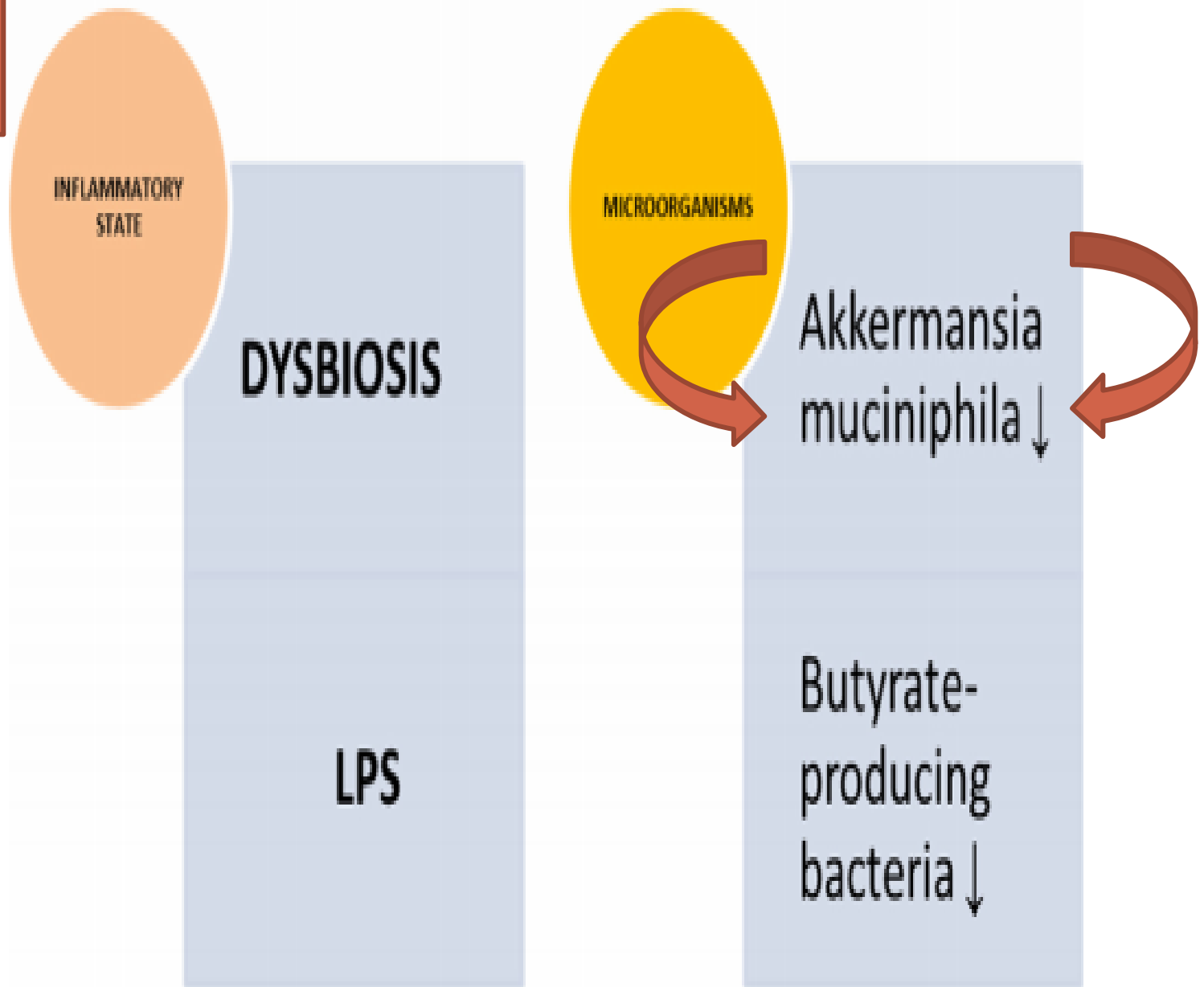
DYSBIOSIS

LPS

MICROORGANISMS

Akkermansia
muciniphila ↓

Butyrate-
producing
bacteria ↓



Πρεβιοτικά

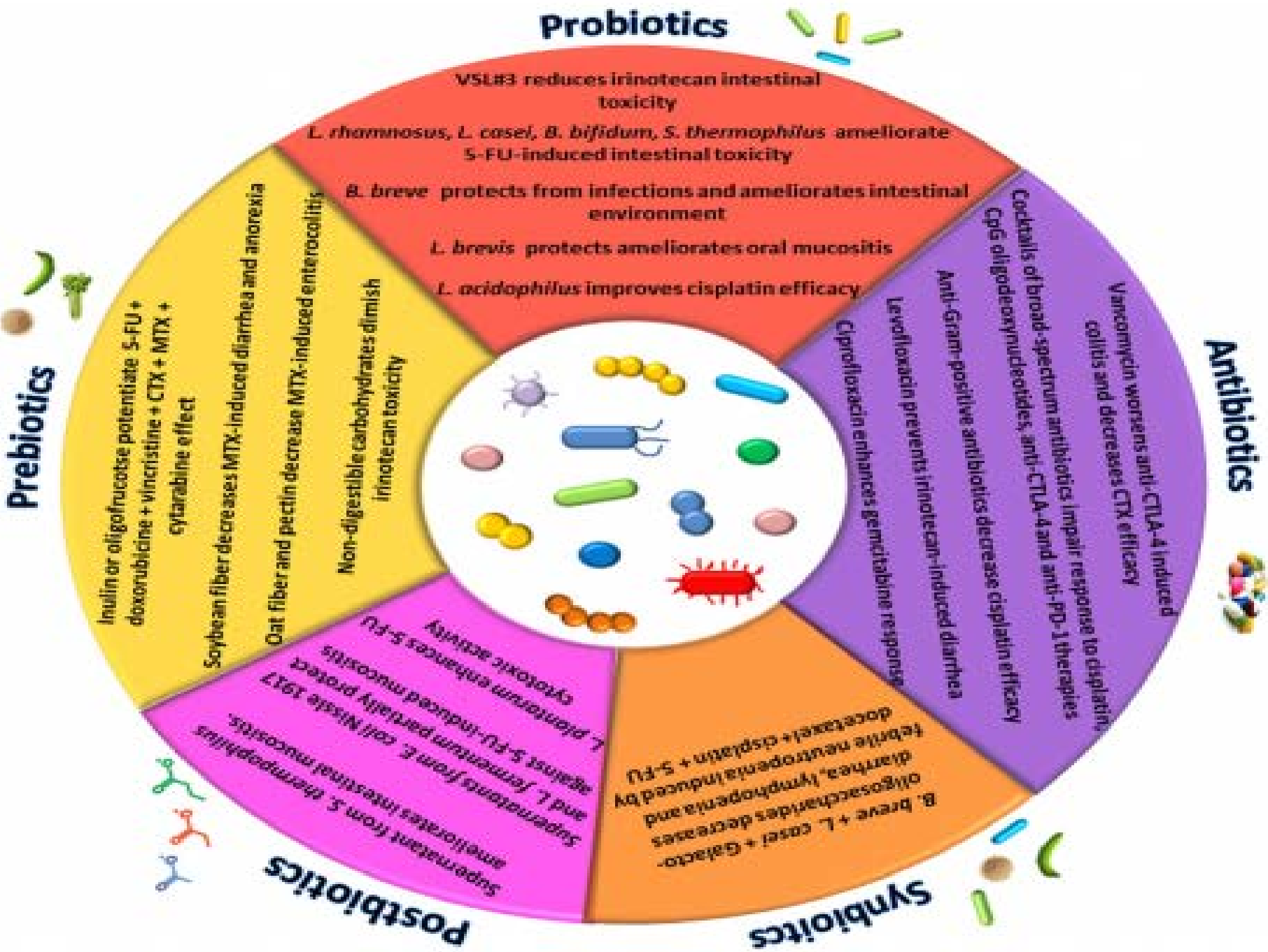
- «Πρεβιοτικά» είναι μη βιώσιμα συστατικά της τροφής, που έχουν ευνοϊκή δράση στην υγεία του ανθρώπου, προάγοντας την ανάπτυξη ή την έκφραση ενός ή περισσότερων μικροοργανισμών στο έντερο.
- Πρόκειται συνήθως για φυτικές ίνες, και συχνότερα για υδατάνθρακες που φτάνουν άπεπτοι στο παχύ έντερο, όπου και υφίσταται ζύμωση από μικροοργανισμούς του εντέρου. Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην παραγωγή short-chain fatty acids (SCFA), που μειώνουν το εντερικό pH, προάγοντας την ανάπτυξη μικροοργανισμών, «φιλικών» για τον ξενιστή, όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*.
- Πιο γνωστό είναι το άμυλο, που έχει την ιδιότητα να αυξάνει την ανάπτυξη μικροοργανισμών, που παράγουν βουτυρικό, ουσία με αντικαρκινικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Πρεβιοτικά και καρκίνος

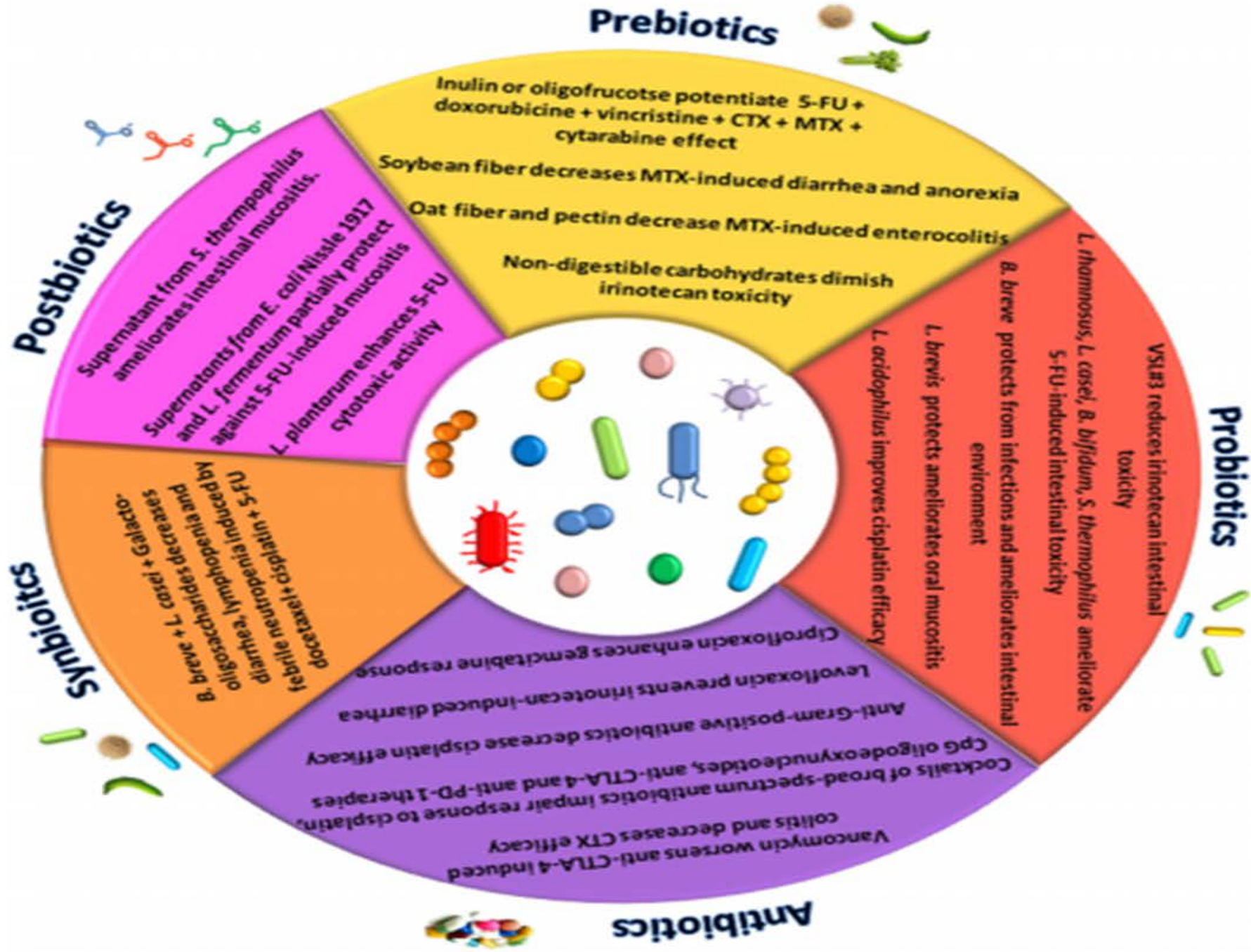
- Η **ινουλίνη** έχει βρεθεί να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της δοξορουβικίνης.
- Άλλα πρεβιοτικά που παράγονται από φυτικές ίνες μειώνουν την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης (διάρροια και βλεννογονίτιδα).
- Το ίδιο συμβαίνει και με άλλα πρεβιοτικά, που μειώνουν την τοξικότητα της ιρινοτεκάνης, μέσω της αυξημένης παραγωγής βουτυρικού οξέος, που επιτυγχάνουν.

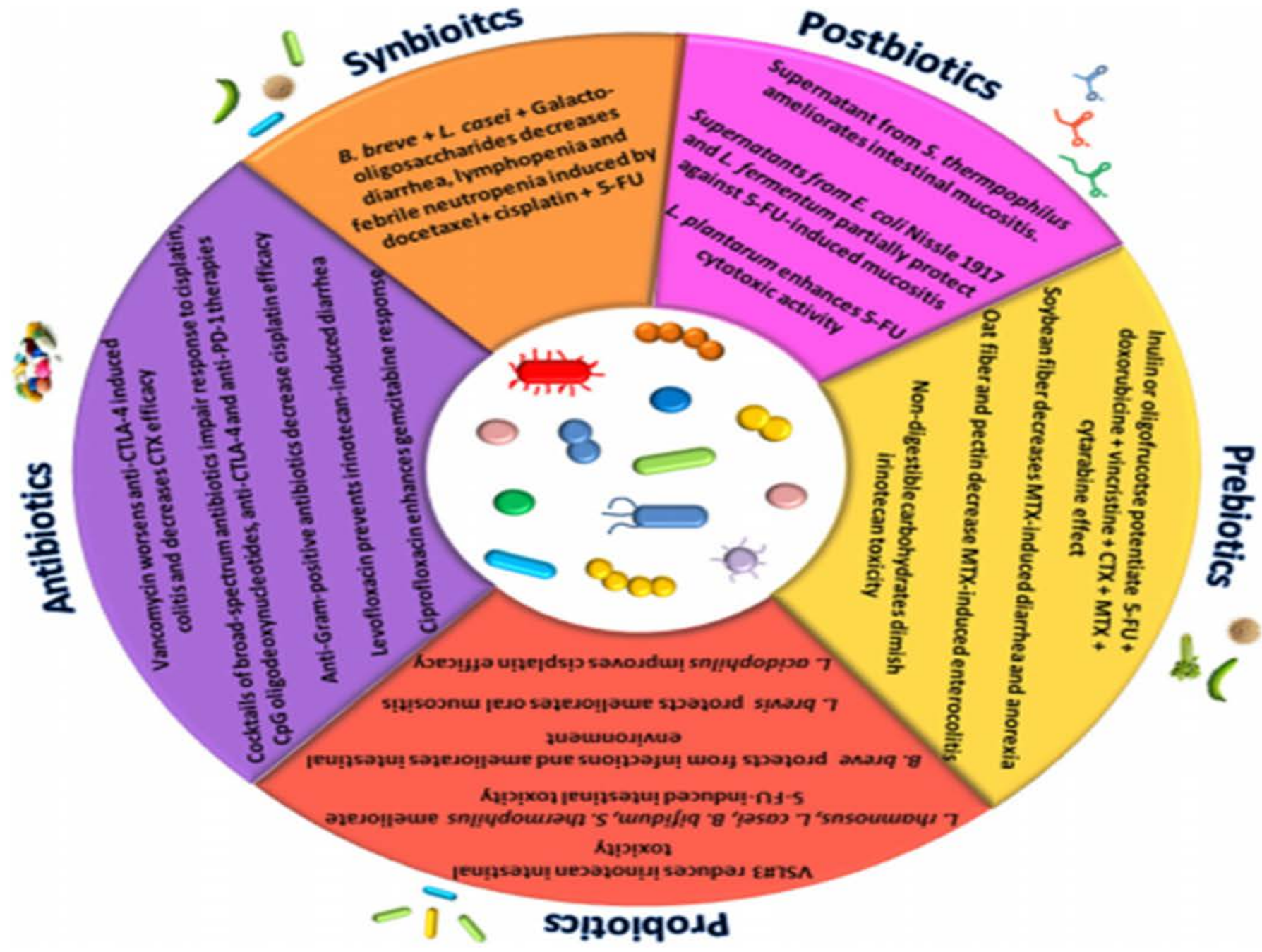
Μεταβιοτικά

- Μεταβιοτικά είναι διαλυτά προϊόντα και μεταβολίτες, που προέρχονται από ζωντανούς μικροοργανισμούς και που έχουν ευνοϊκή δράση στον άνθρωπο.
- Το πιο αντιπροσωπευτικό παράδειγμα είναι τα SCFA, όπως το βουτυρικό οξύ.
- Δύο τέτοια μεταβιοτικά, που παράγονται από ζωντανούς μικροοργανισμούς έχει βρεθεί να μειώνουν τη συχνότητα της βλεννογονίτιδας που παρατηρείται μετά θεραπεία με 5-FU.
- Γίνονται έρευνες για το αν προάγουν και την κυτταροτοξική δράση της 5FU, δηλαδή για το αν επαυξάνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με 5-FU.



Strategies to modulate microbiota and the outcome of anticancer therapies



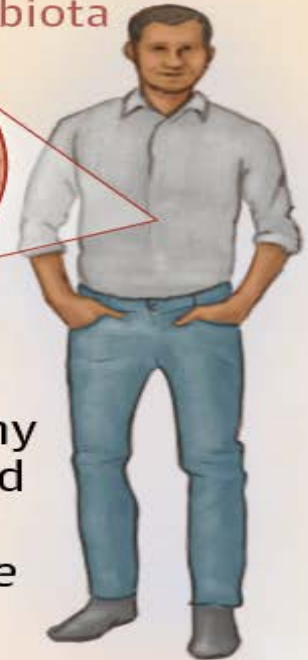


Fecal microbiota transplantation

The gut microbiota is the collection of microorganisms that live in the stomach and intestines.

When the healthy gut microbiota is altered, *C difficile* may cause an infection that can be difficult to cure.

Donor with healthy gut microbiota



Stool from a healthy donor is transferred to a patient with recurrent *C difficile* infection.

C difficile infection



Colon

A healthy microbiota is restored in the patient's colon.



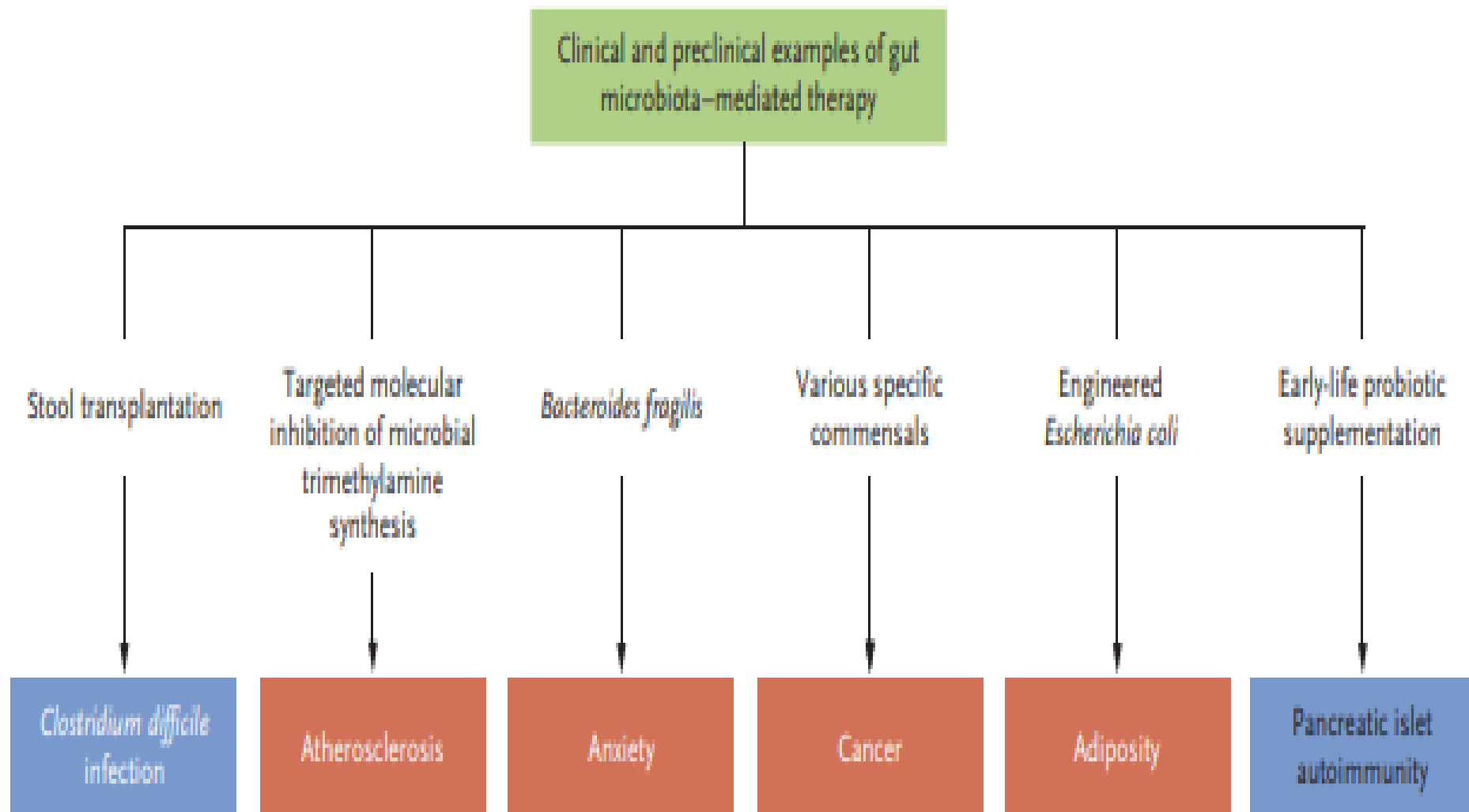


Figure 4. Gut Microbiota and Specific Commensals as Potential Preventive or Therapeutic Agents.

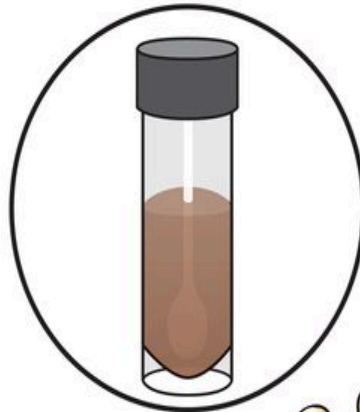
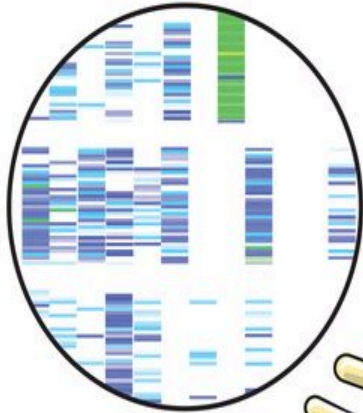
Clinical studies are indicated in blue, and preclinical (mouse) studies in red.

Microbiome therapy

Fecal microbial transplantation

Biomarkers

Sequencing stool samples



Precision medicine

Computational biologist



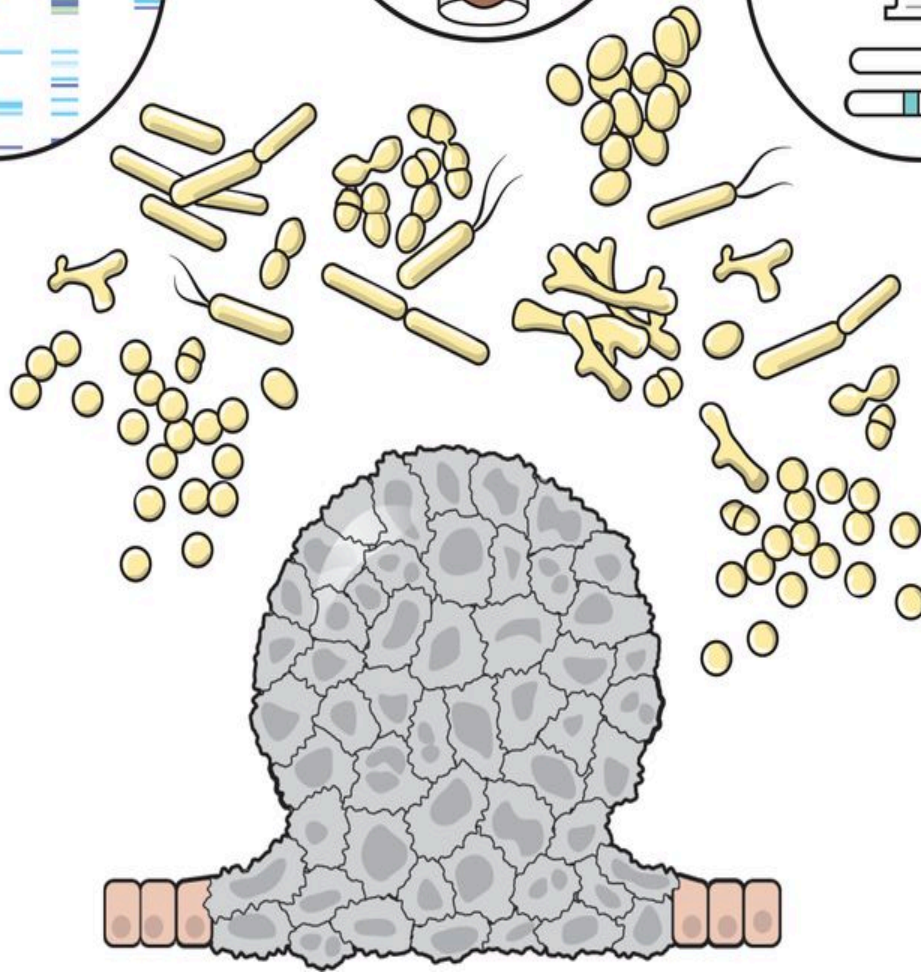
Therapy optimization

Immunotherapeutic effects



Drug discovery

Microbiome-derived compounds or microbiome-targeted drugs



Composition

Biomarker profiling

Microbiota composition

Based on: DNA

Platform: NGS

Pros: Cost-effective; semi-quantitative

Cons: Lacks functional information

Metagenomics

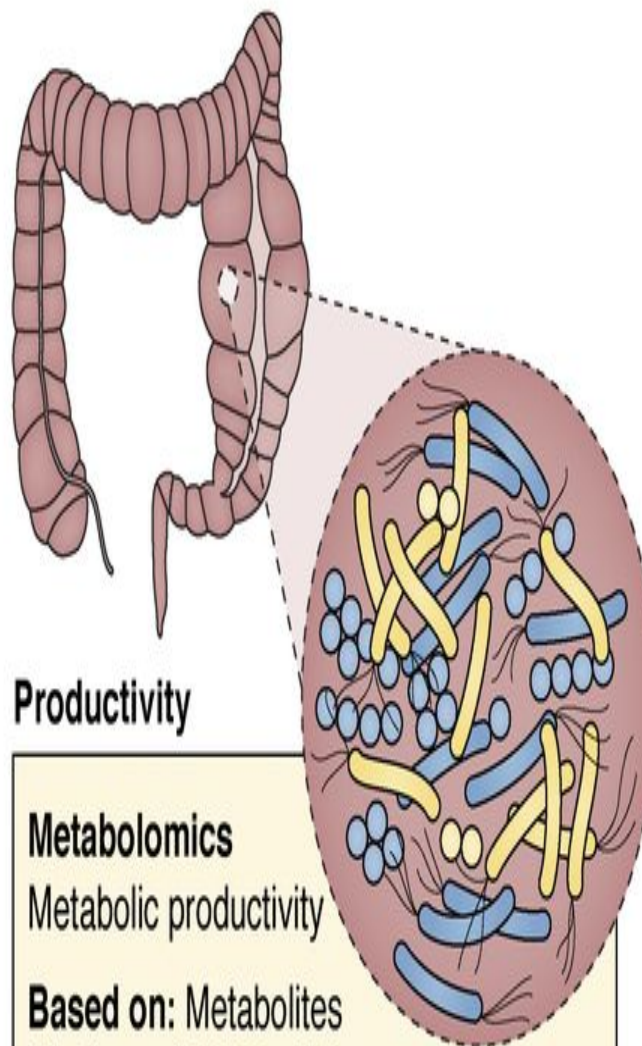
Microbiome functional gene capacity

Based on: DNA

Platform: NGS

Pros: Strain-level resolution

Cons: Expensive; computationally intensive



Productivity

Metabolomics

Metabolic productivity

Based on: Metabolites

Platform: LC/GC - MS

Pros: Semi-quantitative, targeted or untargeted

Cons: Origin of metabolite unclear

Function

Metatranscriptomics

Microbial functional gene expression

Based on: RNA

Platform: NGS

Pros: Host and microbial gene transcripts

Cons: Samples require RNA preservation; host genes may predominate signal

Metaproteomics

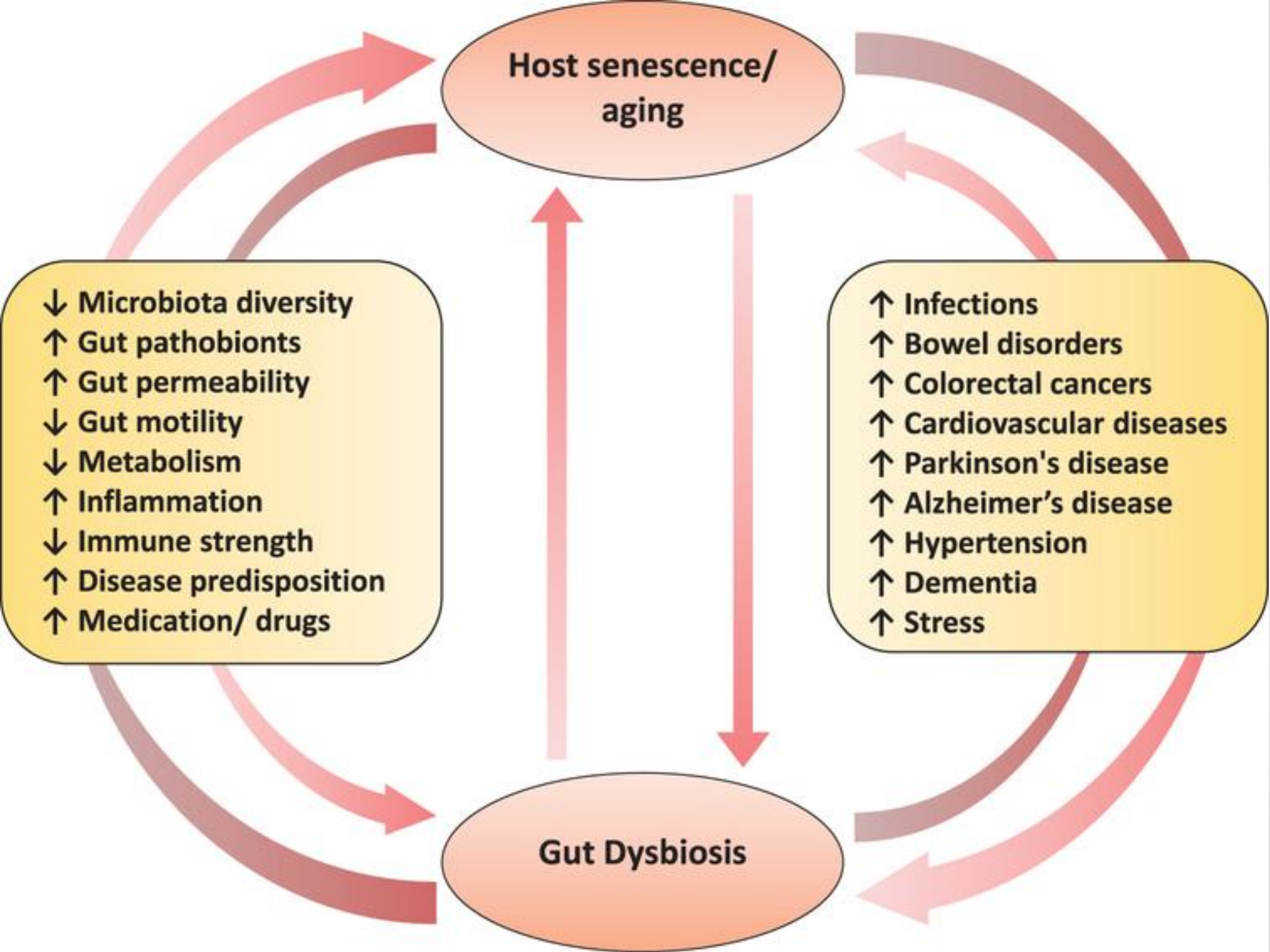
Protein expression

Based on: Proteins

Platform: LC/GC-MS

Pros: Semi-quantitative

Cons: Origin of proteins unclear



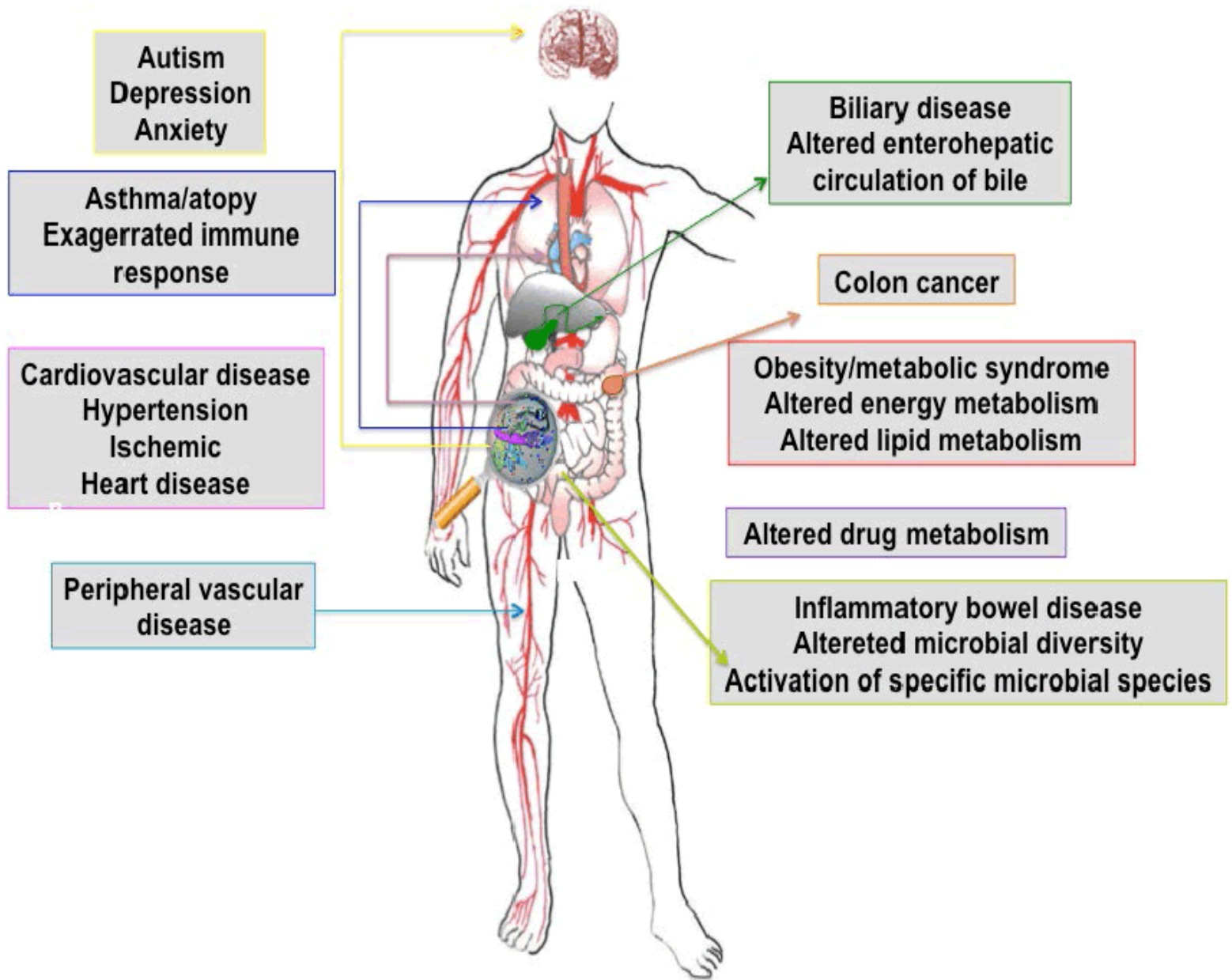
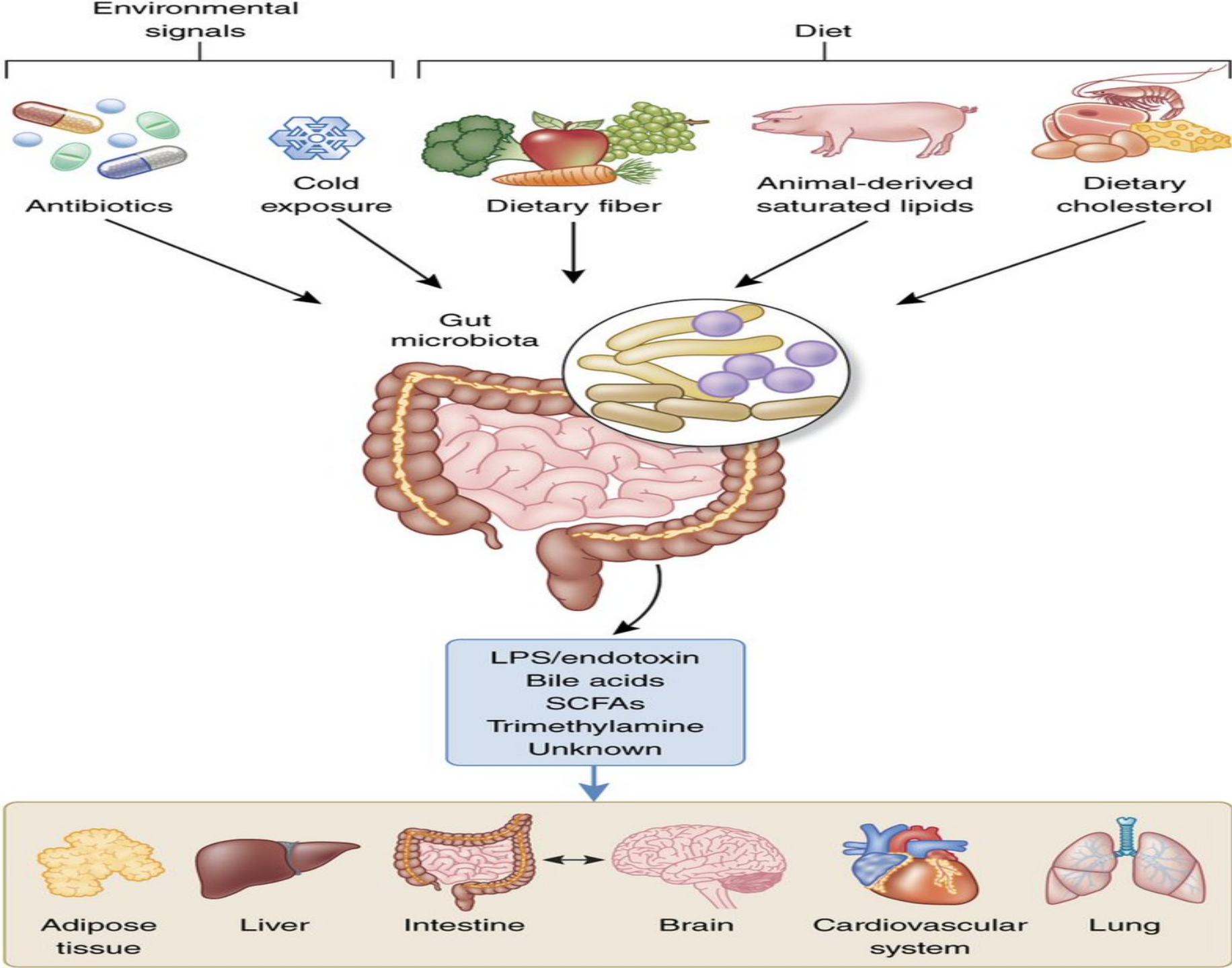
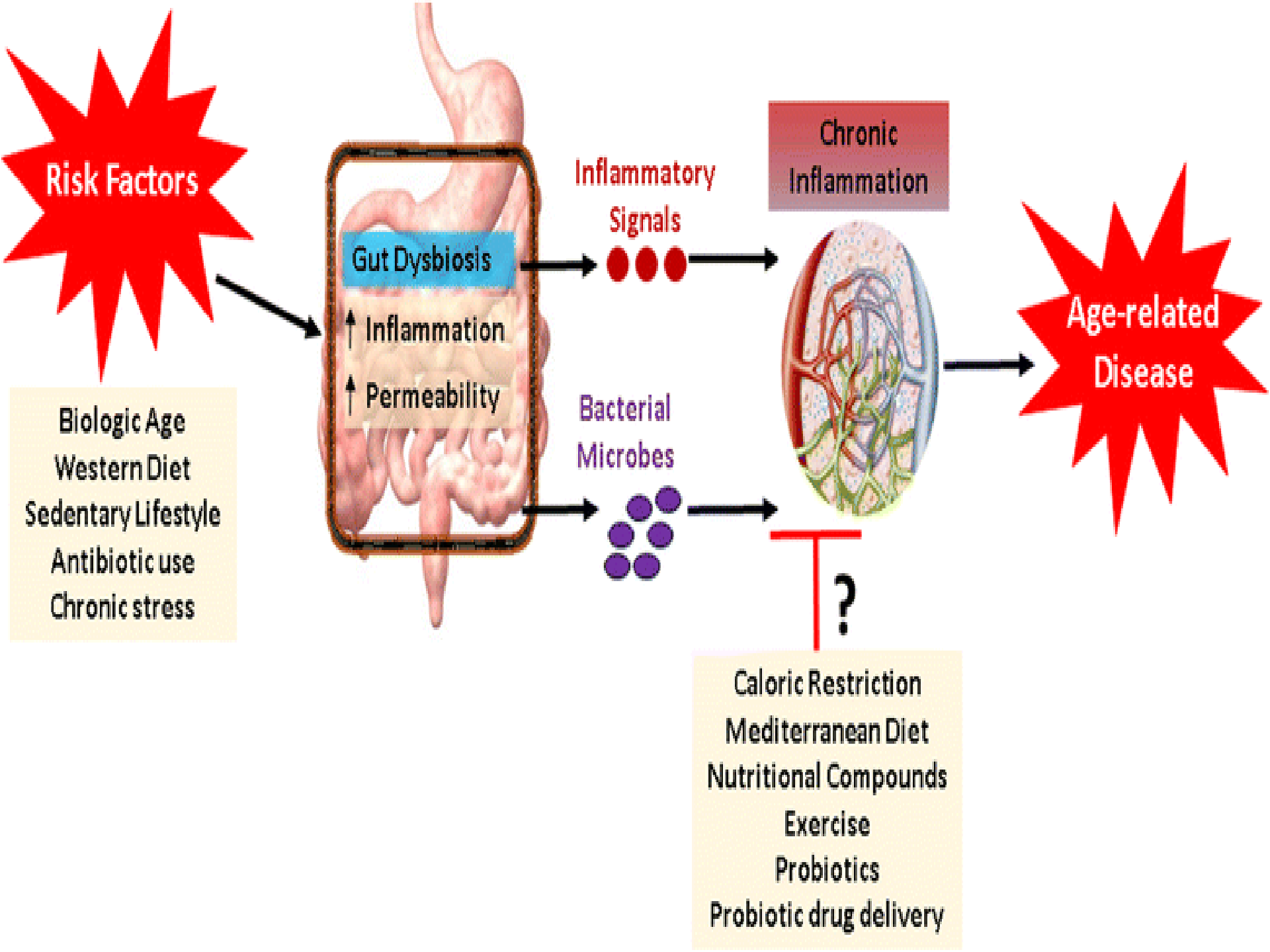


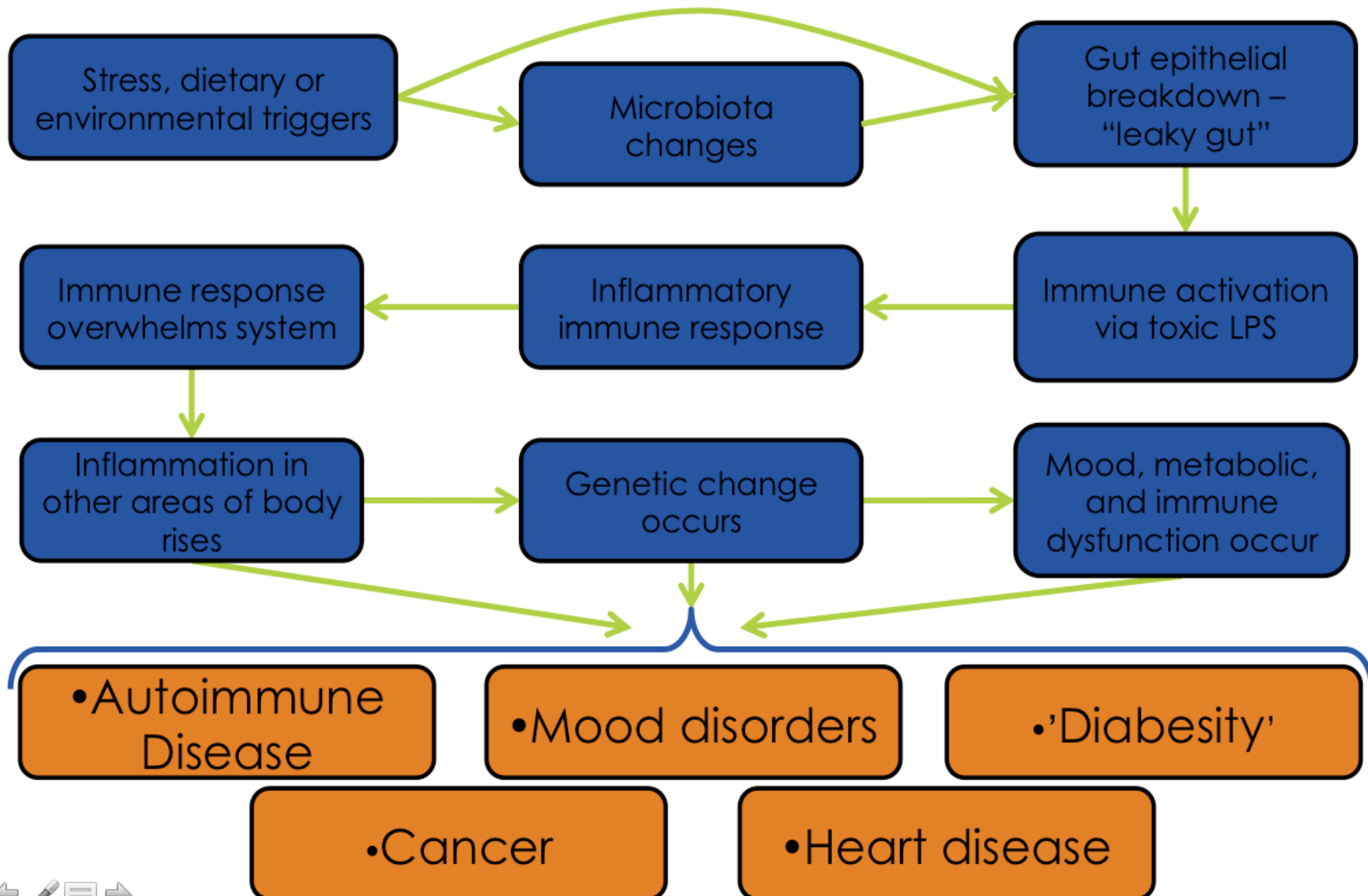
Figure 3: Systemic diseases directly influenced by gut microbiota.

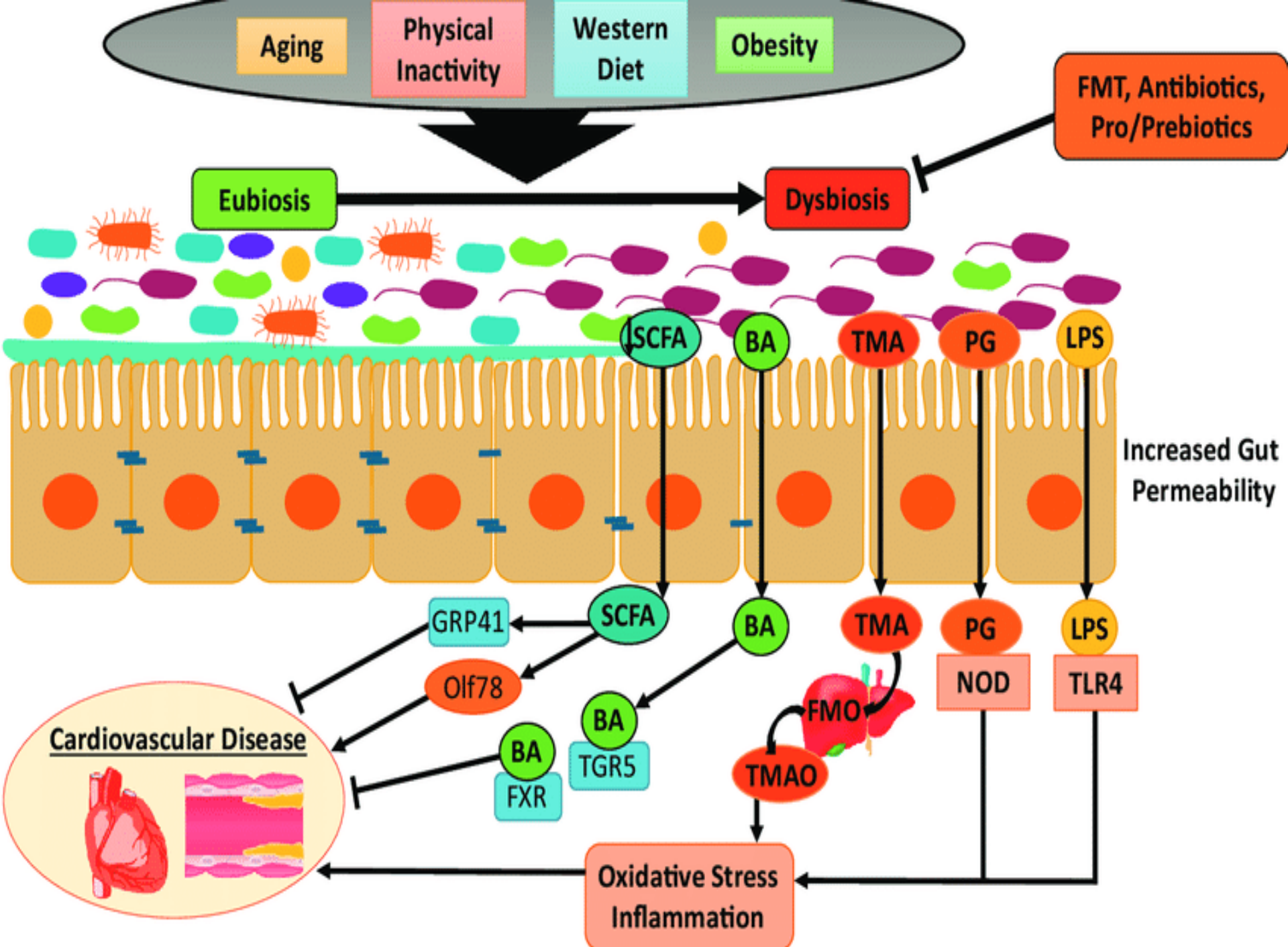
Several human disease are associated with disorder of microbiome. Diseases that are directly influenced by the gut microbial content are highlighted [10].





From leaky gut to disease





**Healthy CNS
function**

**Abnormal CNS
function**

Stress/disease

- * Alterations in behavior, cognition, emotion, nociception
- * Altered levels of inflammatory cells and/or mediators
- * Intestinal dysbiosis

**Healthy gut
function**

**Abnormal gut
function**

GUT REACTION: The Surprising Power of Microbes

