

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ



Μπελεσιώτου Ελένη

Κλινικός Μικροβιολόγος-Βιοπαθολόγος

Διευθύντρια

ΓΝΑ<< Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ>>



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

Ασκληπιάδης ο Βιθυνός (124–40 π.Χ.)

- ο πρώτος ιατρός που καθιέρωσε την ελληνική Ιατρική στη Ρώμη

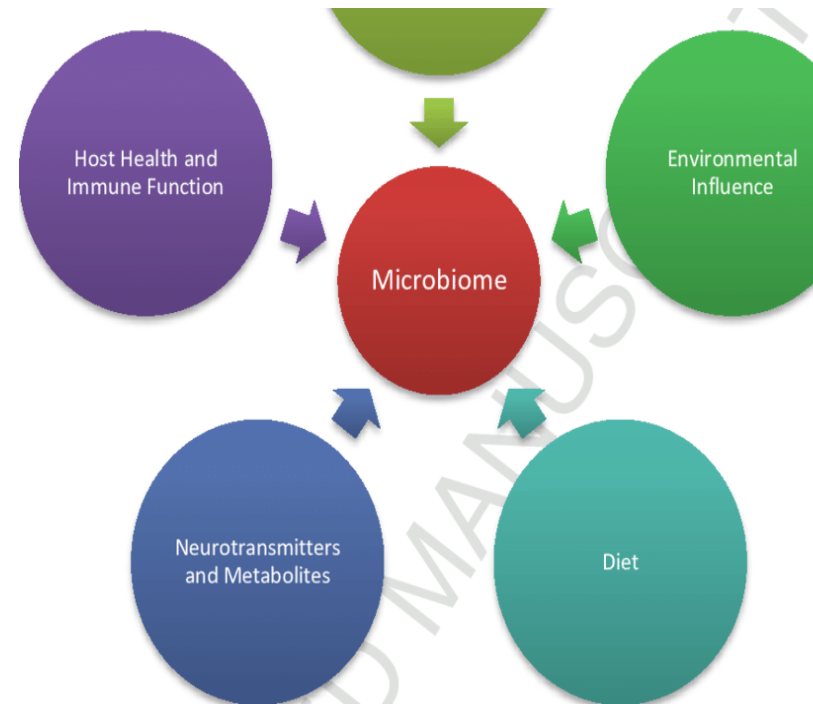


<< **στα στάσιμα νερά υπάρχουν «αόρατα μικρά ζώα» (μικρόβια) τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ασθένεια** >>

- πρέπει να συνέλαβε αυτή την ιδέα χρησιμοποιώντας τον Επικούρειο Κανόνα συμπερασμού των αόρατων πραγμάτων κατ' αναλογία με τα εμφανή
- με στόχο να εξηγήσει το γεγονός ότι οι άνθρωποι που έπιναν στάσιμο νερό, ακόμη και αραιωμένο σε φρέσκο νερό, συνήθως αρρώσταιναν

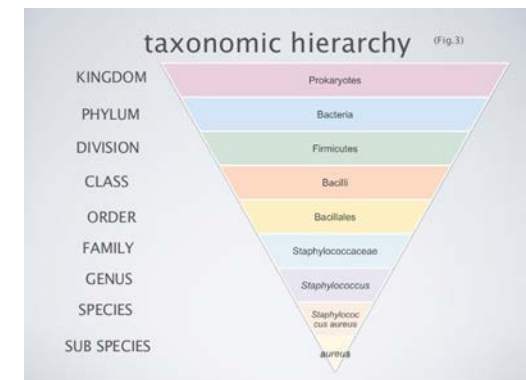
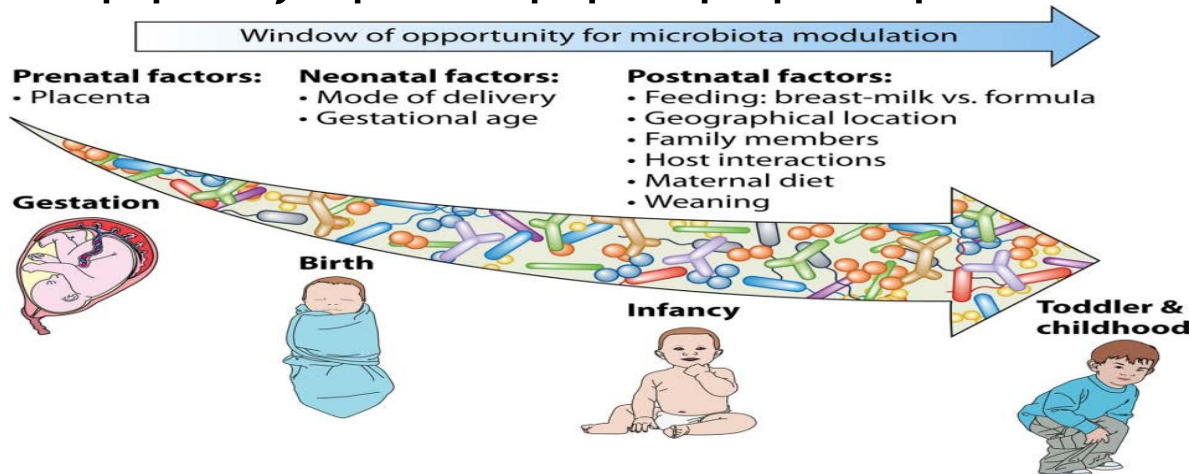
Το ανθρώπινο σώμα αποικίζεται από >100 τρισεκατομμύρια μικροβιακά κύτταρα (10 φορές περισσότερα από το συνολικό αριθμό των κυττάρων του σώματος) τα οποία:

- συμβιώνουν με τον ξενιστή τους
- επηρεάζουν:
 - ❖ την ανθρώπινη φυσιολογία
 - ❖ τον μεταβολισμό και
 - ❖ την ανοσοποιητική λειτουργία
- μεταβάλλονται ανάλογα με:
 - ❖ την ηλικία
 - ❖ τις διατροφικές συνήθειες
 - ❖ και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες



- Η **βρεφική εντερική** μικροχλωρίδα είναι λιγότερο πολύπλοκη από εκείνη των ενηλίκων
- Πρόωροι αποικιστές: ***Enterobacter*, εντερόκοκκοι**
- Και έπειτα αναερόβιοι οργανισμοί: ***bifidobacteria*, κλωστηρίδια, *Bacteroides* spp. αναερόβιοι στρεπτόκοκκοι**

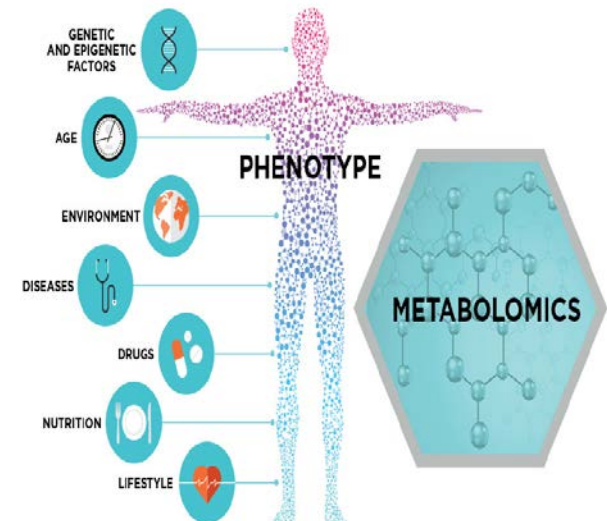
Αυτοί οι πληθυσμοί συνεχίζουν να αυξάνονται και από την ηλικία των 2 ετών, η βρέφική μικροχλωρίδα εμφανίζει μια δομή παρόμοια με των ενηλίκων



Το **μικροβίωμα** είναι μια οικολογική κοινότητα συμβίωσης **συμβιωτικών και παθογόνων** μικροοργανισμών (βακτήρια, αρχαία, πρῶτιστα, μύκητες, ιοί)



- βρίσκονται μέσα και πάνω σε όλους τους πολυκύτταρους οργανισμούς και είναι σημαντικά για:
- την ανοσολογική, ορμονική και μεταβολική ομοιόσταση του ξενιστή τους (σύνθεση βιταμινών K, B₁₂, φυλλικού οξέος)
- τον μεταβολισμό χολικών αλάτων, καταβολισμό φυτικών ινών, βλέννης και λιπαρών οξέων
- τη ρύθμιση φλεγμονωδών αντιδράσεων
- την ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος



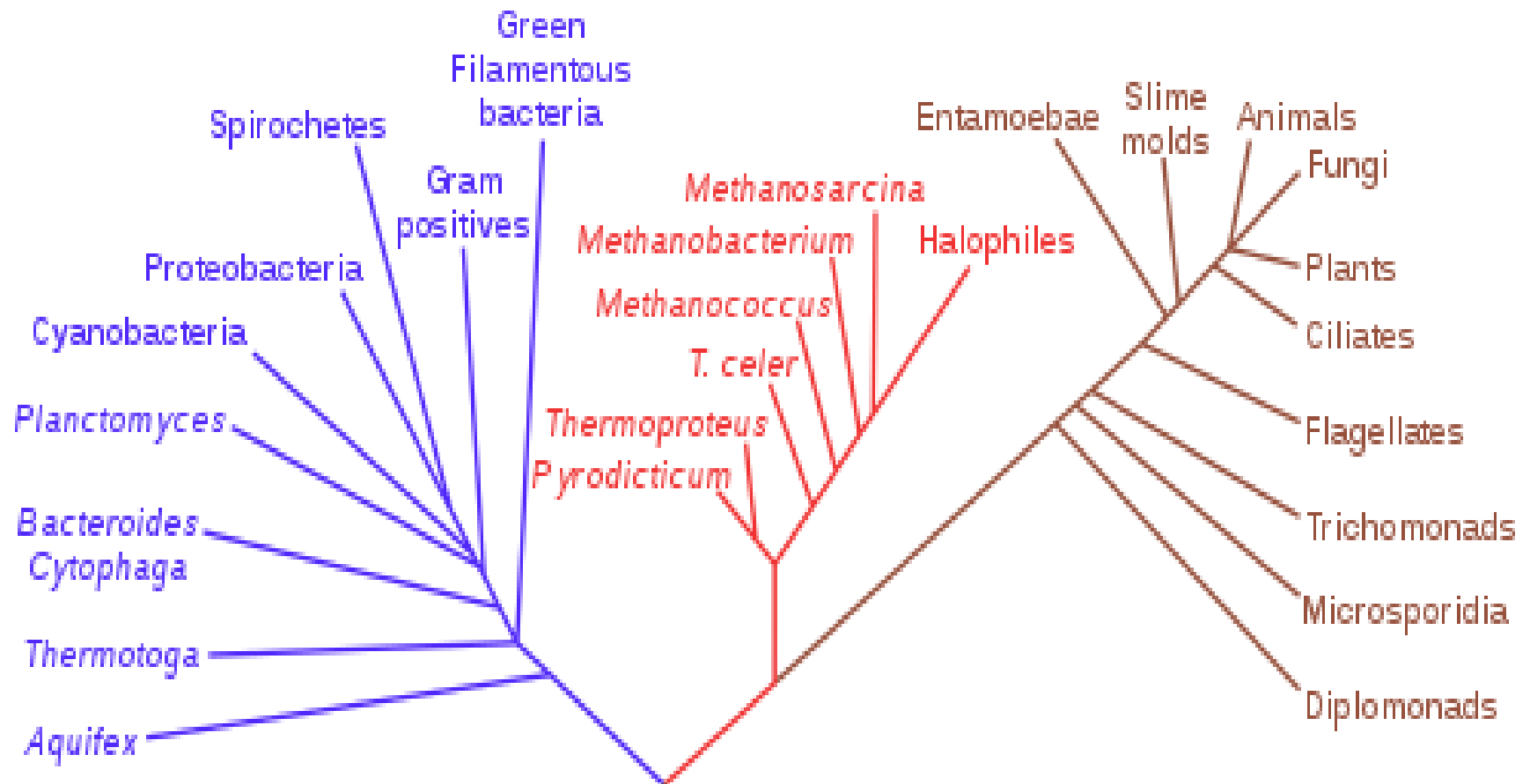
The Long-Term Stability of the Human Gut Microbiota

Jeremiah J. Faith et al **Science** 05 Jul 2013: Vol. 341, Issue 6141

Bacteria

Archaea

Eukaryota



Επικράτεια (Domain): **Bacteria**

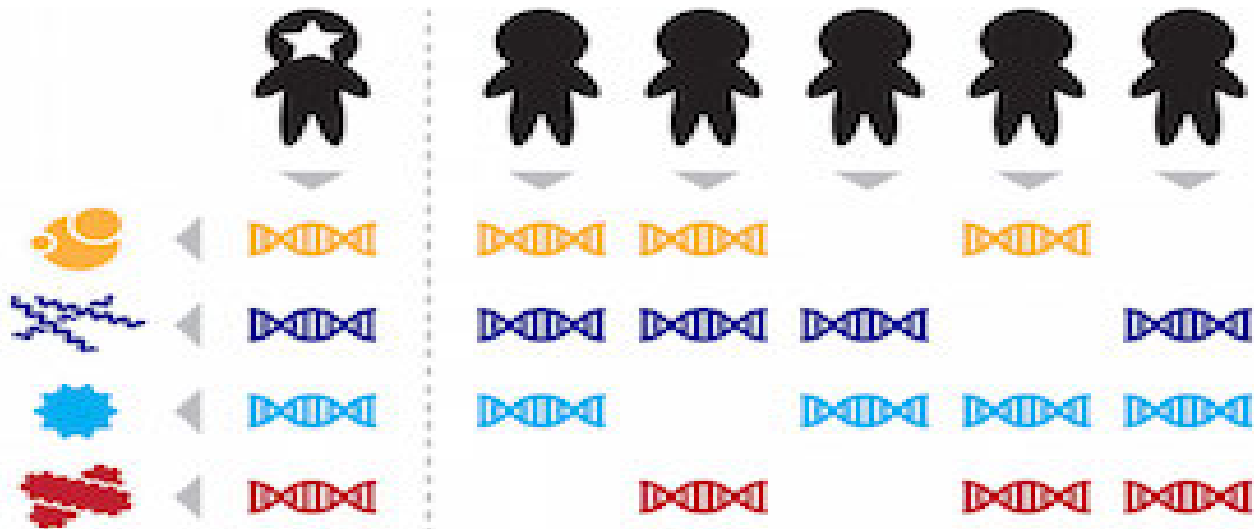
φύλα: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria,
Gemmatimonadetes, Lentisphaerae, Nitrospirae, Planctomycetes, Proteobacteria

Το μικροβίωμα και ο ξενιστής προέκυψαν κατά τη διάρκεια της εξέλιξης ως συνεργιστική μονάδα από επιγενετικά και γενετικά χαρακτηριστικά

Holobiont: συναθροίσεις διαφορετικών ειδών που αποτελούν οικολογικές μονάδες

Hologenome: ολόκληρη η ομάδα γονιδιωμάτων στο holobiont

«μικροβιακό αποτύπωμα»: Κάθε άτομο έχει μια μοναδική χλωρίδα



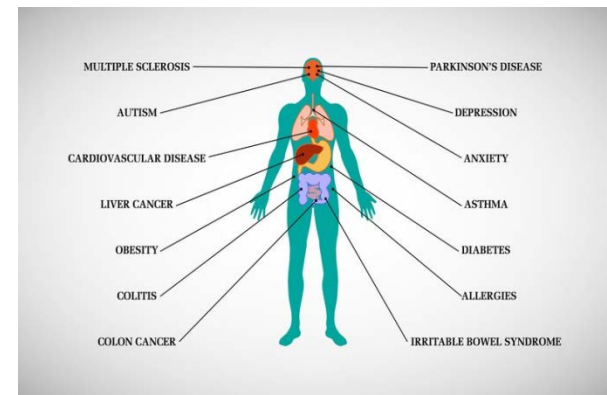
Τα βακτήρια

- συνυπάρχουν μεταξύ τους
- διατηρούν μια ομοιότητα
- και έχουν αναπτύξει τρόπους για να επικοινωνούν μεταξύ τους
- και να διαμορφώνουν δομές (όπως την οδοντική πλάκα στην στοματική κοιλότητα)

Οι μεταβολές των περιβαλλοντικών συνθηκών:

- ✓ αυξάνουν τις πιθανότητες παθογένειας
- ✓ προάγουν την εμφάνιση ασθενειών

(εμπλέκονται στο 15,4% των ανθρώπινων κακοηθειών)
και άλλων νοσημάτων



Υπάρχουν δύο τύποι βακτηρίων

- αερόβια (εξαρτώμενα από οξυγόνο)
 - αναερόβια (ανεξάρτητα από οξυγόνο)
- τα οποία μαζί

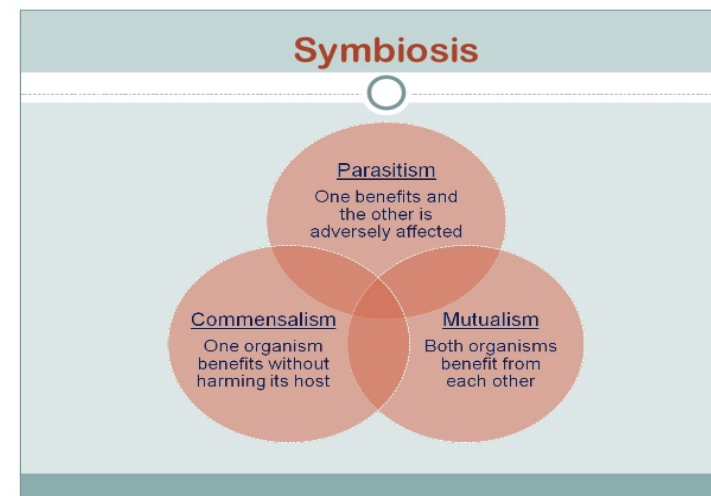
- ✓ σχηματίζουν πολλαπλών ειδών κοινότητες (βιομεμβράνες) και
- ✓ αντιστέκονται στις αλλαγές στο περιβάλλον τους

Συμβιωτικός τρόπος των μικροβίων (συσσωμάτωση):

τα αερόβια αλληλεπιδρούν με το οξυγόνο και δημιουργούν μια εντοπισμένη θέση

για να αναπτυχθούν τα αναερόβια

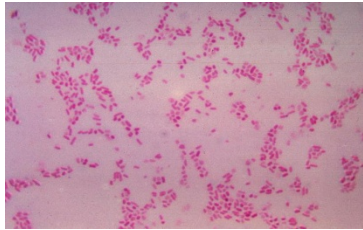
Δηλαδή και οι δύο τύποι μικροβίων είναι απαραίτητοι για τη διατήρηση της **ισορροπίας** του μικροβιακού οικοσυστήματος



Αλληλεπιδράσεις των συμβιωτικών μικροβίων:

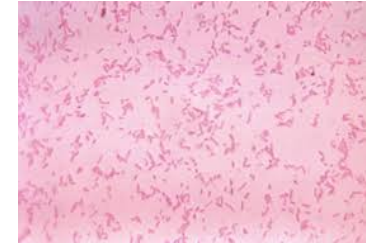
- στο **έντερο**: **αρνητική** συσχέτιση μεταξύ

Bacteroides



και

Prevotellaceae

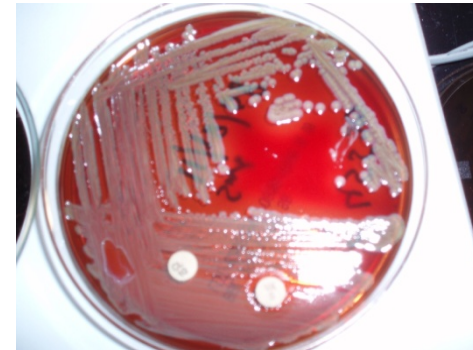
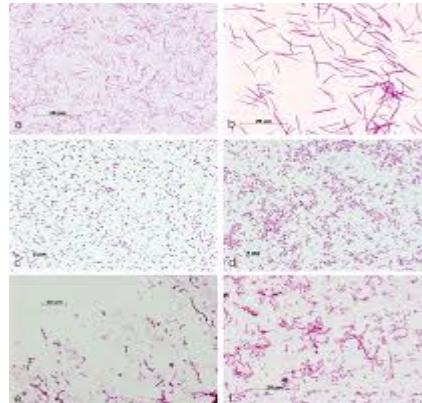


στον **σίελο**: **Θετική** συσχέτιση μεταξύ

Aggregatibacter

και

Flavobacteriaceae

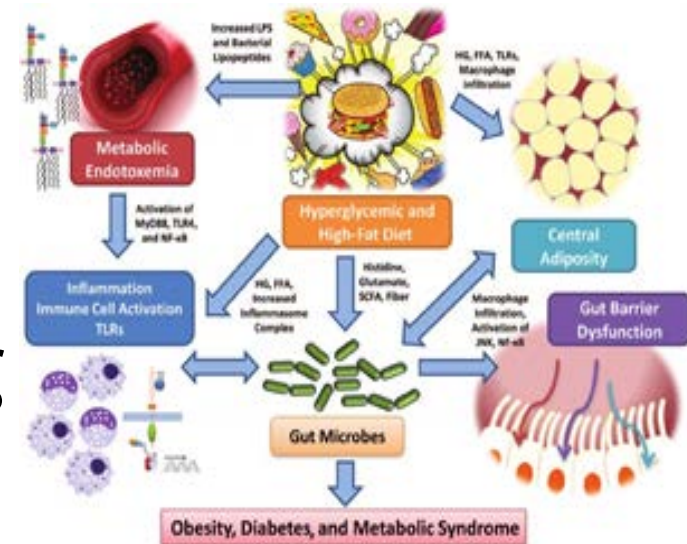


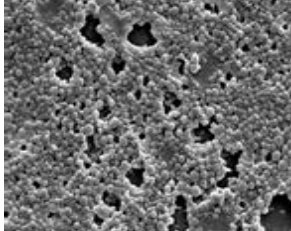
FAUST K, SATHIRAPONGSASUTI JF, IZARD J, SEGATA N, GEVERS D, RAES J ET AL
Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. PLoS Comput Biol 2012

Μικροβίωμα είναι:

- ΕΪΤΕ ΟΙ **ΪΔΙΟΙ ΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΪ**
 - ΕΪΤΕ **ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΑ** ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΙΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΘΈΣΗ
- Η ΚΑΤΑΝΌΗΣΗ ΤΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΉΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΌΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΜΠΟΡΕΪ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΕΨΕΙ ΩΣ:
- 

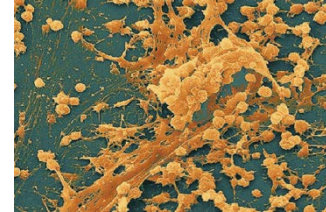
- διαγνωστικό εργαλείο
- και ως θεραπευτικός στόχος



- ❖ το μικροβίωμα περιέχει περισσότερα από **1.000 είδη βακτηρίων**
 - ❖ **100 φορές περισσότερα γονίδια** από όσα βρίσκονται στο ανθρώπινο γονιδίωμα
 - ❖ όμως μόνο το 20–40% των μικροβίων του ανθρώπινου σώματος μπορούν να καλλιεργηθούν
 - ❖ Γι αυτό χρησιμοποιούνται
- 
- ❖ **μη γονιδιωματικές τεχνικές (nongenomic techniques)**
 - ❖ **και τεχνικές υψηλής αλληλούχισης (High throughput sequencing technologies HTS)**

Από τα 400–500 διαφορετικά είδη μικροβίων που αποτελούν την χλωρίδα του εντερικού μικροβιώματος

μόνο το **30%** μπορεί να καλλιεργηθεί με τις συνήθεις μικροβιολογικές τεχνικές



Για να διευκολυνθεί ο εμπλουτισμός των πιο δύσκολα καλλιεργήσιμων μικροοργανισμών χρησιμοποιούνται μέθοδοι για την εξάλειψη των «εύκολα καλλιεργήσιμων ή πιο άφθονων πληθυσμών

Από 3 δείγματα κοπράνων απομονώθηκαν

> 32.000 διαφορετικές αποικίες βακτηρίων με συνδιασμό τεχνικών:

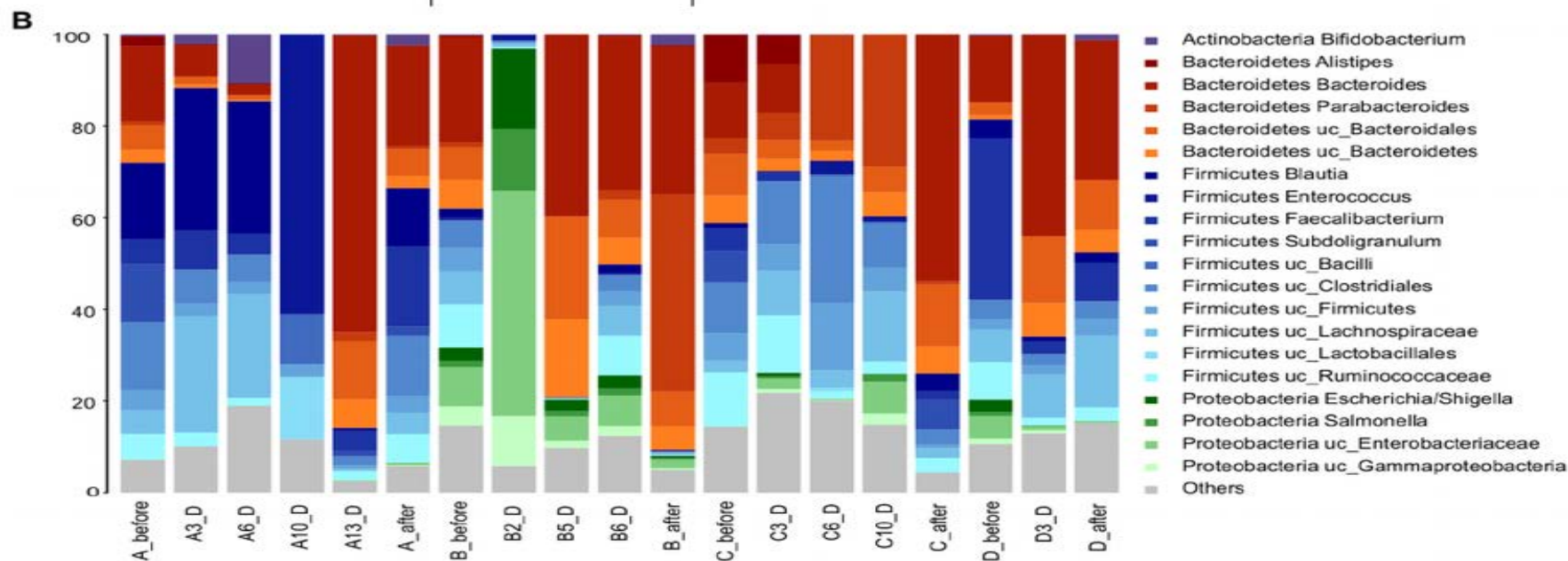
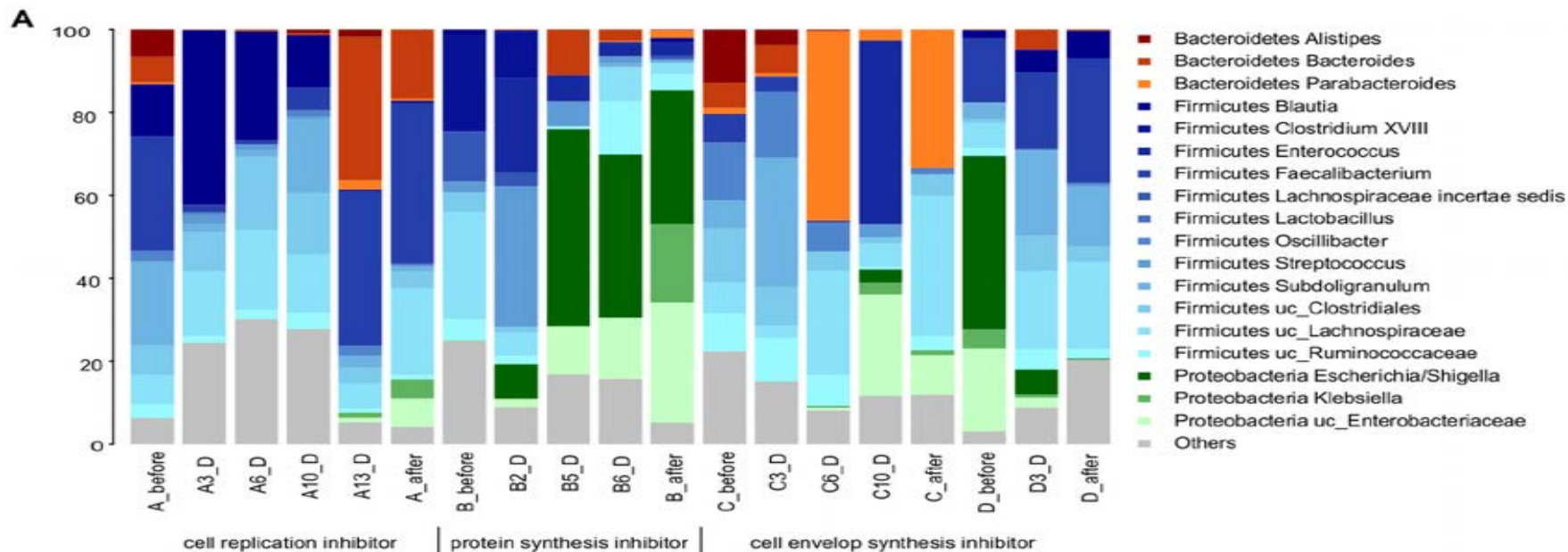
diverse filtration, αντιβιοτικά, κοκτέιλ φάγων, τεχνική αποτύπωσης (fingerprinting), τεχνικές υβριδοποίησης ανιχνευτή (probe hybridization techniques), FISH, DNA microarrays τεχνική μικροσυστοιχιών DNA

Microbial culturomics (Lagier et al 2012) : σειρά νέων τεχνικών καλλιέργειας που προσδιορίζει προηγουμένως ακαλλιέργητους μικροοργανισμούς

- ***Genomics***: γονιδιωματικές αναλύσεις (αλληλούχιση του DNA)
- ***Metagenomics***: σε ολόκληρες μικροβιακές κοινότητες (μεταγονιδιωματική)
- σε συνδυασμό με ***σπεκτρομετρία μάζας*** (matrix-assisted laser desorption/ionization–time of flight mass spectrometry) **MALDI-TOF**

- ❖ **Μεταγονιδιωματική (metagenomics):** προσδιορίζει μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών με τεχνικές **αλληλούχισης επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing NGS):** προσδιορίζοντας τις αλληλουχίες DNA με υψηλή απόδοση αλλά και με χαμηλό κόστος
- ❖ Ανάλυση της σύστασης του μικροβιώματος με τεχνολογίες αλληλούχισης υψηλής απόδοσης **HTS**
- ❖ επιτρέπει την στοχευμένη αλληλούχιση συγκεκριμένων γονιδίων όπως του **16S rRNA**
- ❖ με σκοπό την παραγωγή του **προφίλ της ποικιλομορφίας (profile of diversity)** ενός δείγματος

- ❖ Η τεχνική της **μαζικής αλληλούχισης μεταγονιδιώματος**
Shotgun metagenomic sequencing
- ❖ μαζί με την τεχνική ***16S rRNASeq***
είναι ταχύτερες και το κόστος τους συνεχώς μειώνεται
- ✓ 454 Pyrosequencing® (Roche Diagnostics GMBH Ltd, Mannheim Germany)
- ✓ Illumina MiSeq® και HiSeq® (Illumina San Diego, CA, USA)
- ✓ SOLiD4®
- ✓ Heliscope® (Helicos Biosciences).
- ✓ σύστημα Applied Biosystems, Foster City, CA, USA
- ✓ Ion torrent® και Ion Proton® (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)
- ✓ σύστημα SMRT (Pacific Biosystems, Menlo Park, CA, USA)
- ✓ τεχνολογία νανοπόρων (βρίσκονται σε εξέλιξη)

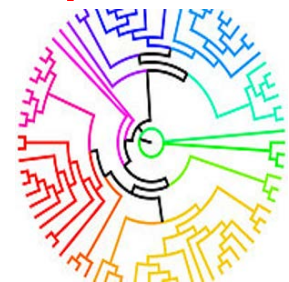


Παράλληλα, εκτός από

- την **γενετική ποικιλότητα** μιας μικροχλωρίδας, αποκαλύπτεται και
- το σύνολο των **γονιδίων** των μικροβίων που υπάρχουν

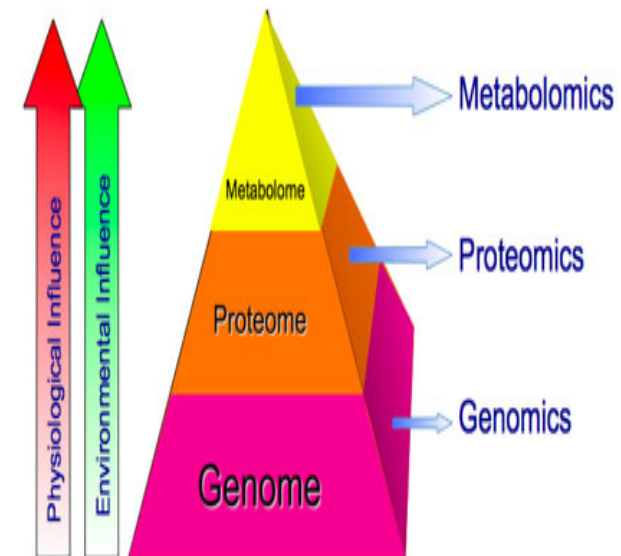
και άρα μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα και για τις λειτουργίες της μικροχλωρίδας

μελετώντας και το **μεταγράφημα μεγάλων μικροβιακών κοινοτήτων** (metatranscriptomics)

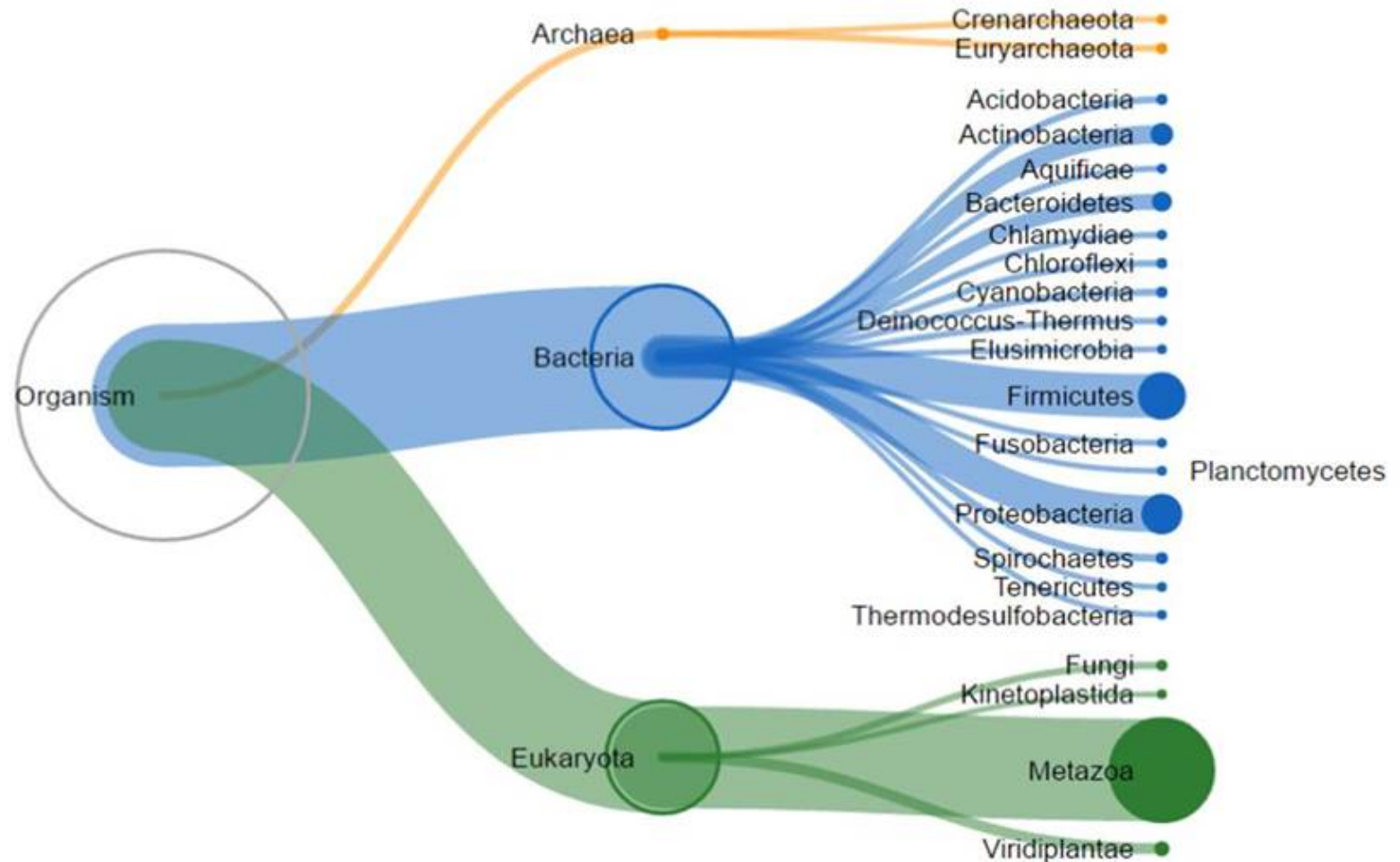


Δηλαδή για τον προσδιορισμό περαιτέρω μικροβιακής δραστηριότητας είναι απαραίτητο να αναλύσουμε:

- ❖ **Metatranscriptomics:** αλληλουχία του γονιδίου **16S rRNA**, μεταγράψωμα μεγάλων μικροβιακών κοινοτήτων
- ❖ **Metaproteomics :** προϊόντα πρωτεΐνης (πρωτεομική ανάλυση)
- ❖ **Metabolomics:** μεταβολικό προφίλ (μεταβολομική)
και με συνδιασμό **NMR και MS πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (nuclear magnetic resonance)**
καθίσταται δυνατή η ανάλυση των χιλιάδων μεταβολιτών ταυτόχρονα

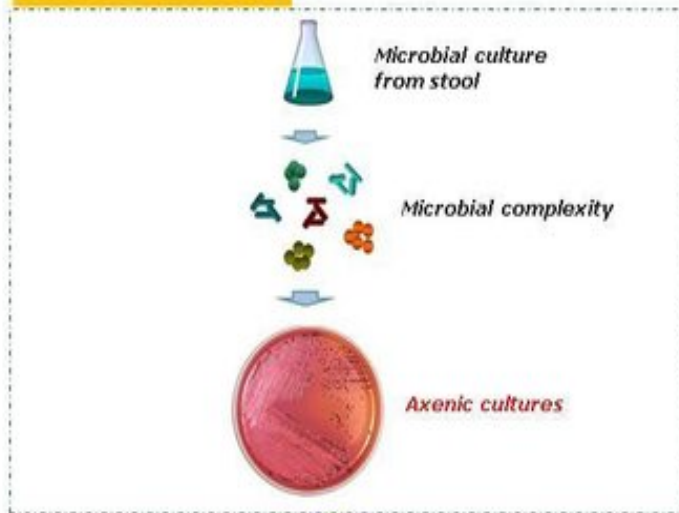


Metaproteomics of fecal samples: Host and Microbiome

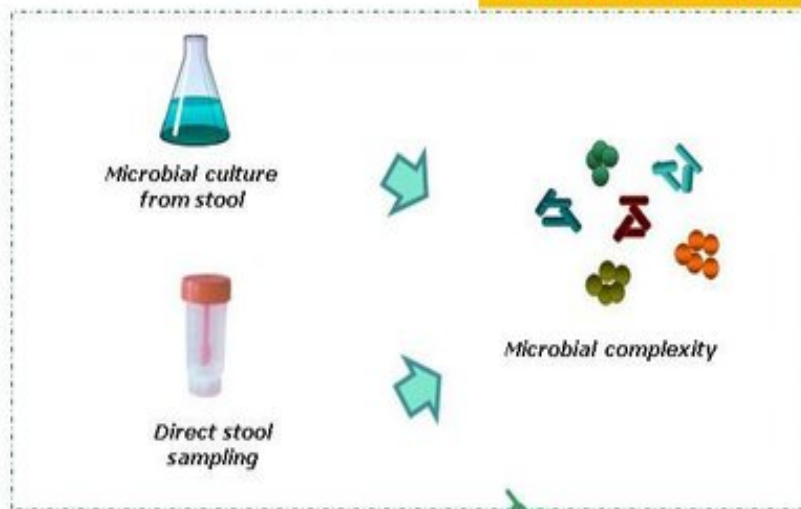


PRE-ANALYTICAL STEPS

PROTEOMICS



METAPROTEOMICS



ANALYTICAL STEPS



Proteomics:
MALDI TOF MS-Biotyper

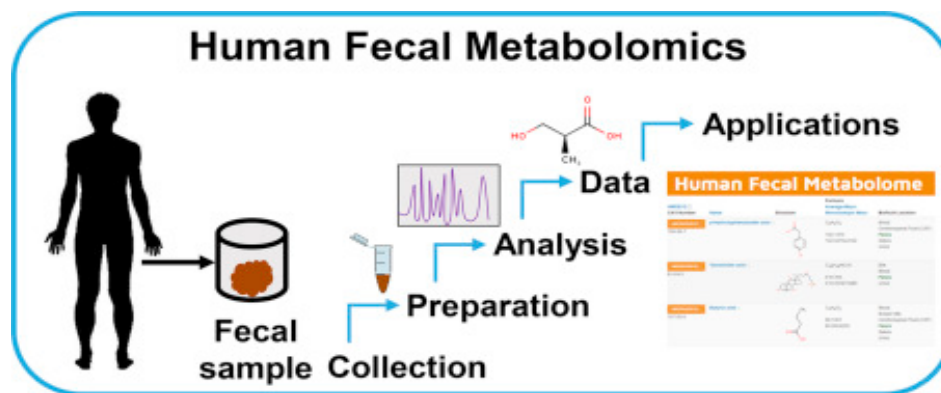
Metaproteomics:
Shot gun nLC-MS/MS

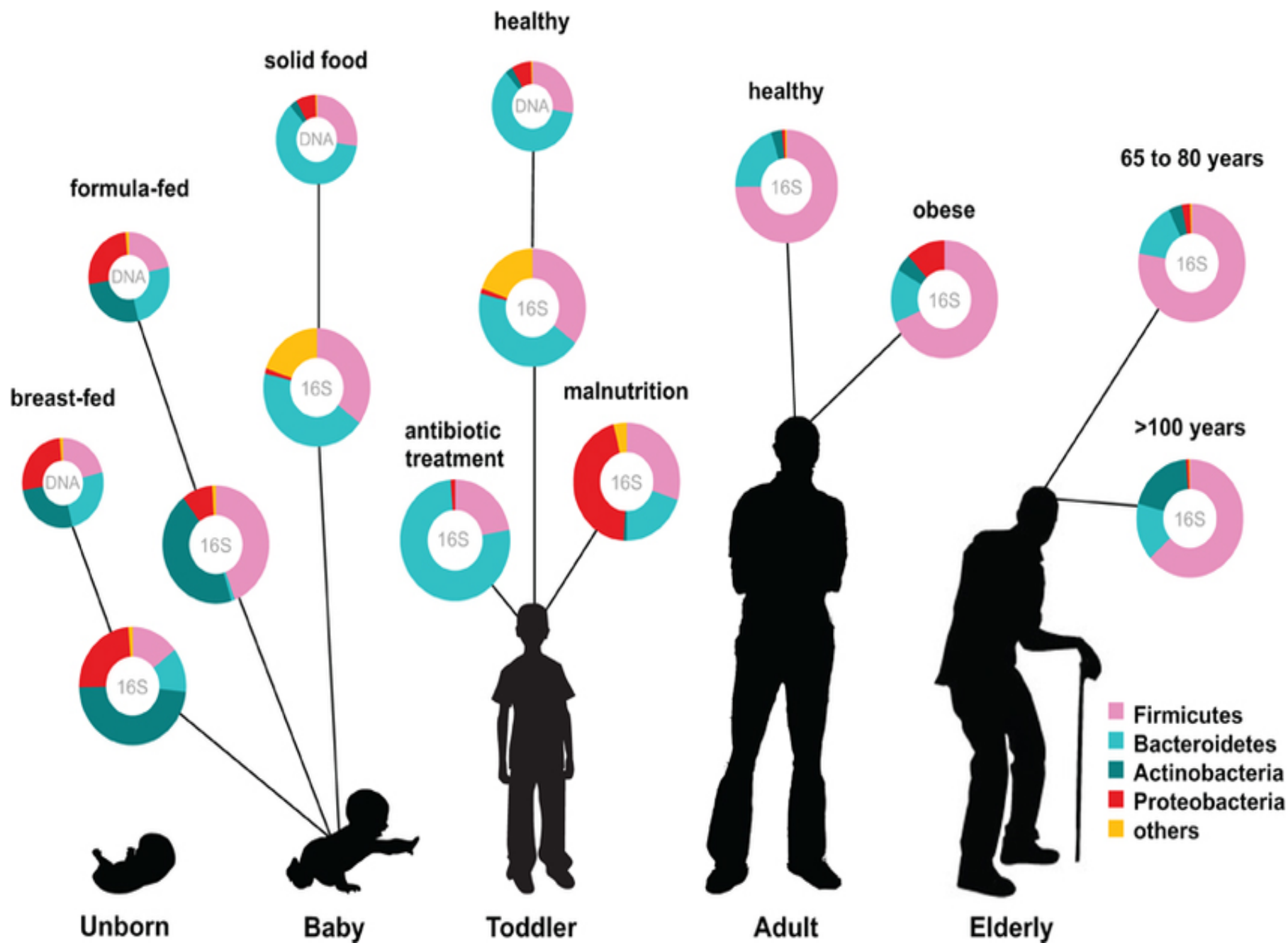
Στο **εντερικό** μικροβίωμα κυριαρχούν περίπου **400–500** διάφορα γένη μικροβίων

- που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους
- αλλά και με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή
- συμβάλλοντας στην ομοιόσταση του οργανισμού

Το εντερικό μικροβίωμα διαφέρει

- ❖ μεταξύ ατόμων του ίδιου φύλου
- ❖ μεταξύ των φύλων
- ❖ καθώς και μεταξύ ατόμων διαφόρων ηλικιών





εντερική χλωρίδα: ***Bacteroidetes* (23%), *Firmicutes* (64%), *Actinobacteria* (3%), *Proteobacteria* (8%)**

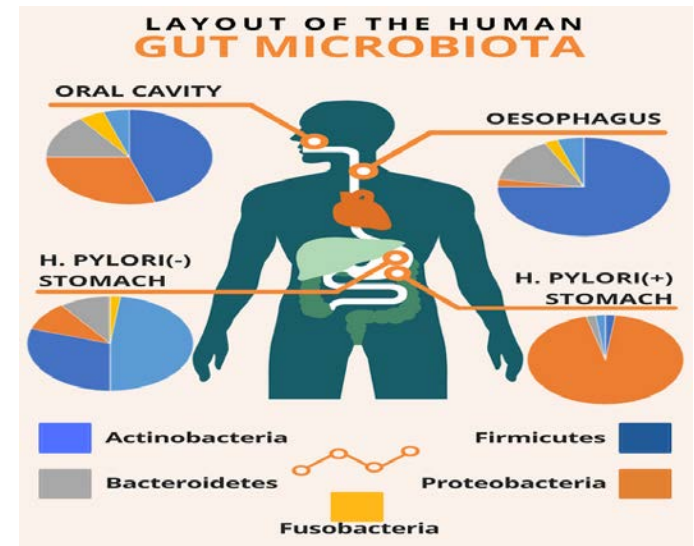
στόμαχος: 10^3 – 10^4 βακτήρια (ανά γραμμάριο ιστού)

δωδεκαδάκτυλο: 10^5 – 10^6

τελικός ειλεός: 10^8 – 10^9

παχύ έντερο: 10^{12}

(πυκνότερο και περισσότερο
πολυποίκιλο)



λεπτό έντερο: ***Firmicutes, Actinobacteria***

κόλον: ***Firmicutes, Bacteroidetes***

Diversity of the human intestinal microbial flora. Eckburg et al Science 2005, 308:1635–1638

Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ Guinane C. et al Therap Adv Gastroenterol 2013 Jul; 6(4): 295–308

- **φύλο *Firmicutes***: μορφολογία κόκκου ή βακίλλου, παράγουν ενδοσπόρια, τα περισσότερα είναι θετικά κατά Gram

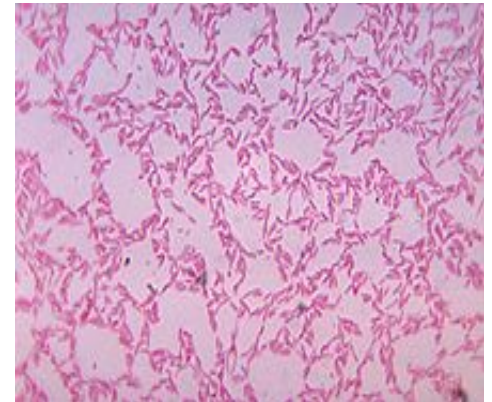
Τάξεις:

1. ***Clostridia*** (αναερόβια)
2. ***Bacilli*** (υποχρεωτικά ή προαιρετικά αερόβια)
3. ***Mollicutes*** (παράσιτα)

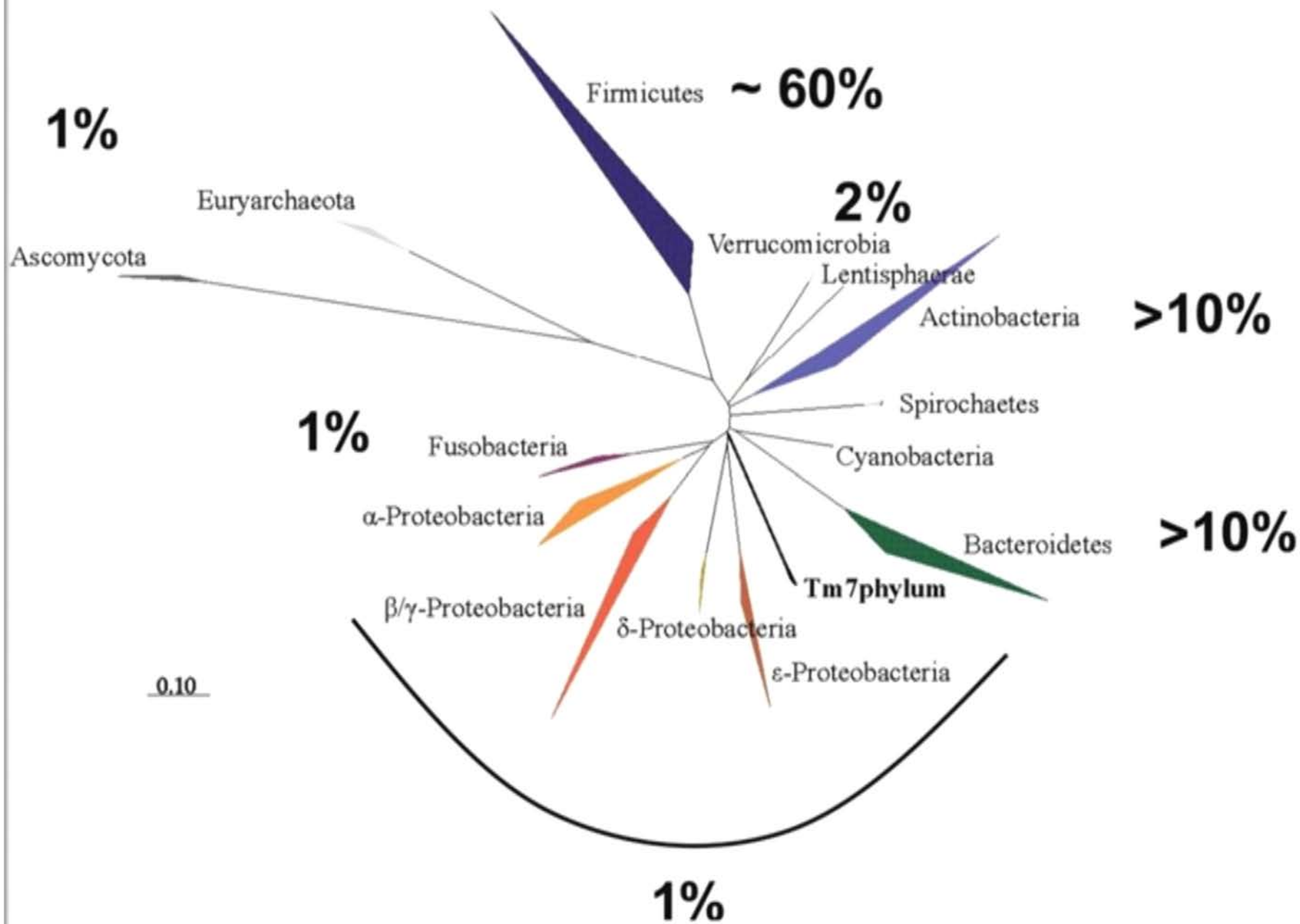


- **φύλο *Bacteroidetes***: αρνητικά κατά Gram βακτηριδία μη σπορογόνα

γένη: ***Bacteroides***, ***Porphyromonas***



Εντερική χλωρίδα



Αλληλούχηση του γονιδιώματος των μικροβίων του **εντέρου**

- ✓ έχει αποκαλύψει την πολυπλοκότητα
με χιλιάδες διαφορετικούς φυλότυπους
οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με τον ξενιστή
- ✓ προστατεύοντάς τον από λοιμώξεις
- ✓ και παρέχουν βασικές λειτουργίες για το μεταβολισμό των τροφών
- ❖ Μικρότεροι πληθυσμοί ανήκουν στα *Proteobacteria*,
Actinobacteria, *Verrucomicrobiota*, *Fusobacteria*
- ❖ Τα πιο σταθερά είναι *Bacteroides* και *Ακτινοβακτηρίδια*

Κάθε άτομο έχει την **δική του εντερική** μικροχλωρίδα που μπορεί να είναι χρήσιμη στην εφαρμογή της **εξατομικευμένης Ιατρικής**

Οι μεταβολές στη σύνθεσή της συσχετίζονται με: φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, ορθοκολικό καρκίνο, αλλεργίες, παχυσαρκία

Τα περισσότερα στελέχη στο έντερο ενός ατόμου είναι ένοικοι για δεκαετίες

Διατροφή υψηλή σε λιπαρά οδηγεί σε:

- μείωση των **Bacteroidetes** και
- αύξηση των **Firmicutes**
- αυξάνοντας την ικανότητα ενεργειακής συγκομιδής και αποθήκευσης του εντέρου

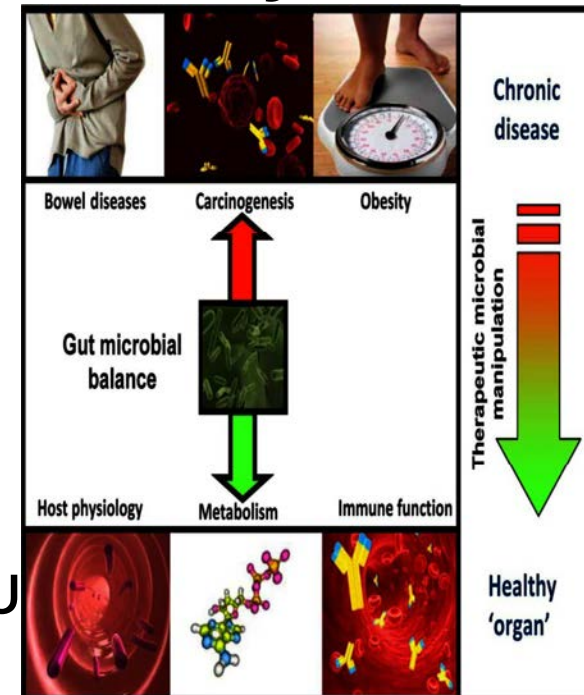


Η **διαταραχή** της ισορροπίας της μικροχλωρίδας του εντέρου (**δυσβίωση**)

λόγω χρήσης αντιβιοτικών, κατάχρησης αλκοόλ, φλεγμονής, μεταβολικής διαταραχής

είναι σημαντική σε παθολογικές καταστάσεις:

- παχυσαρκία
 - υποσιτισμός
- συστηματικές ασθένειες:
- σακχαρώδης διαβήτης
 - φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου



Σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου
(*ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn*)

❖ αυξημένη αναλογία:

Bacteroidetes, Firmicutes

Ruminococcus, Dorea

Clostridium, Gammaproteobacteria

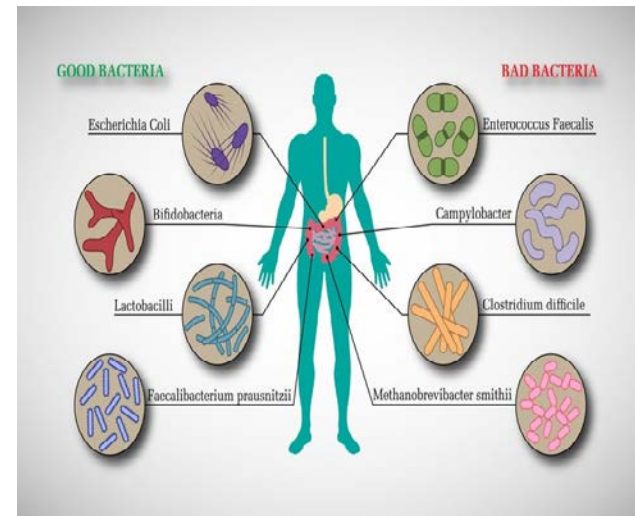
Haemophilus influenzae

❖ και μείωση:

Bifidobacterium

Faecalibacterium

Bacteroides



➤ Σε CRC colorectal cancer

αυξημένη αναλογία: *Fusobacterium spp., E. coli*

Το **μεταβολικό σύνδρομο και η κύηση** μιμούνται μηχανισμούς προσαρμογής οι οποίοι στοχεύουν:

- στην αυξημένη πρόσληψη και αποθήκευση ενέργειας
- εναπόθεση λίπους
- αντίσταση στην ινσουλίνη
- αύξηση μικροβιακού φορτίου
- μεταβολή στην αναλογία **Firmicutes / Bacteroidetes**



Κατά το τρίτο τρίμηνο της **κύησης**

- αυξάνονται **Proteobacteria , Actinobacteria**
- μειώνεται **Faecalibacterium** (παράγει βουτυρικό με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες)

Στην **στοματική κοιλότητα** τα βακτήρια συνυπάρχουν μεταξύ τους,

τόσο τα παθογόνα όσο και οι ένοικοι της φυσιολογικής χλωρίδας

- συμβάλλοντας στην διατήρηση της ομοιόστασης
- και αναπτύσσουν μέσα για να επικοινωνούν μεταξύ τους
- και να διαμορφώνουν την οδοντική πλάκα

Οι μεταβολές των περιβαλλοντικών συνθηκών είναι γνωστό ότι αυξάνουν τις πιθανότητες παθογένειας και προάγουν τις ασθένειες του στόματος

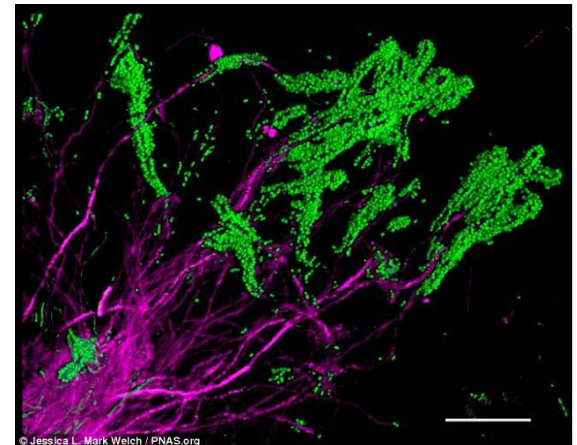


Η **στοματική κοιλότητα** περιέχει υψηλό αριθμό βακτηρίων (10^{12} ανά γραμμάριο ιστού)

Η αναλογία των μικροοργανισμών

και το είδος της στοματικής μικροχλωρίδας συνδέεται με:

- περιοδοντικά νοσήματα
- καρκίνο οισοφάγου (αδενοκαρκίνωμα και squamous cell carcinoma)
- στοματικό πλακώδες καρκίνωμα (OSCC)



Παθογόνα που εμπλέκονται στις περιοδοντικές ασθένειες περιλαμβάνουν το **κόκκινο σύμπλεγμα (red complex)**

Porphyromonas gingivalis

Tannerella forsythensis

Treponema denticola

και

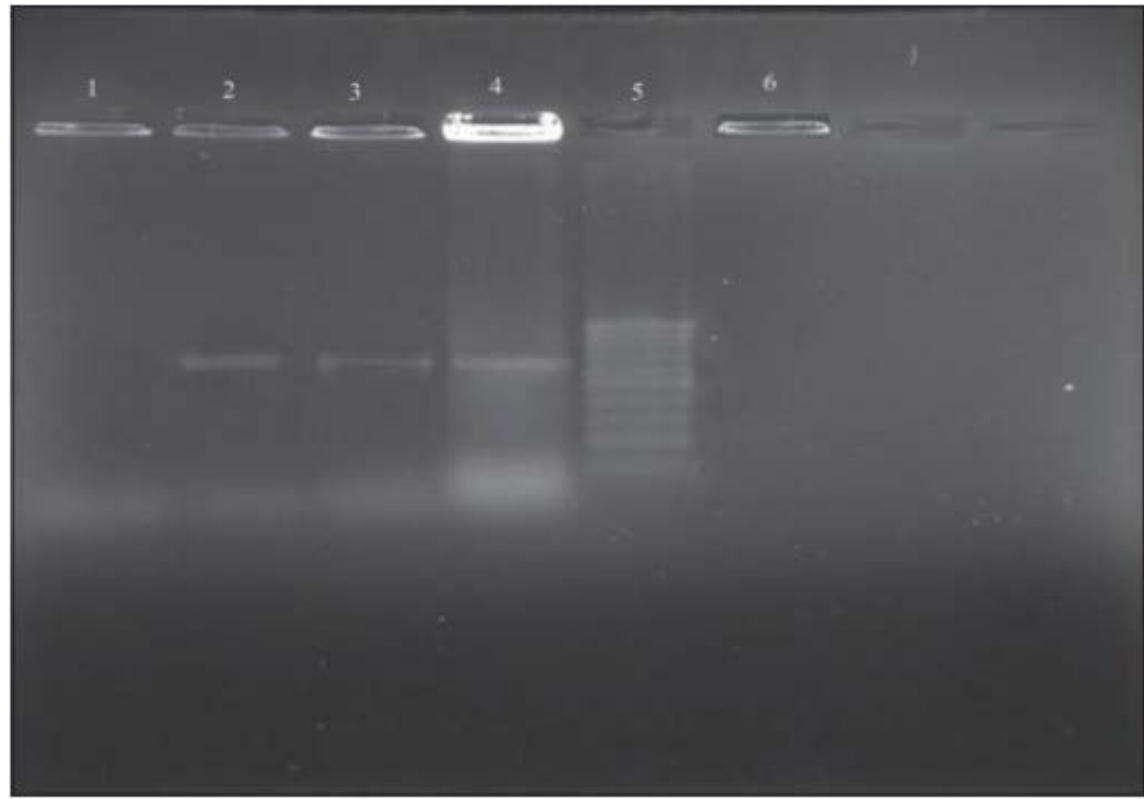
Fusobacterium nucleatum , *Prevotella intermedia*, *Treponema socranskii*, *Dialister*, *Peptostreptococcus*, *Filifactor*, *Peptococcus*, *Catonella*, *Parvimonas*

Tannerella forsythensis (*Bacteroides forsythus*): αρνητικό κατά Gram, αυστηρά αναερόβιο βακτήριο που απαντάται συχνά σε περιοδοντικούς θύλακες



Πολλά λοιμογόνα γονίδια της *T. forsythia* μπορεί να εκφράζονται μόνον όταν ο μικροοργανισμός έλθει σε επαφή

- ή με άλλα μικρόβια (*Fusobacterium nucleatum*, *T. denticola*, *P. gingivalis*)
- ή με τον ξενιστή



❖ ***T. forsythia*** detected using PCR technique at 641bp

❖ No amplification is seen in lane 1

❖ **DNA bands in lane 2 and 3**

❖ **positive control (lane 4)**

purified genomic DNA from *T. forsythia* ATCC43037)

❖ negative control (lane 6) (distilled water)

❖ a DNA ladder containing DNA fragments of defined length (100bp) for sizing the bands in the experimental PCR (lane 5)

T. forsythia* και *F. nucleatum σχηματίζουν
συνεργιστικές βιομεμβράνες και συνδέονται στενά
επάνω στην ανθρώπινη οδοντική πλάκα

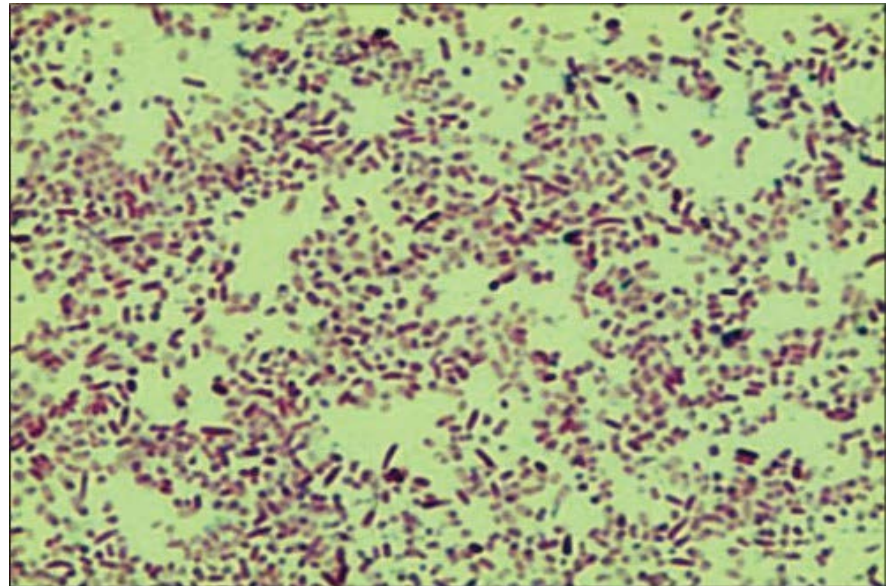
Σε νοσήματα όπως ο **Σακχαρώδης διαβήτης**
υπάρχει ήδη ένα φλεγμονώδες περιβάλλον στα
κύτταρα

και είναι ευκολότερο για την ***T. forsythia*** να
αποκτήσει πρόσβαση στους θύλακες

και να προωθήσει την **περιοδοντική νόσο**
λόγω του υπεργλυκαιμικού περιβάλλοντος στο
οποίο εκτίθενται τα κύτταρα

Εκτός από τον σακχαρώδη διαβήτη

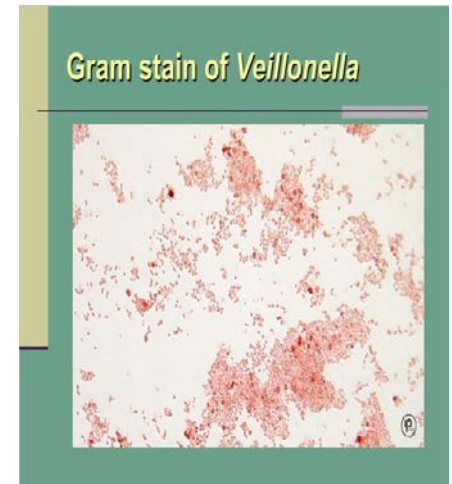
- έχει παρατηρηθεί αυξημένη ποσότητα
- ***T. forsythia*** και σε **παχύσαρκες γυναίκες**
- Η μελέτη των λοιμογόνων γονιδίων *T. forsythia* θα μπορούσε να έχει σημαντικό ρόλο
- στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών



- Η ***Veillonella*** (που υπάρχει στην στοματική κοιλότητα)

συσχετίζεται με **υγιή** κατάσταση
διότι **μειώνεται** σημαντικά:

- στις κακοήθεις βλάβες
- και στο 73% των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του στόματος μετά από τη θεραπεία



Σε καρκινικές βλάβες της στοματικής κοιλότητας **40** είδη ήταν άφθονα και κυρίως:

- ***Porphyromonas endodontalis, Filifactor alocis***
- ***Dialister pneumosintes, Tannerella forsythia***
Porphyromonas gingivalis

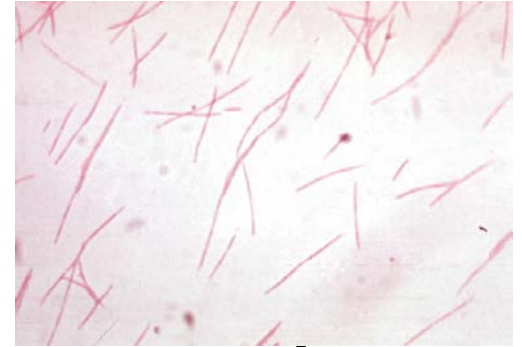
Αλλά και τα είδη:

- ***Fusobacterium, Peptostreptococcus,***
- ***Peptococcus, Catonella και Parvimonas***

συνδέονται με:

περιοδοντικά νοσήματα, καρκίνο οισοφάγου (αδενοκαρκίνωμα και squamous cell carcinoma)

Το μεγαλύτερο δυναμικό συσχέτισης με τον **καρκίνο του στόματος** έχουν:



- ***Porphyromonas gingivalis***
- ***Fusobacterium nucleatum***
- που εμπλέκονται επίσης στον **καρκίνο του παγκρέατος και παχέος εντέρου**
- και μπορούν να χρησιμεύσουν στην διάγνωση, θεραπεία αλλά και σε μακροπρόθεσμες παρεμβάσεις στην υγεία

Παχυσαρκία

❖ αύξηση:

Firmicutes, Bacteroidetes

ακτινοβακτηρίων

Bacteroides

Prevotellaceae

❖ μείωση:

βακτηριακής ποικιλότητας

leptum

(Ruminococcus flavefaciens)

Bifidobacterium

Σακχαρώδης διαβήτης:

- διαταραχή ισορροπίας μεταξύ ευεργετικών και παθογόνων βακτηριδίων
- ❖ αυξημένη αναλογία: *Clostridium spp.*, *E. coli*, *Eggerthella lenta*, *Muciniphilia akkermansia* , *Bacteroides spp.*
- ❖ μείωση: οργανισμοί που παράγουν **βουτυρικό** *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Firmicutes*, κλωστηρίδια, *bifidobacteria*

Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο:

- Η ποικιλία των ευεργετικών βακτηρίων μειώνεται

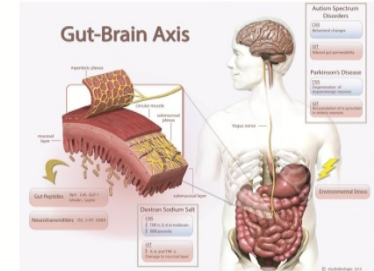
Ο άξονας **μικροβίων-εντέρου-εγκεφάλου** είναι μια αμφίδρομη ομοιοστατική οδός επικοινωνίας

❖ μεταξύ τους κατευθείαν

❖ μέσω υποδοχέων του ΚΝΣ

❖ ή μέσω επιγενετικών μηχανισμών διαφόρων μεταβολιτών όπως: SCFA, GABA, β-υδροξυβουτυρικού (ακετυλίωση ιστόνης, μεθυλίωση του DNA) που επηρεάζουν την γονιδιακή έκφραση υποδοχέων και μεσολαβητών (SLC6A4, BDNF, GABA, GPRs)

• οι οποίοι συμμετέχουν και στις καταθλιπτικές διαταραχές



Τα είδη *Coprococcus* και *Dialister* απουσιάζουν από τα κόπρανα των καταθλιπτικών ατόμων

Έτσι, οι αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος (μέσω της διατροφής και άλλων παραγόντων)

επιδρούν στην συναισθηματική κατάσταση και στην κατάθλιψη

Δηλαδή η **διατροφή** επιδρά στην **μικροβιακή σύνθεση του εντέρου**

❖ **στο μεταβολικό μικροβιακό προφίλ**

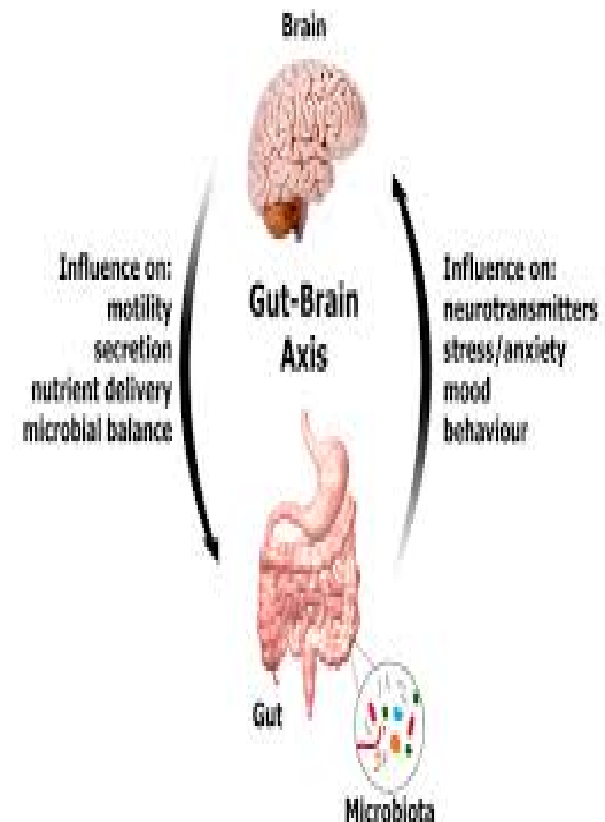
❖ **στην συναισθηματική κατάσταση και στην κατάθλιψη**

Gut microbiome and depression: what we know

and what we need to know Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG,

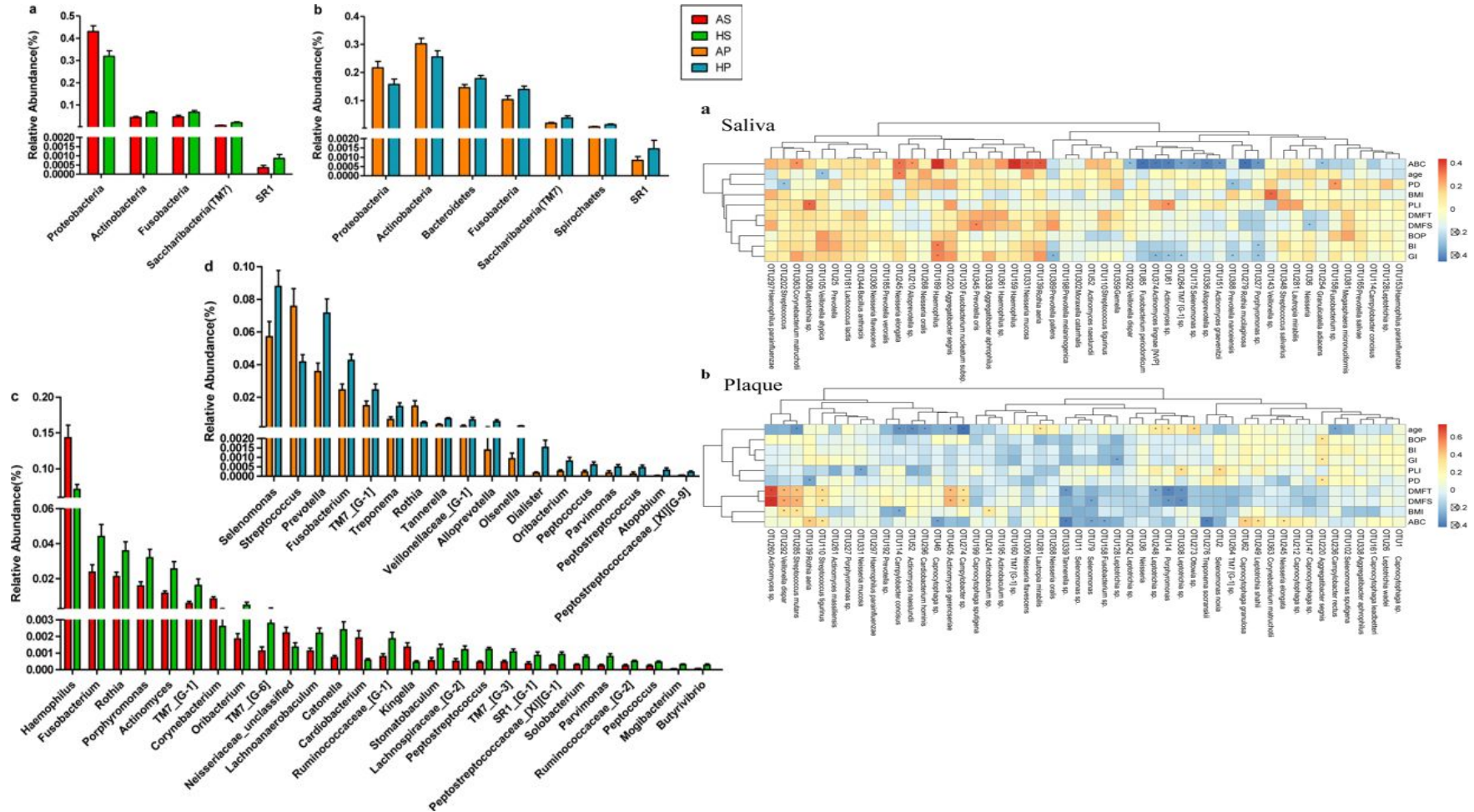
Sharpley CF Rev Neurosci. 2018 Aug 28;29(6):629-643

doi: 10.1515/revneuro-2017-0072



Alterations of oral microbiota distinguish **children with autism** spectrum disorders from healthy controls

Yanan Qiao et al Scientific Reports **volume 8**, Article number: 1597 (2018)



Σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με σήψη η χορήγηση συμβιωτικών μικροοργανισμών (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*) επιδρά στο μικροβίωμα του εντέρου και μειώνονται οι επιπλοκές (εντερίτιδα και VAP)

Εντός 3 ημερών μετά την εισαγωγή χορηγήθηκαν συμβιωτικά (ομάδα Synbiotics)

- ❖ αρχικές επιπλοκές εντός 4 εβδομάδων από την εισαγωγή: εντερίτιδα, πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (VAP) και βακτηραιμία
- ❖ δευτερογενείς: θνησιμότητα εντός 4 εβδομάδων, εντερικές διαταραχές (οξεία έναρξη συνεχών υδαρών κοπράνων >12 ώρες), διαταραχή συγκέντρωσης οργανικών οξέων

- ▶ Η επίπτωση της εντερίτιδας ήταν σημαντικά **χαμηλότερη** στην ομάδα που έλαβε συμβιωτικά σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν (ομάδα No-Synbiotics) (6,3% έναντι 27,0%, $p < 0,05$)
- ▶ όπως και η συχνότητα εμφάνισης της VAP (14,3% έναντι 48,6%, $p < 0,05$)
- ▶ Ανάλυση των βακτηρίων των κοπράνων: ο αριθμός των ***Bifidobacterium*** και ***Lactobacillus*** στην ομάδα συμβιωτικών ήταν σημαντικά **υψηλότερος** από αυτόν της ομάδας No-Synbiotics

- ▶ *Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Shimizu et al. Critical Care (2018) 22:239*
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2167-x>

Συμπερασματικά

- Το μικροβίωμα συμμετέχει στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αρκετών νοσημάτων
- Οι διαφορές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος ασθενών και υγιών πρέπει να μεταφραστούν κλινικά και να διερευνηθούν περαιτέρω

Fun fact: Your gut microbiota (combination of good and bad bacteria) is different and unique in every single person, just like your fingerprints! By making healthy changes to your diet you are altering this bacterial fingerprint.



This is the amount of bacteria that can rest on the hand of an 8-year boy. After her son was playing outside, Tasha Sturm put his hand print inside a large petri dish, incubated it for two days, and ended up with a colorful germ garden.



MIKROBIA!!!!!!



THANK
YOU!