



Μεταβολές μικροβιώματος και παθήσεις πεπτικού

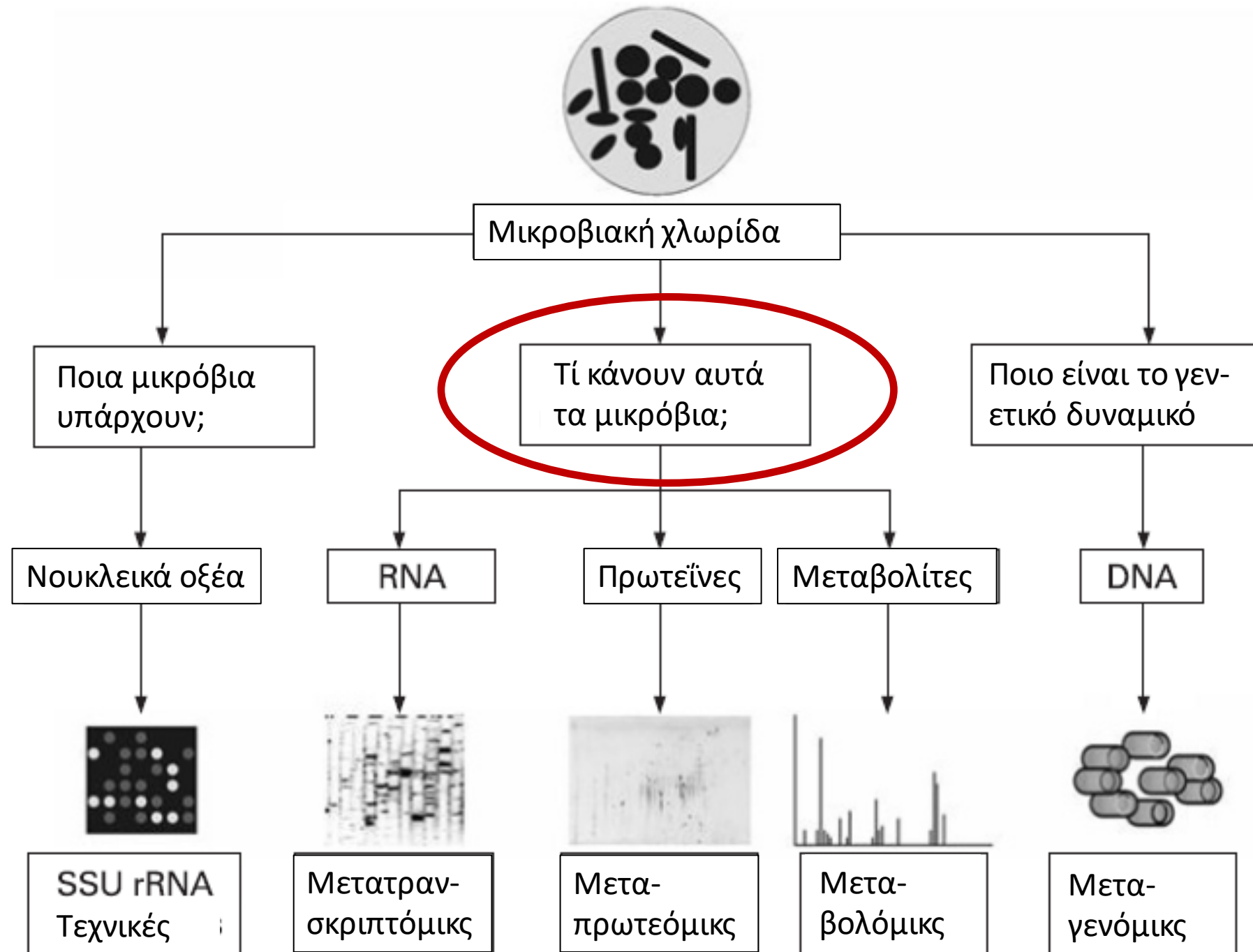
Κωνσταντίνος Τριανταφύλλου

Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

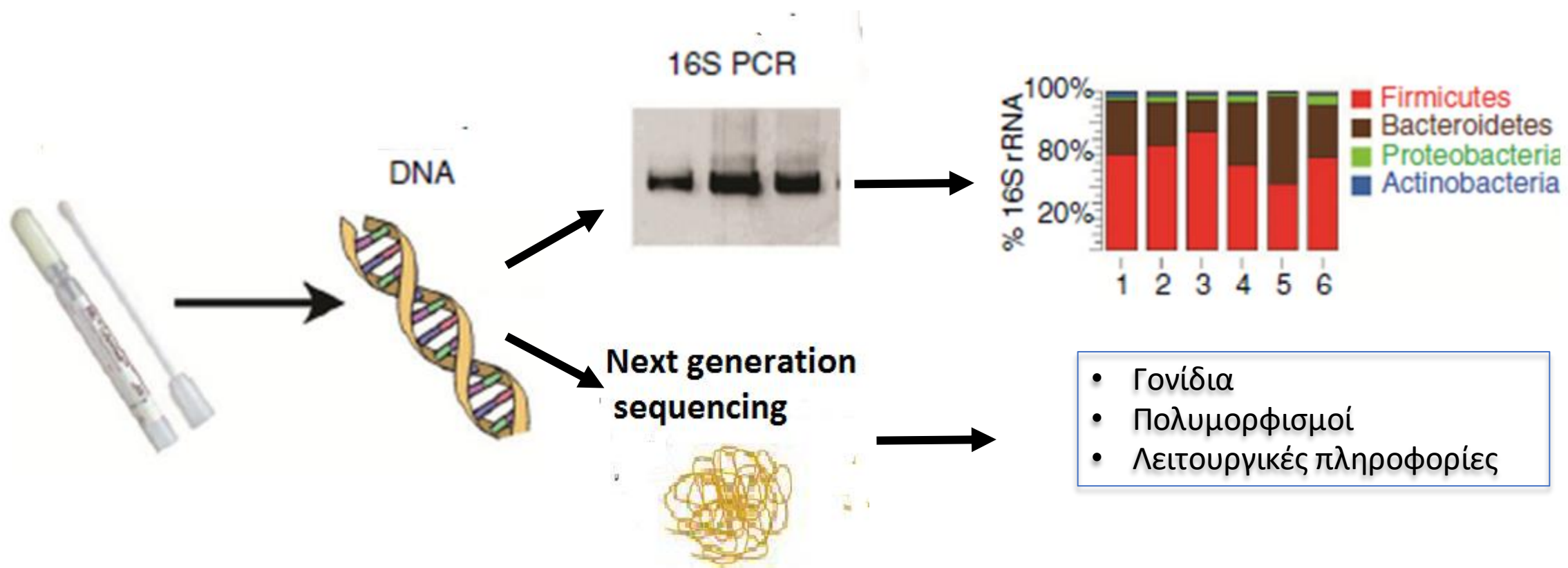
Χλωρίδα – μικροβίωμα: Η μελέτη τους

Χλωρίδα (microbiota) – Μικροβίωμα (microbiome)

- Καλλιέργεια
- Meta-genomics: Το σύνολο του γενετικού υλικού
- Meta-transcriptomics: Το σύνολο των ενεργών γονιδίων (mRNAs)
- Meta-proteomics: Το σύνολο των πρωτεϊνών
- Meta-bolomics: Το σύνολο των μεταβολιτών

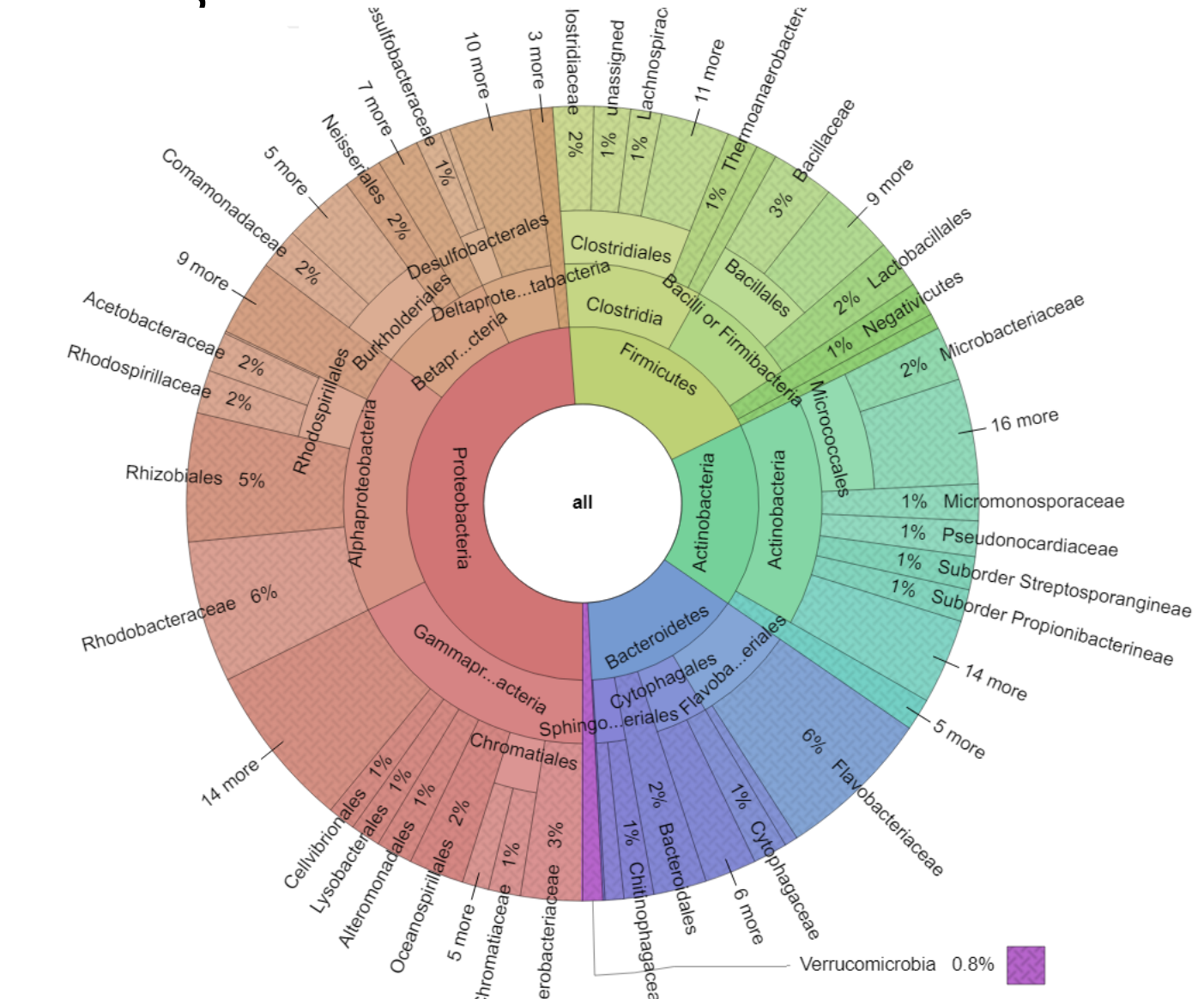


Ανεξάρτητες από την καλλιέργεια τεχνικές

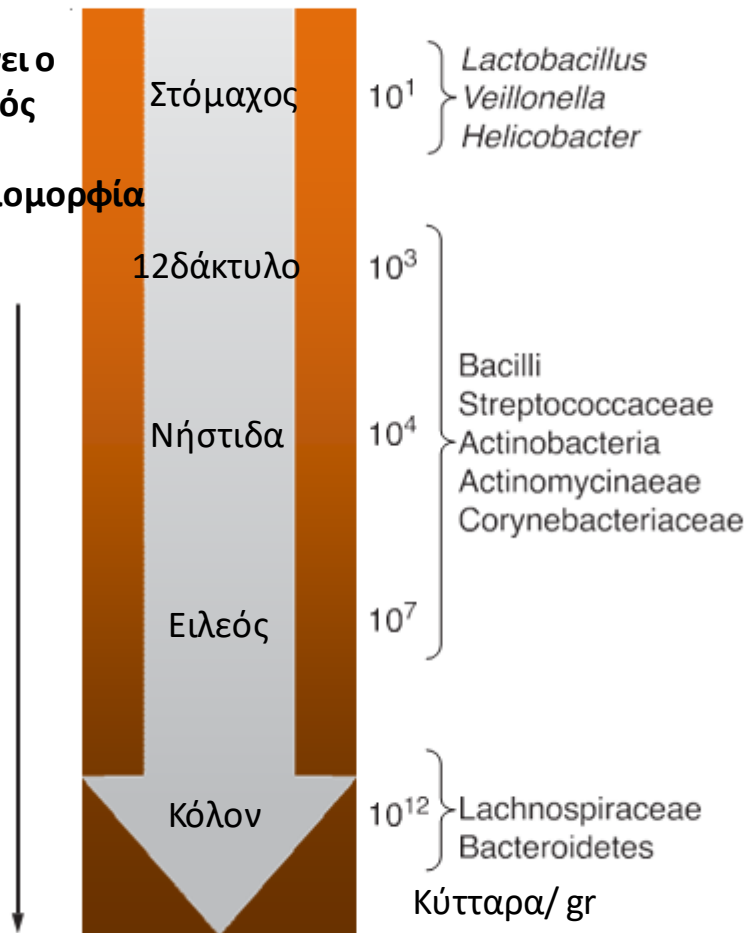


Η σύνθεση της χλωρίδας

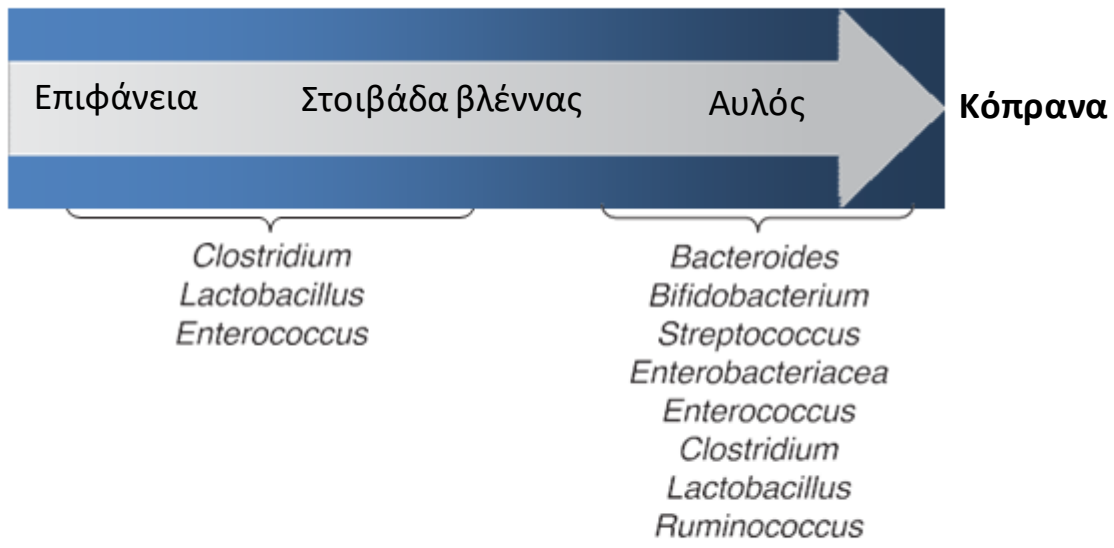
- Φύλο – Phylum
- Κλάση – Class
- Τάξη – Taxa
- Οικογένεια – Family
- Γένη - Genus



Αυξάνει ο αριθμός και η ποικιλομορφία



Βλεννογόνος



Γέννηση



Αυξάνει ο αριθμός και η ποικιλομορφία

Οι αριθμοί διατηρούνται σταθεροί

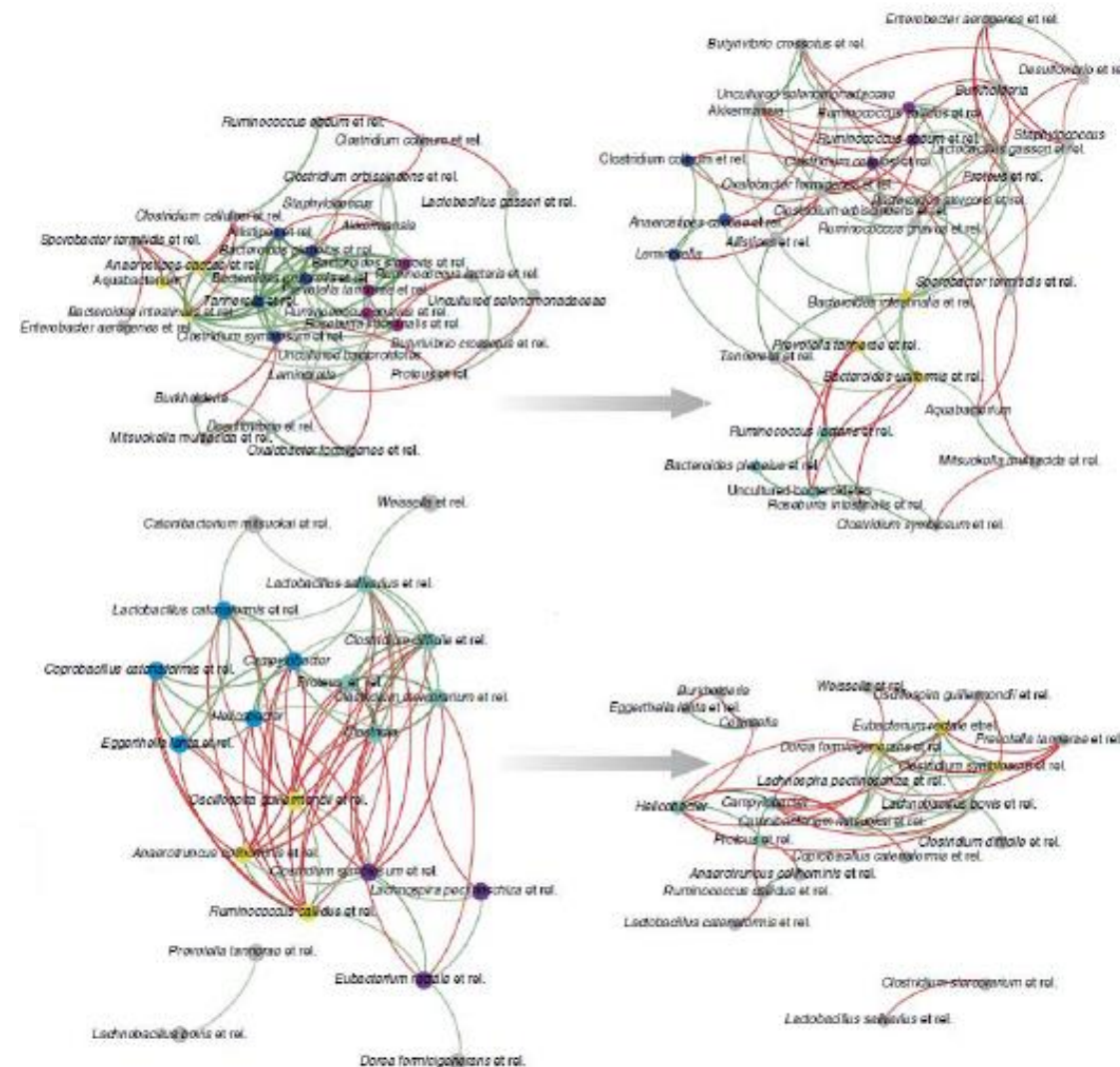
Η σύνθεση εξελίσσεται διαρκώς

- Υπό την επίδραση:**
1. Τρόπου γέννησης
 2. Διατροφής
 3. Περιβάλλοντος
 4. Αντιβιοτικών

Η διατροφή αλλάζει την χλωρίδα

Μελέτη διατροφής 2 εβδ.

- US Αφρο-αμερικανοί
 - Ίνες από 14 σε 55gr/dl
 - Λίπος: από 35 σε 16%
- Αφρικανοί
 - Ίνες από 66 σε 12gr/dl
 - Λίπος: από 16 σε 52%



Δυσβίωση

- Γενετικοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες διαταράσσουν τη λειτουργία του βλεννογονικού φραγμού
- Πολλαπλασιασμός παθογόνων βακτηρίων και μείωση των προστατευτικών
- Διαμετάθεση βακτηρίων και βακτηριακών προϊόντων
- Παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- Χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε ιστική βλάβη

Καρκίνος οισοφάγου

- ΑΚΟ: το νεόπλασμα με την ταχύτερη αύξηση της επίπτωσής του στη Δύση
- ΟΒΕ: προκαρκινική βλάβη, 0,05-0,1% per year
- ↑ επίπτωση ΕΑC λόγω ↑ επίπτωσης ΟΒ

Φυσιολογικός οισοφάγος

- Βιοψίες από 4 ασθενείς, χωρίς βλάβες
- 16s rRNA αλληλούχιση
- Οισοφαγικό μικροβίωμα:
 - >100 τάξεις από
 - 6 'μείζονα φύλλα (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, TM7)
 - *Streptococcus* (39%), *Prevotella* (19%), *Veilonella* (14%)
- Μικροβίωμα ≠ από τον οροφάρυγγα
 - *Spirochates* (συνήθεις στον οισοφάγο) δεν βρέθηκαν στον οισοφάγο

Χλωρίδα στην ΓΟΠΝ

Τύπος I

- Κυριαρχούν Gram (+) τάξεις
- *Streptococcus* (79%)

Τύπος II

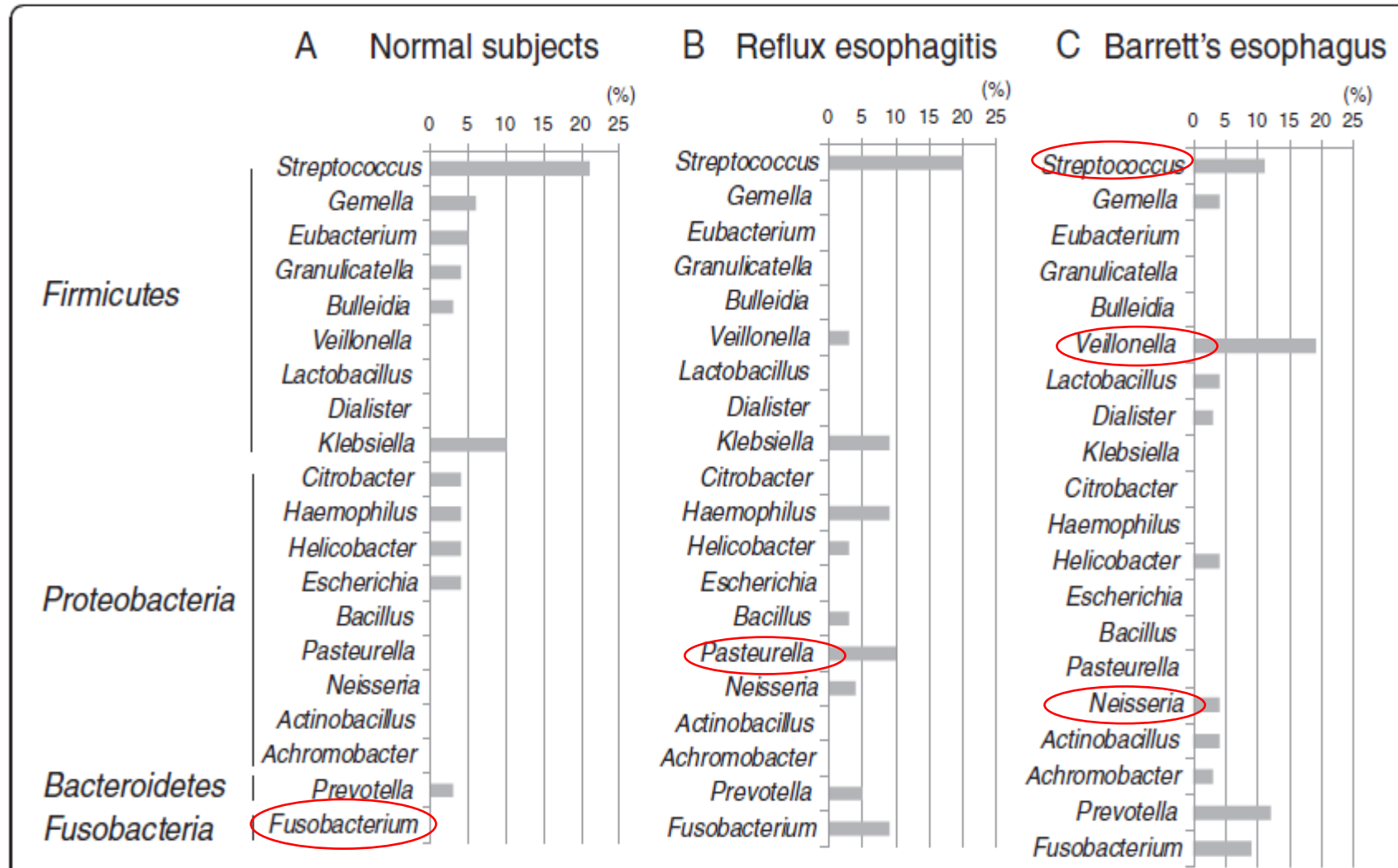
- Κυριαρχούν Gram (-) τάξεις (53%)
- ↓ *Streptococcus* (30%)
- ↑ *Bacteroides*, *Proteobacteria*,
Fusobacterium

Τύπος II – Συσχέτιση με ΓΟΠΝ

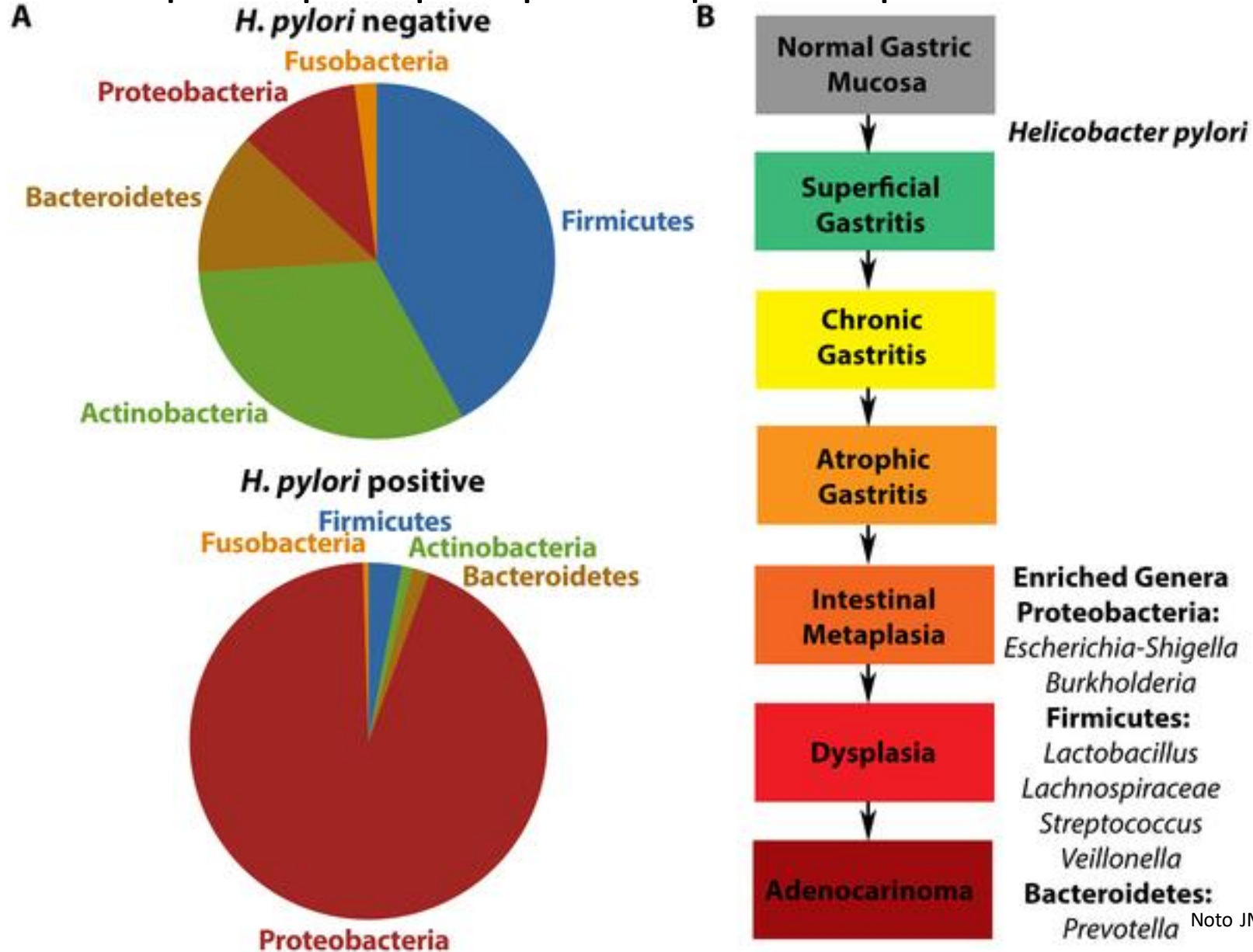
7/12 οισοφαγίτιδα (OR 15,4)

6/10 ΟΒ (OR 16,5)

Χλωρίδα στη ΓΟΠΝ



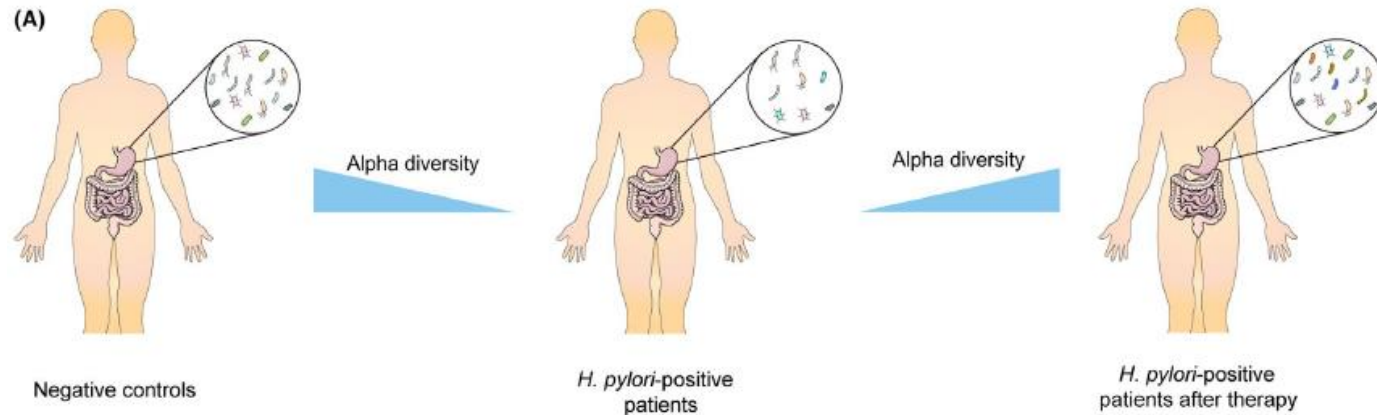
Χλωρίδα και γαστρική καρκινογένεση



Εκρίζωση Ηρ και μεταβολή χλωρίδας

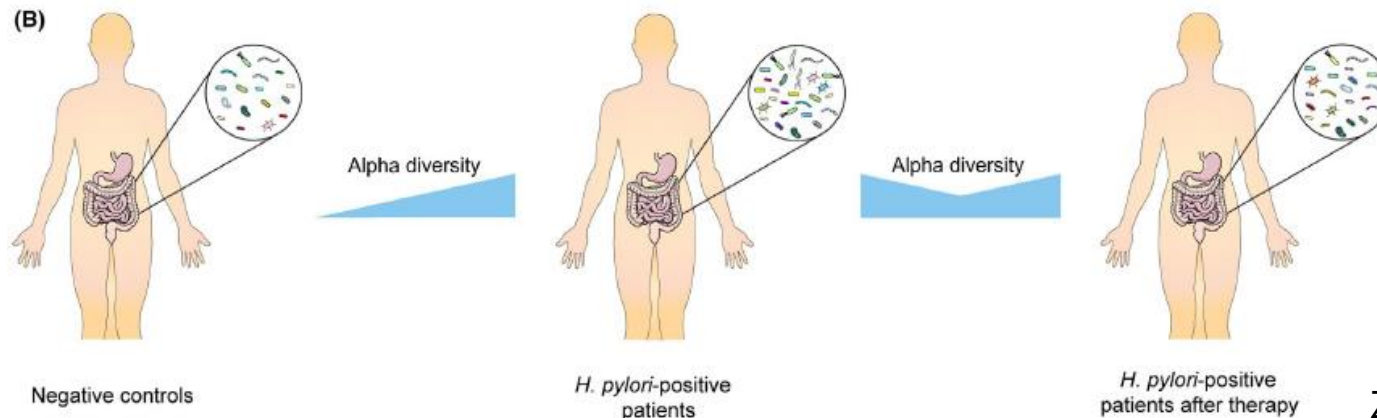
- Πόσο τροποποιείται η χλωρίδα στομάχου και εντέρου;

Στόμαχος



- Σε 8 εβδομάδες επανέρχεται στην αρχική κατάσταση

Έντερο



- Σε 6 μήνες επανέρχεται στην αρχική κατάσταση

Εκρίζωση H_p και μεταβολή χλωρίδας

- Υπάρχει κίνδυνος μικροβιακών στελεχών με αντοχή σε κοινά αντιβιοτικά;
 - Μικρές μελέτες
 - Γονίδια στελεχών ανθεκτικών κλαρυθρο- και β' λακτάμες (Όχι τετρα-)
 - Μέχρι και για 4 χρόνια

Jakobsson HE, et al. *PLoS One*. 2010
 - 14ήμερο υβριδικό σχήμα
 - Συλλογή κοπράνων στο τέλος των εβδ. 2, 8, και 48
 - Ανίχνευση γονιδίων αντίστασης στις μακρολίδες
 - Ίδιος αριθμός με την προ εκρίζωσης περίοδο για την εβδ. 2 but
 - Παροδική αύξηση την εβδ. 8
 - Επάνοδος στα αρχικά επίπεδα την εβδ. 48

Hsu PI et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019

Μεταβολές χλωρίδας με τη μακροχρόνια χρήση PPIs

Αύξηση

- τάξεων των
 - Bacillales (e.g., Staphylococcaceae),
 - Lacto-bacillales (e.g., Enterococcaceae, Lacto-bacillaceae, and Streptococcaceae),
 - Actinomycetales (e.g., Actinomycetaceae Micrococcaceae),
- οικογενειών
 - Pasteurellaceae
 - Enterobacteriaceae,
- γένους
 - Veillonella.

Μείωση

- οικογενειών
 - Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae,
- τάξης
 - Mollicutes

PPIs και λιμώξεις

- αυξάνουν την ευαισθησία για λοιμώξεις από
 - *Salmonella* spp.,
 - *Campylobacter jejuni*,
 - *Escherichia coli*,
 - *C. difficile*,
 - *Vibrio cholera*,
 - *Listeria*

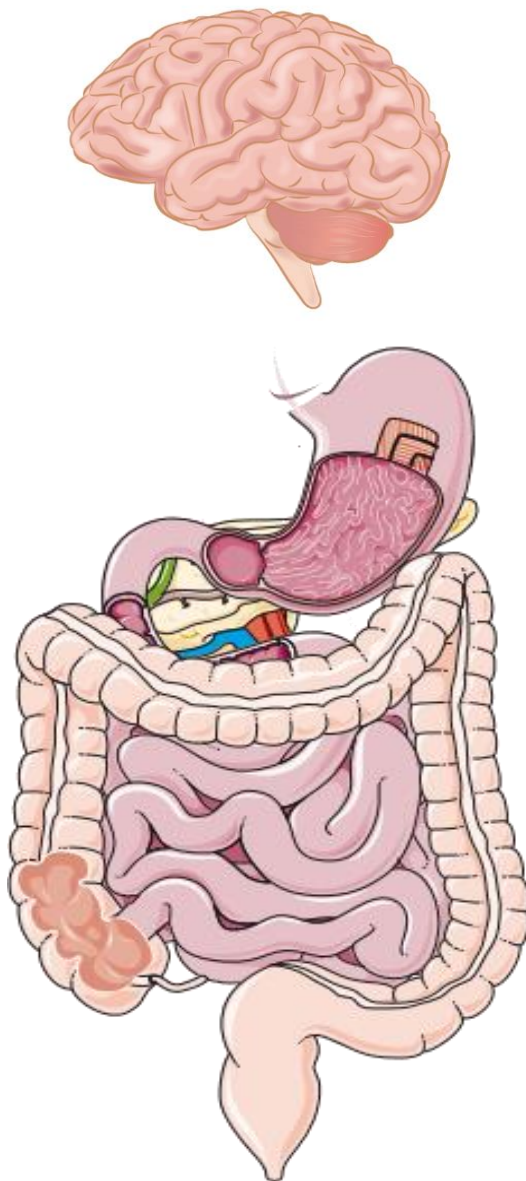
Κίνδυνος λοίμωξης <i>C. Difficile</i>				
Μετα-ανάλυση	Μελέτες, <i>n</i>	No. Ασθενών	OR	95% CI
Leonard <i>et al.</i> 2007	12	2948	1.96	1.28–3.00
Janarthanan <i>et al</i> 2012	23	300000	1.69	1.39–1.97
Kwok <i>et al</i> 2012	42	313000	1.74	1.47–2.85
Tleyjeh <i>et al</i> 2012	47	NA	1.65	1.47–1.85
Trifan <i>et al</i> 2017	56	356683	1.99	1.73–2.30
Cao <i>et al</i> 2018	50	342532	1.26	1.12–1.39

Λειτουργική Δυσπεψία

Διαταραχές άξονα
«εγκέφαλος – έντερο»

Γενετική
προδιάθεση

Διαταραχή εντερικού
φραγμού, χαμηλόβαθμη
φλεγμονή, δυσβίωση



Διαταραχή χάλασης
κεντρικής μοίρας
στομάχου

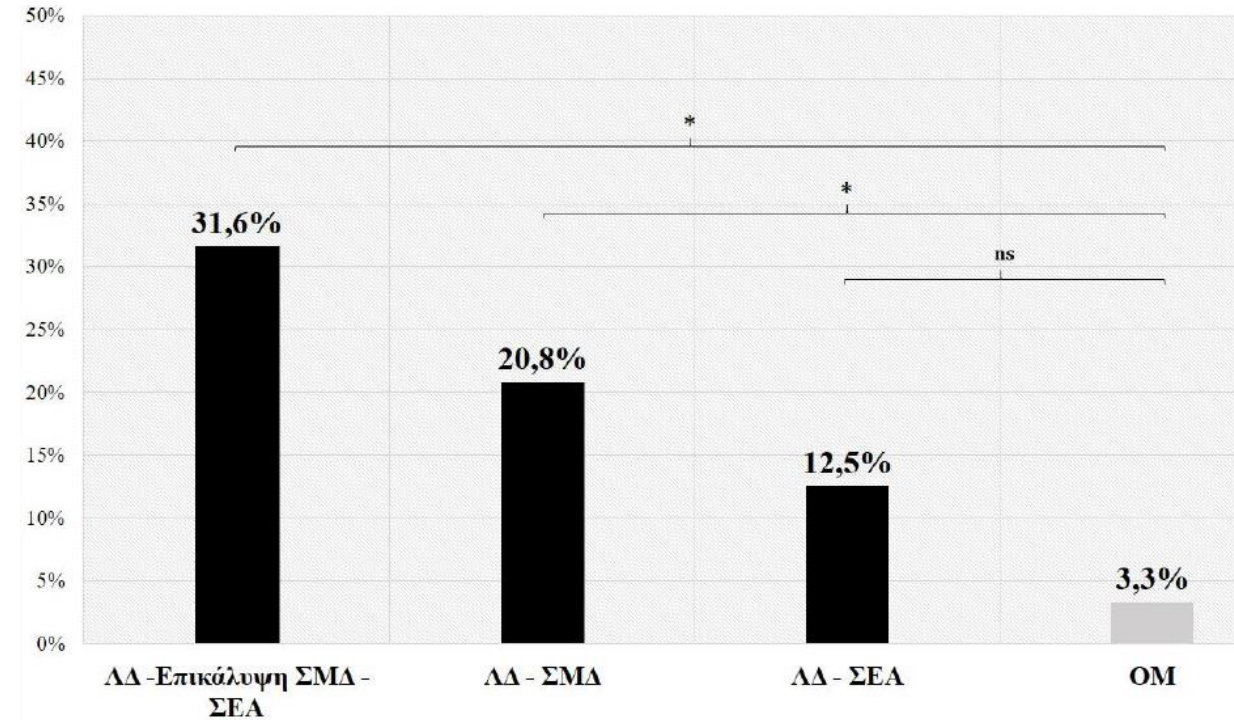
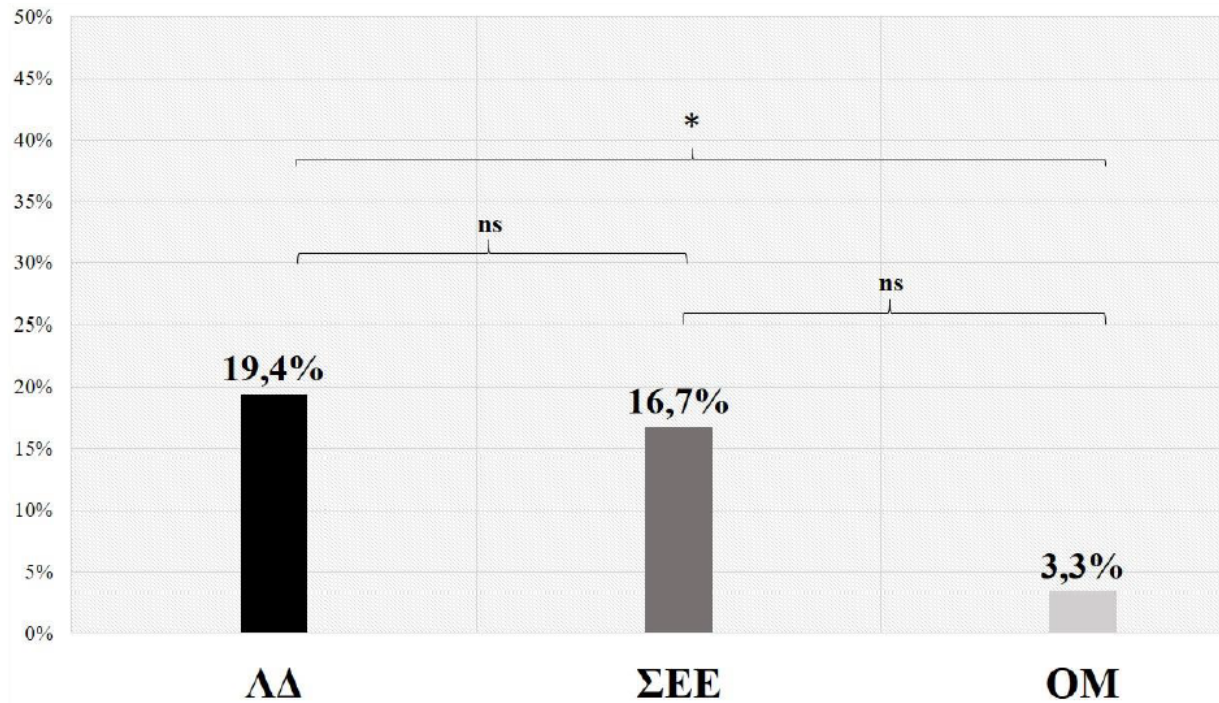
Ηωσινοφιλία, διαταραχή
σε δωδεκαδακτυλικό-
γαστρικά
αντανακλαστικά

Εντερική φλεγμονή,
σπλαχνική
υπερευαισθησία

Μεταβολές της
 μικροβιακής
 χλωρίδας σε ΛΔ
 Tziatzios G, et al.
 Microorganisms 2020

Ref.	Population	Population Synthesis (FD/Controls, n)	Technique for Microbiota Identification	Principal Findings
Gastric fluid aspirate				
Nakae et al. 2016	Adult	44/44	16S rRNA gene sequencing	Higher levels of <i>Prevotella</i> in FD, inverse correlation between <i>Prevotella</i> abundance and severity of PDS-FD
Igarashi et al. 2017	Adult	21/21	16S rRNA gene sequencing	Higher <i>Bacteroidetes</i> > <i>Proteobacteria</i> abundance, absence of <i>Acidobacteria</i> in FD; lower <i>Bacteroidetes</i> < <i>Proteobacteria</i> abundance, presence of <i>Acidobacteria</i> in controls
Mucosa-associated microbiota (MAM)				
Zhong et al. 2017	Adult	9/9	16S rRNA gene sequencing	<i>Streptococcus</i> was the predominant genus in both control and FD; inverse relationship between abundance of <i>Streptococcus</i> and <i>Prevotella</i> , <i>Veillonella</i> and <i>Actinomyces</i> ; negative correlation between bacterial load and quality of life
Sterbini et al. 2016	Adult	24	16S rRNA gene pyrosequencing	Higher levels of <i>Proteobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Fusobacteria</i> , and <i>Actinobacteria</i> ; higher levels of <i>Firmicutes</i> (<i>Streptococcaceae</i>) and <i>Streptococcus</i> in treatment with proton pump inhibitors
Shanahan et al. 2018	Adult	26/10	16S rRNA gene sequencing	Negative correlation between abundance of <i>Veillonella</i> and gastric emptying time
Fukui et al. 2020	Adult	11/7	16S rRNA gene	Higher levels of <i>Firmicutes</i> in FD compared to healthy controls, at genus level, higher levels of <i>Streptococcus</i> in FD; <i>Streptococcus</i> relative abundance positively correlated with symptoms

Επιπολασμός ΣΕΒΥ σε ΛΔ

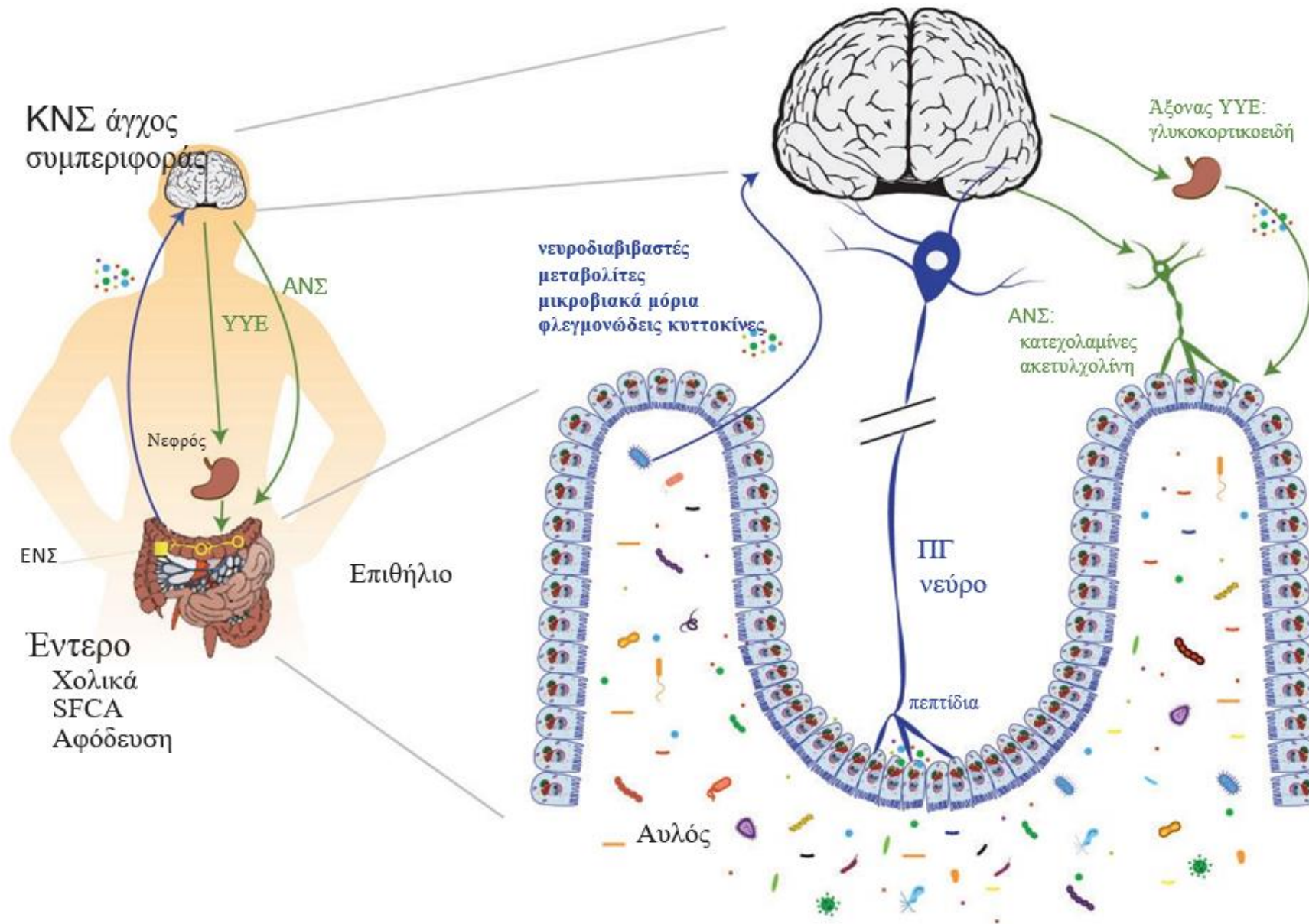


Είδος	Λειτουργική Δυσπεψία, ν (%)	Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου, ν (%)	Ομάδα Μαρτύρων, ν (%)
<i>Escherichia coli</i>	16 (36)	9 (60)	-
<i>Klebsiella pneumonia</i>	6 (14)	2 (13)	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (7)	1 (6,7)	-
<i>Serratia marscecens</i>	6 (14)	-	-
<i>Klebsiella spp</i>	4 (9)	1 (6,7)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (11)	1 (6,7)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (9)	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	1 (6,7)	1 (3,3)
Σύνολο (ν/Ν)	44/227 (19,4)	15/90 (16,7)	1/30 (3,3)

Επιπολασμός ΣΕΒΥ σε ΛΔ

Author	Country, year	Study Design	Pts, n	FD/IBS/C	Method to detect SIBO	FD with SIBO, n (%)	Other findings
Shimura <i>et al</i>	Japan, 2013 - 2015	Prospective, single center	73	28b/10/ 35	GHBT	2/28, (7.1)	Symptom improvement after antibiotic administration
Costa <i>et al</i>	Brazil, 2011 - 2012	Case control, single center	34	22/0/12	LHBT	12/22, (56.5)	Association with PPIs
Petzold <i>et al</i>	Germany, 2006 - 2012	Retrospective, single center	430	207/0/223	GHBT and LHBT	92/207, (44.4)	Probability of a positive test increased with increasing number of times performed
Tziatzios <i>et al</i>	Greece, 2016 - 2018	Prospective, single center	347	227/90/30	Duodenal aspirate	44/227 (19.4)	Higher SIBO prevalence in PDS, overlap PDS-EPS

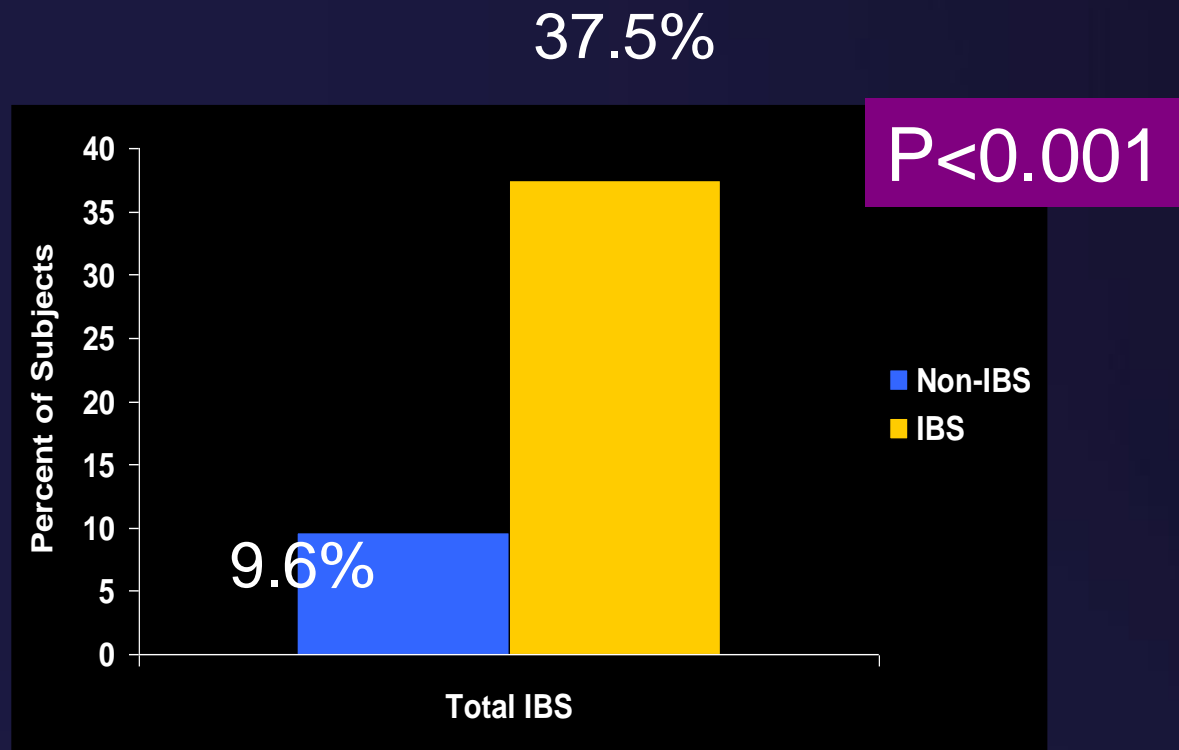
Ο άξονας μικρόβια-έντερο-εγκέφαλος



Μεταβολές χλωρίδας στο ΣΕΕ

Μεταβλητή της χλωρίδας	Τύπος ΣΕΕ	Ευρήματα	Αναφορές
Alpha diversity	Διαρ + Δυσκ	Μειωμένη σε μελέτες εγκάρσιας τομής και σε μελέτες με σοβαρή συμπτωματολογία	<ul style="list-style-type: none"> Carroll IM, et al. Neurogast Motil 2012 Mars RAT et al. Cell 2020 Tap J et al. Gastro 2017. Hollister EB et al. J Clin Gastroenterol 2020
Σταθερότητα της χλωρίδας	Δυσκ	Μεγαλύτερη μεταβλητότητα διαχρονικά σε σχέση με τα κόπρανα από τα υγιής δότες	<ul style="list-style-type: none"> Mars RAT et al. Cell 2020
Proteobacteria	Διαρ + Δυσκ	Αυξημένα στην χλωρίδα από δείγματα βιοψίας	<ul style="list-style-type: none"> Mars RAT et al. Cell 2020 Saulnier DM et al. Gastro 2011
<i>Streptococci</i>	Διαρ + Δυσκ	Αυξημένα στην χλωρίδα, θετική συσχέτιση με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων	<ul style="list-style-type: none"> Carroll IM et al. Neurogast Motil 2012 Durban A et al. FEMS Microbiol Ecol 2013 Mars RAT et al. Cell 2020
<i>Ruminococci</i>	Διαρ + Δυσκ	Αυξημένα σε μελέτες φυλογενετικής μικροσυστοιχίας, αλλά δεν αναφέρεται σε μελέτες αλληλούχισης	<ul style="list-style-type: none"> Saulnier DM et al. Gastro 2011 Pozuelo M et al. Sci Rep 2015
Lachnospiraceae	Διαρ + Δυσκ	Αυξημένα στα κόπρανα	<ul style="list-style-type: none"> Carroll IM et al. Neurogast Motil 2012 Mars RAT et al. Cell 2020 Hollister EB et al. J Mol Diagn 2019 Maharshak N et al. Dig Dis Sci 2018
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	Διαρ + Δυσκ	Λειτουργικά εμπλέκεται στη δυσκοιλιότητα αλλά διαφορετικά με επιβεβαίωση σε ελάχιστες μελέτες αλληλούχισης	<ul style="list-style-type: none"> Pozuelo M et al. Sci Rep 2015
<i>Alistipes</i>	Διαρ + Δυσκ	Ανθεκτικά στα χολικά άλατα βακτήρια, έχουν συσχετιστεί με πόνο	<ul style="list-style-type: none"> Saulnier DM et al. Gastro 2011

Small Bowel Culture in IBS

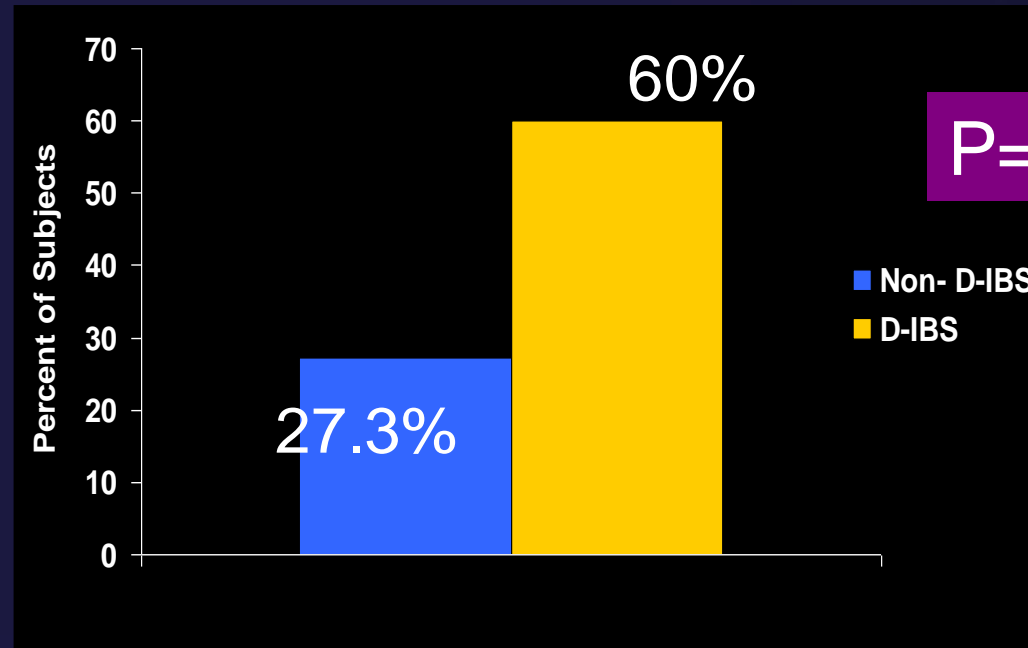


$P < 0.001$ even after controlling for PPI

N=112 IBS, 208 GI controls

Pylaris, et al. DDW, 2011

Small Bowel Culture in IBS



N=77 non-D-IBS, N=35 D-IBS

Pylaris, et al. DDS, 2012

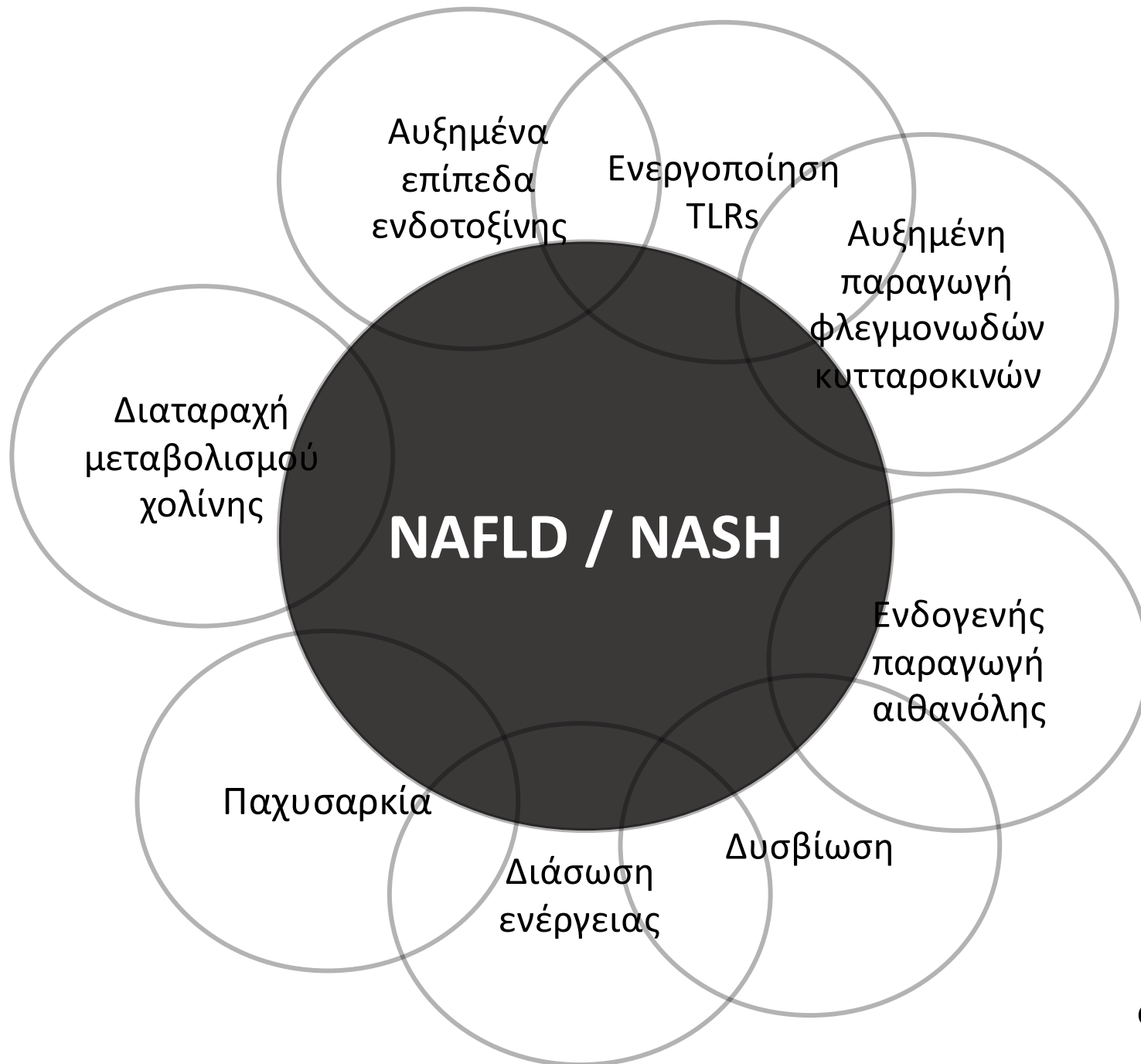
Χλωρίδα και ΙΦΝΕ

- Η μικροβιακή βάση της ΙΦΝΕ είχε τεθεί από την πρώτη τους περιγραφή από τον Samuel Wilks in 1859
- Για να εμφανιστεί ΙΦΝΕ απαιτείται ταυτόχρονη παρουσία γενετικών, μικροβιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων
- Η σύνθεση και η λειτουργία της χλωρίδας είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε μεταβολές διαιτητικών και περιβαλλοντικών παραγόντων διαταράσσοντας την ανοσολογική ισορροπία και προάγοντας την ανάπτυξη ΙΦΝΕ σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα

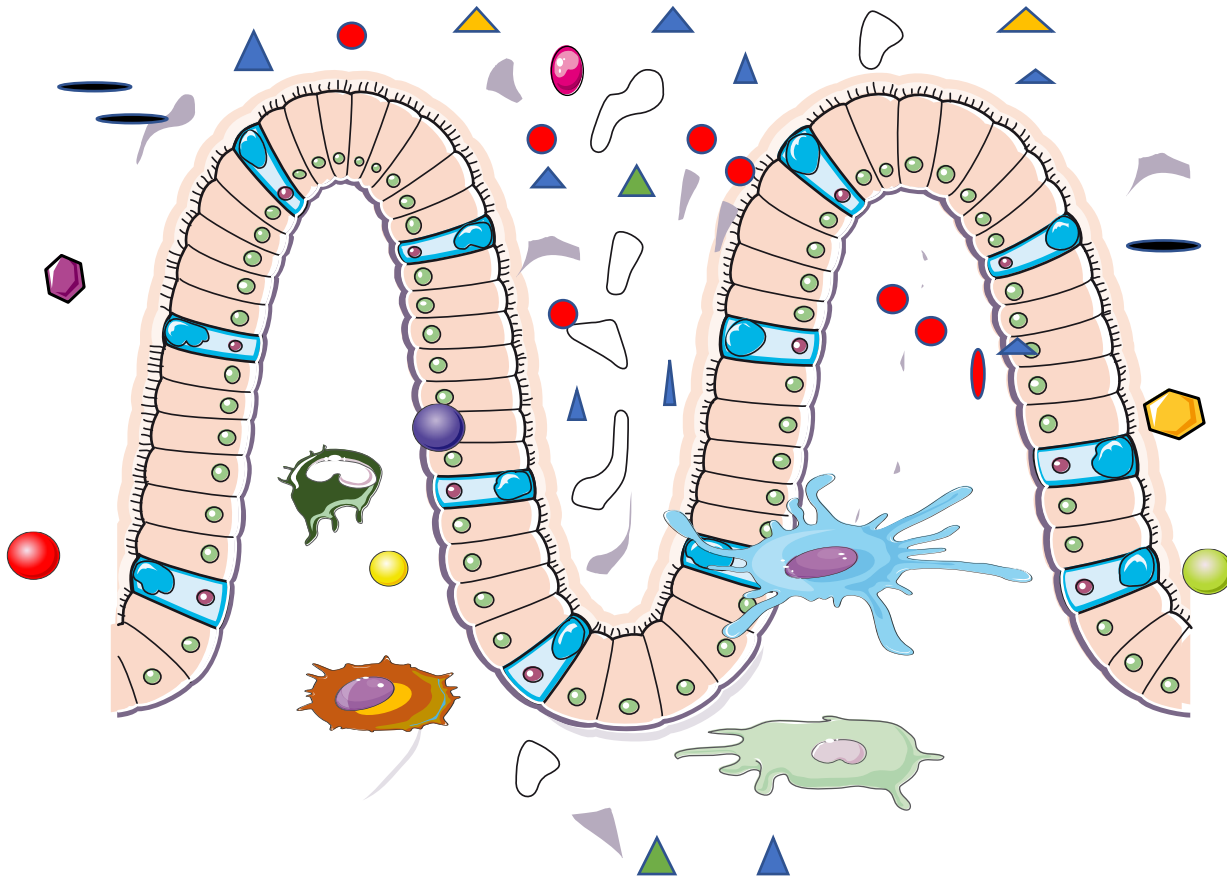
Χλωρίδα και ΙΦΝΕ

- Σε πειραματικά μοντέλα ΙΦΝΕ σε ζώα χωρίς χλωρίδα είτε δεν αναπτύσσεται νόσος ή είναι ήπια
- Η χλωρίδα ασθενών με ενεργό νόσο παρουσιάζει μικρότερη ποικιλομορφία και άλλη σύνθεση από αυτή των μαρτύρων
- Τα μικροβιακά μοτίβα των ασθενών με ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία, λιγότερα Firmicutes και περισσότερα Proteobacteria.
- Ιοί, φάγοι, αρχαεα, μύκητες;
- Σύνθεση ή λειτουργία;

Η κλινική σημασία του μικροβιώματος
στη NAFLD/NASH είναι άγνωστη



Ανοσοανοχή



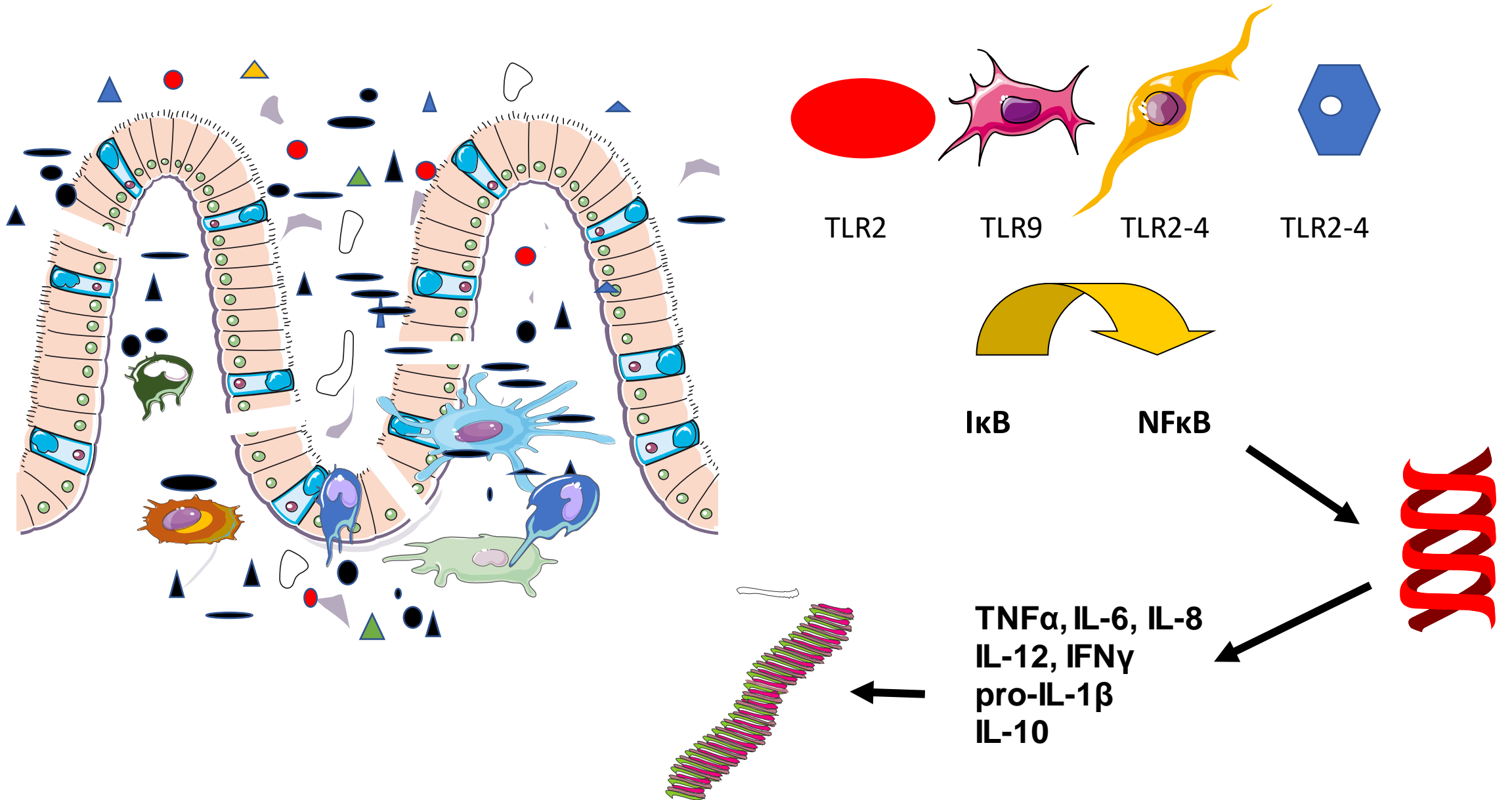
Μικρόβια

πρωτεΐνες

μεταβολίτες

- Ισορροπία ενέργειας
- Ακεραιότητα του φραγμού
- Κινητικότητα του εντέρου
- Ρύθμιση της όρεξης
- Ανοσοανοχή

Δυσβίωση



Μικροβίωμα σε παχύσαρκους ασθενείς

Μελέτη	Ασθενείς	Μέθοδος	Firmicutes	Bacteroidetes	Actinobacteria	Proteobacteria	Archaea
Turnbaugh et al	12 ob/2 nw	16 S RNA pyrosequencing	+	-	/	/	/
Turnbaugh et al	31 MZ twin pairs/23 DZ twin pairs/46 mo	16 S RNA pyrosequencing	==	--	++	==	==
Armougom et al	20 ob/20 nw	qPCR	++	--	/	/	+
Million et al	68 ob/47 nw	qPCR; cell counts	++	==	-	/	
Nadal et al	39 ob adolescents low calorie 10 wk	FISH	++	--	++	++	++
Santacruz et al	36 ob adolescents low calorie 10 wk	RT-PCR	++	--	++	/	/
Zhang et al	3 ob/3 nw	qPCR + 16 S RNA pyrosequencing 454	+-(Lachnospiraceae)	+(Prevotellaceae)	+(Coriobacteriaceae)	+	+(Methanobrevibacter smithii)
Schwartz et al	33 ob/35 ow/30 nw	qPCR	--	==	-	/	-
Wong et al	16 ob NASH/22 nw ctrls	16 S RNA pyrosequencing	--	++	--	++	/
Zhu et al	16 nw/25 I/22 NASH	16 S RNA pyrosequencing	--	++	--	++	/
Mouzaki et al	17 nw/11 NAFLD/22 NASH	qPCR	++	--	No statist. difference	No statist. difference	/
Ranan et al	30 ob NAFLD/ 30 ctrls	Multitag pyrosequencing	=	=		+ (Kiloniellaceae, Pasteurellaceae)	/

ob: Obese; nw: Normal weight; ss: Simple steatosis; ow: Overweight.

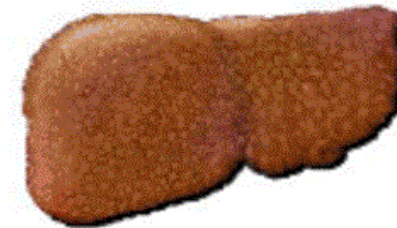
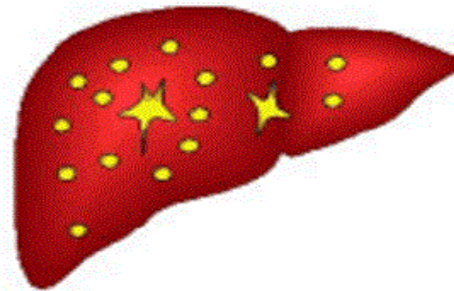
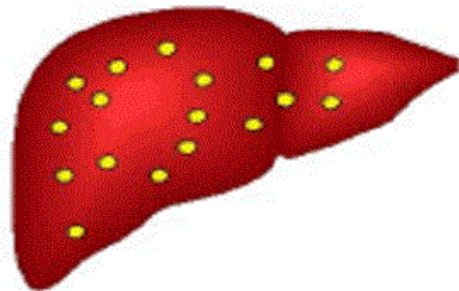
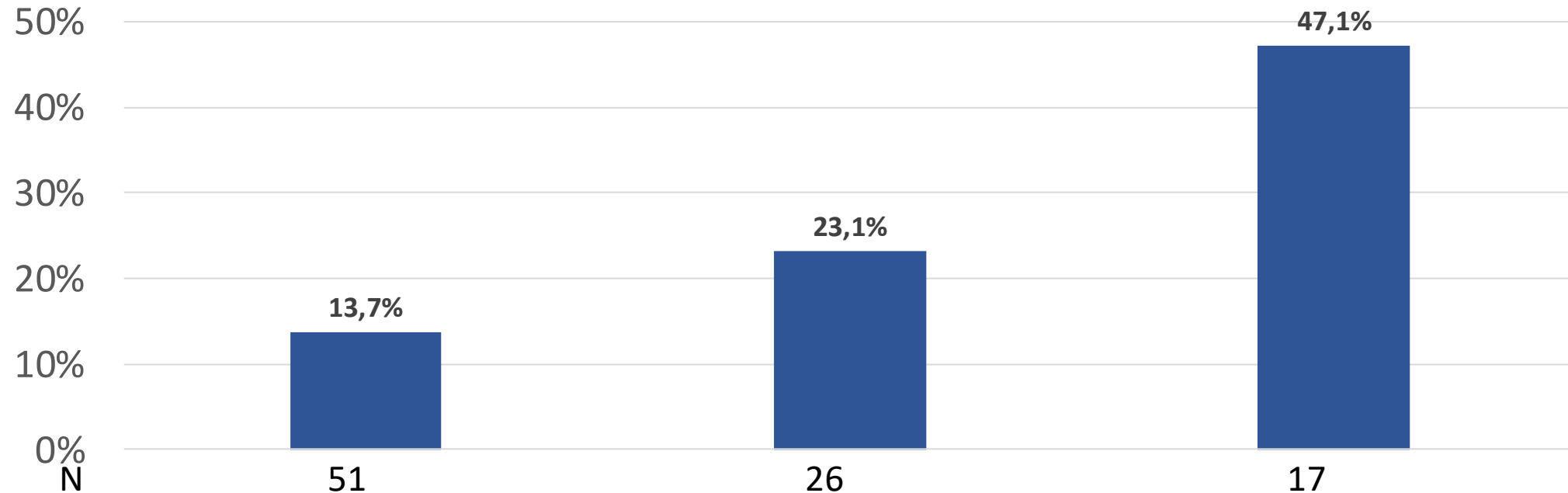
Paolella G et al. WJG 2014; Gkolfakis P et al. HBPD 2015

ΣΕΒΥ σε ασθενείς με ΜΑΛΔΗ - ΜΑΣΗ

Μελέτη	Πληθυσμός	Διαγνωστική μέθοδος ΜΑΛΔΗ-ΜΑΣΗ	ΜΑΛΔΗ/ ΜΑΣΗ/ ΗΚΚ	Διαγνωστική μέθοδος ΒΥ	Αποτέλεσμα ΜΑΛΔΗ/ΜΑΣΗ vs ΗΚΚ
Miele <i>et al</i>	Ενήλικες	Bx	18/ 17/ 24	GBT	60% vs 20,8% (p<0.001)
Sabaté <i>et al</i>	Ενήλικες, παχύσαρκοι, βαριατρικοί	Bx	103/ 34/ 40	GBT	17.1% vs 2.5% (p=0.031)
Shanab <i>et al</i>	Ενήλικες	Bx	0/ 18/ 16	LBT	77.78% vs 31.25% (p<0.0001)
Fu <i>et al</i>	Ενήλικες	US/ Κλιν/ βιοχημ	0/ 10/ 10	LBT (OCTT)	95±17min vs 59±18min (p<0.001)
Volynets <i>et al</i>	Ενήλικες (μη διαβητικοί)	US/ Κλιν/ βιοχημ/ Bx	17/ 3/ 10	GBT	15% vs 20% (p=NS)
Soza <i>et al</i>	Ενήλικες	US/ Κλιν/ βιοχημ/ Bx	5/ 5/ 10	LBT (OCTT)	127±61min vs 57±23min (p=0.0037)
Wigg <i>et al</i>	Ενήλικες	US/ Κλιν/ βιοχημ/ Bx	3/ 19/ 23	LBT + ¹⁴ C-D-XBT	50% vs 22% (p=0.048)
Sajjad <i>et al</i>	Ενήλικες	Bx	0/ 12/ 11	GBT	50% vs 9.1% (p=NA)

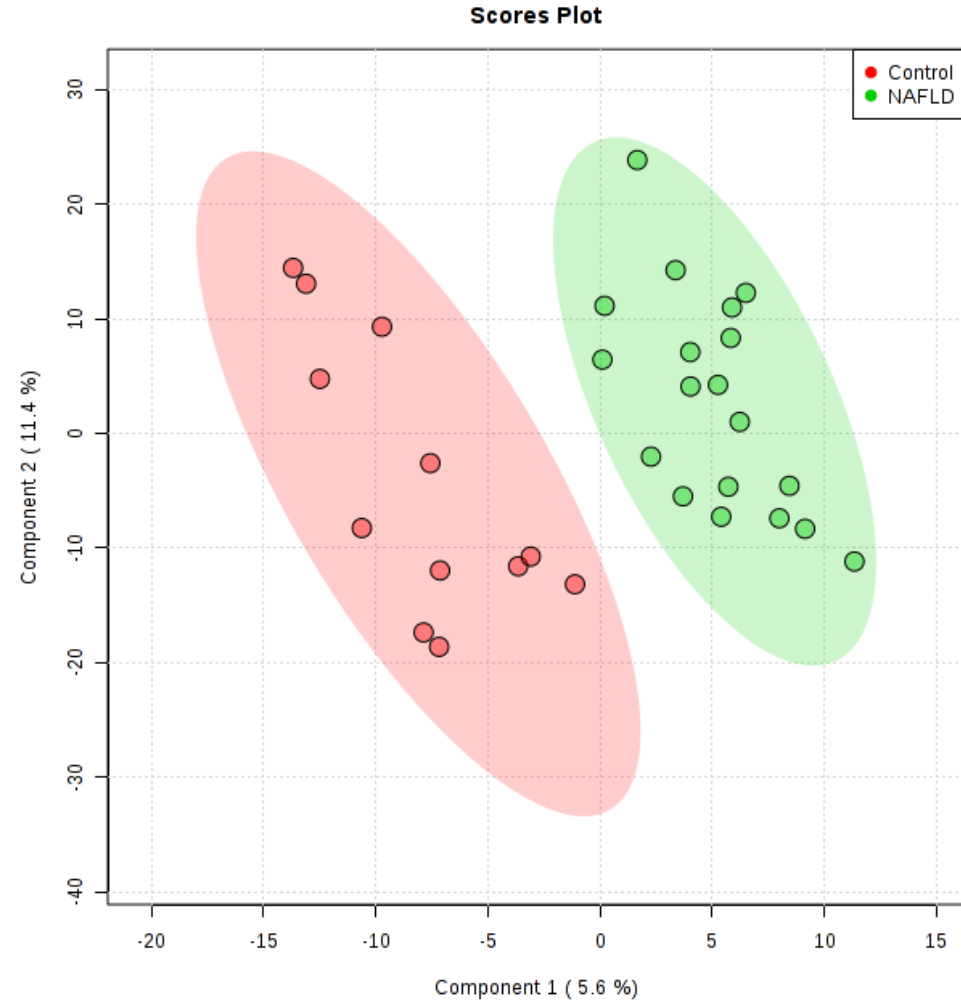
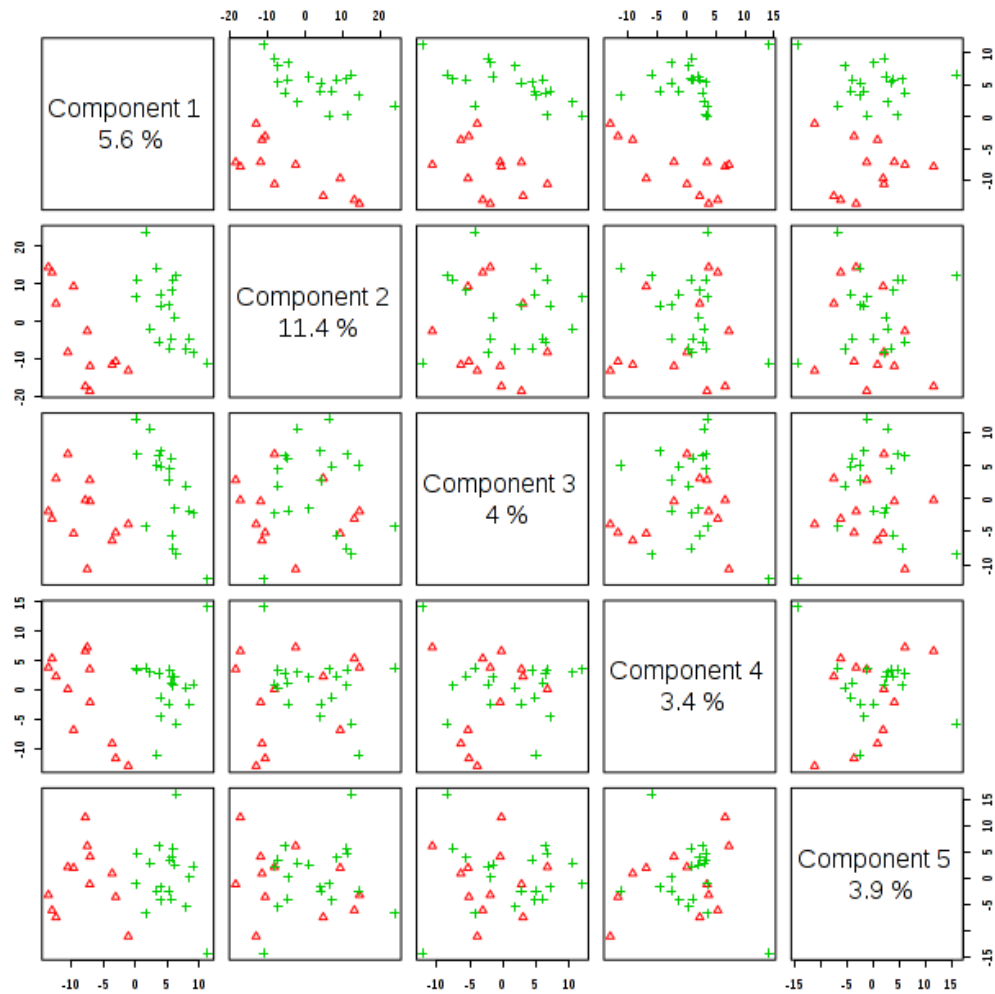
ΣΒΕΥ σε ΜΑΛΔΗ – ΜΑΣΗ - ΚΙ

- Μέθοδος: Καλλιέργεια δωδεκαδακτυλικού υγρού
- Ορισμός ΣΒΕΥ: ≥ 1000 cfu/ml υγρού

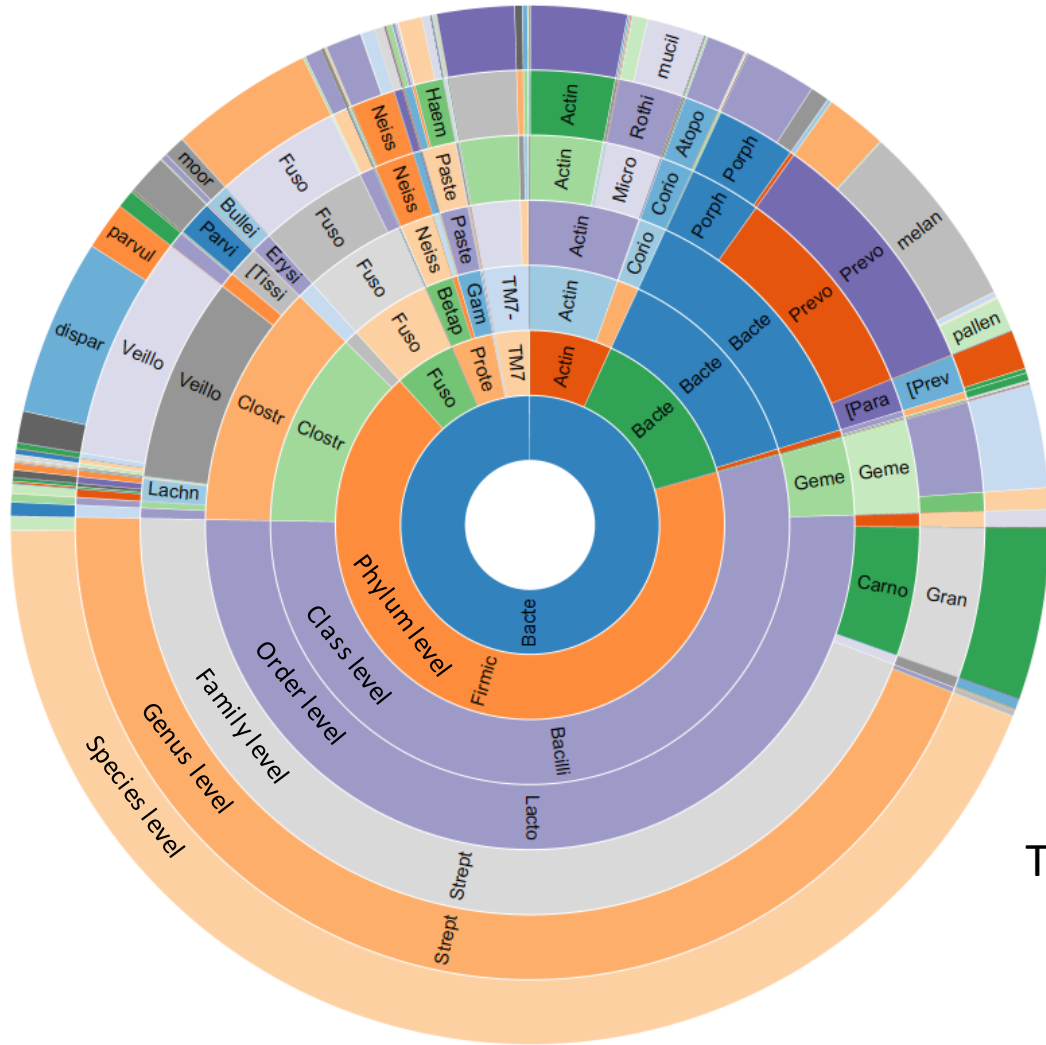


Γκολφάκης (αδημοσίευτα δεδομένα)

Μικροβίωμα 12δακτύλου Control vs. NAFLD

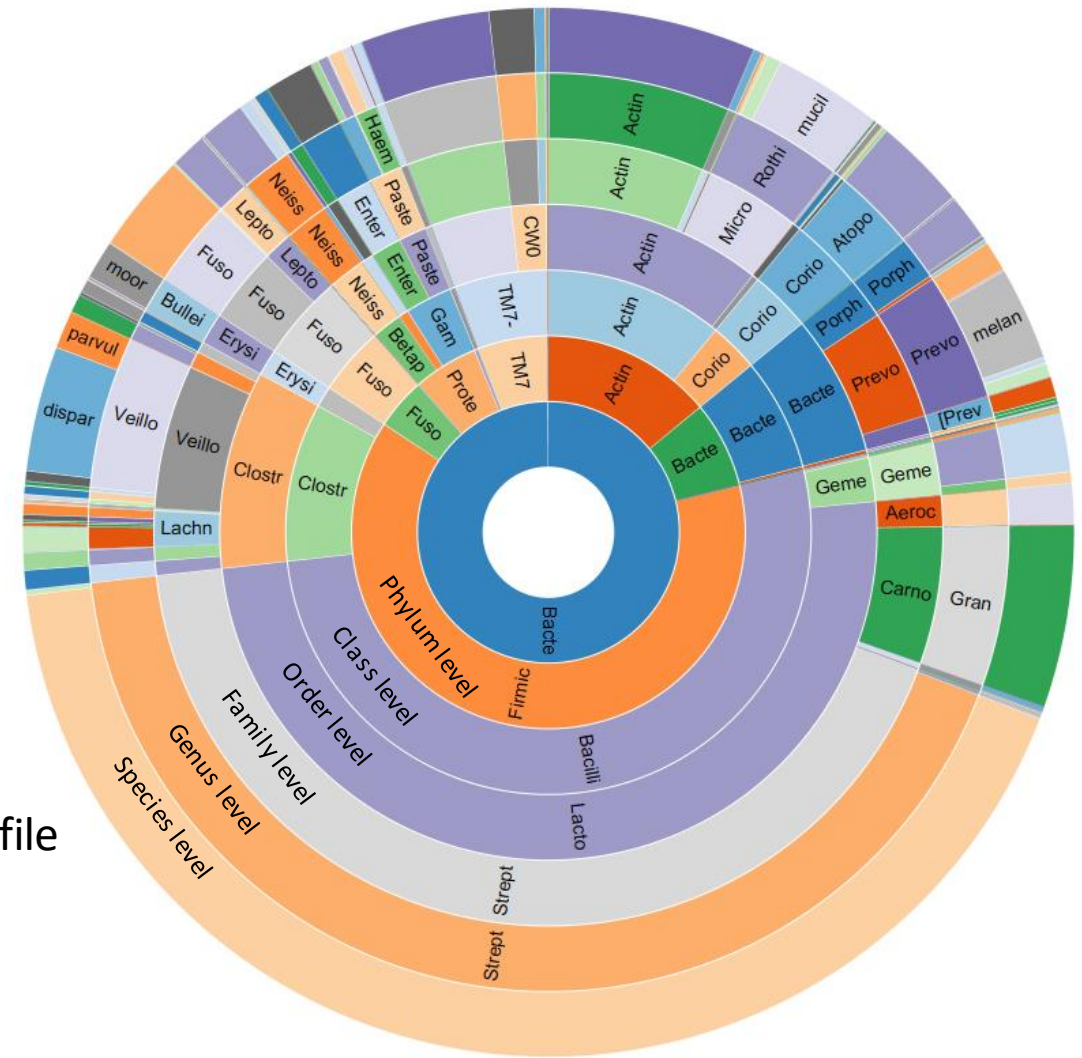


Μικροβίωμα 12δακτύλου Control vs. NAFLD



Controls

Taxonomic profile



NAFLD

Μικροβίωμα και Θεραπεία της ΜΑΛΔΗ

Πειραματικά μοντέλα: Διατροφή, μικροβίωμα και ήπαρ

- Διάφοροι συνδυασμοί με ή χωρίς προβιοτικά – πρεβιοτικά
- Διάφορες μέθοδοι μελέτης του μικροβιώματος
- Ηπατική βιολογία, περιεχόμενο ήπατος σε λίπος
- Φλεγμονώδης αντίδραση
- Μη-συνεπή αποτελέσματα

Διατροφή και μικροβίωμα

	Lacto	Bifido	Bactero	Clostr	Rosebur	Bilophila	Eubacter	Alistipes	Faecaliba	Akkerman	Ruminoc	Enteroc
Πρωτεΐνη		+--	++-	++	--	++	+--	++				
Ζωική	++	++	--	--								
Γάλακτος	++	++										
Φυτική												
Λίπος												
Υψηλό	--		++	++								
Χαμηλό		++										
Κεκορεσμεν			++			++			++			
Ακόρεστο	++	++								++		
Σάκχαρα												
Γλυκόζη		++	--									
Φρουκτόζη		++	--									
Σουκρόζη		++	--									
Λακτόζη	++	++	--	--								
Γλυκαντικά	--	--	++	--								
Ίνες	++	++		--								+--
Άμυλο	++	++			++		++				++	
Πολυφενόλες	++	++	--	--								

Διατροφή και μικροβίωμα

	Σύνολο βακτηρίων	<i>Lactobacilli</i>	<i>Bifidobact</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Eubacteria</i>	<i>Enterobacteria</i>
Δυτική διαίτα	--	--	--	++			--	++
Μεσογειακή	++	++	++	++	++	++	++	
Ελεύθερη γλουτένης	--	--	--		--	--	--	++

Μεταβολές του εντερικού φραγμού σε ANH, M-ANH και KI

	Αλκοολική νόσος ήπατος	Μη-αλκοολική νόσος ήπατος	Κίρρωση
Εντερική χλωρίδα	Proteobacteria: Enterobacteriaceae Bacteroidetes: Bacteroidaceae Firmicutes: Streptococaceae, Lactobacillaceae, Lachnospiraceae, Veillococcaceae Candida	Proteobacteria: Enterobacteriac Bacteroidetes: Prevotellaceae, Rikenellaceae Firmicutes: Lactobacillaceae, Lachnospiraceae, Ruminococca	Proteobacteria: Enterobacteriaceae Bacteroidetes: Bacteroidaceae Firmicutes: Streptococaceae, Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Veillococcaceae, Ruminococcaceae Fusobacteria: Fusobacteriaceae
ΣΒΕΥ	Παρόν	Παρόν (NASH vs. NAFLD)	Παρόν
Εντερική διαπερατότητα	Αυξημένη	Αυξημένη, ανεξάρτητα NAFLD ή NASH	Αυξημένη σε ασκίτη
Εντερική φλεγμονή	TNF-α στο έντερο	TNF-α, IFN-γ, Treg cells στο έντερο	TNF-α, IFN-γ, Treg cells Στο έντερο
Αντιμικροβιακές πρωτεΐνες στο έντερο	Reg3 Λεκτίνες	-	alpha-ντιφενσίνες
Δεξαμενή χολικών αλάτων	Σύνθεση και έκκριση στα κόπρανα Δευτεροταγή ΧΑ στο έντερο FXR σήμανση στο έντερο	Δευτεροταγή ΧΑ στο έντερο FXR σήμανση στο έντερο	Σύνθεση και έκκριση στα κόπρανα Δευτεροταγή ΧΑ στο έντερο FXR σήμανση στο έντερο
Βακτηριακοί μεταβολίτες	LCFA στο έντερο Αιθανόλη και ακεταλδεΐδη στο αίμα	Trimethylamine στο έντερο SCFA στο έντερο BCCA and AAA στο έντερο Αιθανόλη αίματος Χολίνη στο αίμα	
Διαμετάθεση βακτηρίων και βακτηριακών προϊόντων (PAMP)	PAMP στο αίμα	PAMP στο αίμα	PAMP στο αίμα

AAA, aromatic amino acids; BCCA, branched-chain amino acids; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; PAMPs, pathogen associated molecular patterns; SCFA, short-chain fatty acids; Treg, regulatory T.

Μικρόβια και καρκίνος

Καρκίνος	Μεταβολές χλωρίδας	Παθογένεση
ΚΠΕ	<p>Αύξηση: <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, <i>E. coli</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Peptostreptococcaceae</i>, <i>Veillonellaceae</i>, <i>Pasteurellaceae</i></p> <p>Μείωση: <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Ruminococcaceae</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium longum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Δυσβίωση • Διαταραχή βλεννογονικού φραγμού • Μεταβολισμός καρκινογόνων • Χρόνια φλεγμονή • Βακτηριακή γονιδιοτοξικότητα
Καρκίνος στοματικής κοιλότητας	<p>Αυξημένα: <i>Fusobacterium</i>, <i>Prevotella</i></p> <p>Μειωμένα: <i>Streptococcus</i>, <i>Rothia</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Μεταβολισμός καρκινογόνων • Χρόνια φλεγμονή
Καρκίνος ουροδόχου κύστης	Αυξημένα: <i>Streptococcus</i>	;
Παγκρεατικός καρκίνος	Αυξημένα: <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Neisseria elongate</i> , <i>Streptococcus mitis</i> Association with <i>H. pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Συστηματική χρόνια φλεγμονή

Μοντέλο ογκογένεσης: bacterial driver–passenger

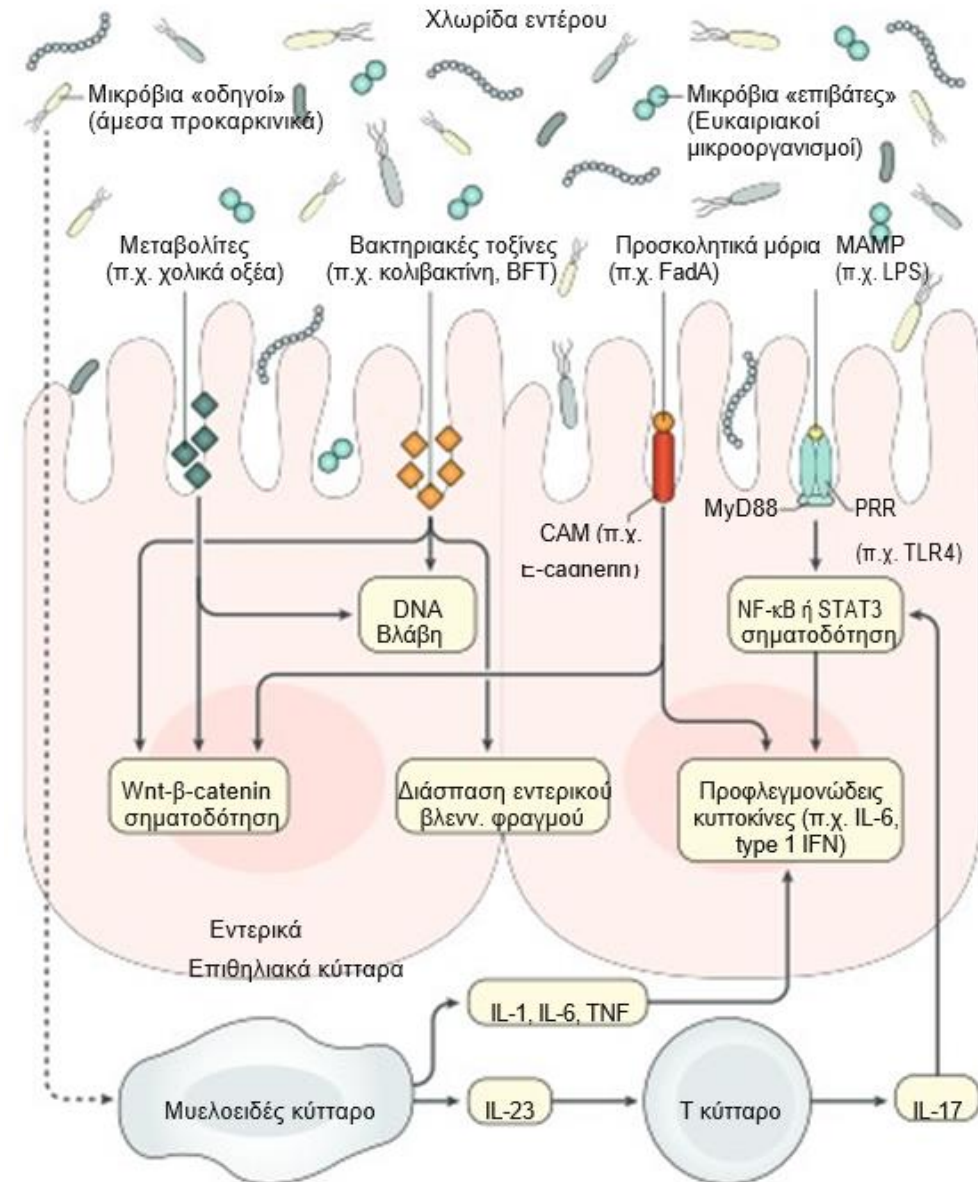
«Οδηγοί»

1. *Bacteroides fragilis*
2. genotoxic *Escherichia coli*

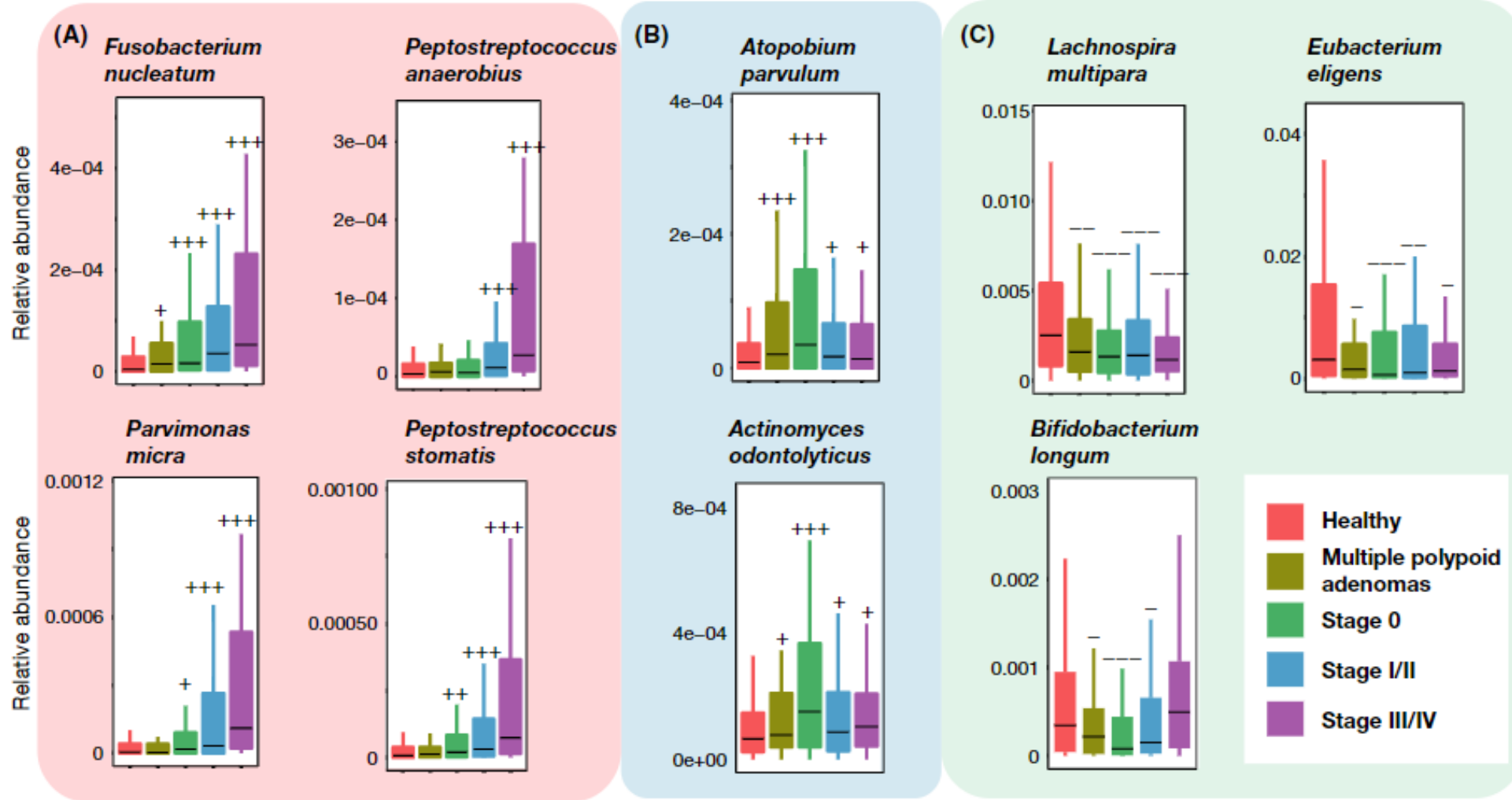
«Επιβάτες»

1. Streptococcaceae
2. Coriobacteriaceae
3. *Fusobacterium spp*

Wong SH et al. Nature Rev Gastroenterol Hepatol 2019



Μεταβολές της μικροβιακής χλωρίδας κατά την καρκινογένεση στην Ιαπωνία



(A) Γνωστά μικρόβια που αυξάνονται κατά την καρκινογένεση, (B) Μικρόβια που επικρατούν σε αδενώματα και ΚΠΕ σταδίου 0, (Γ) Μικρόβια που ελαττώνονται κατά την καρκινογένεση

Δυνητικές κλινικές εφαρμογές σχετιζόμενες με τη μικροβιακή χλωρίδα στον ΚΠΕ

Βιο-δείκτες Διαλογής

- Ανάδειξη ΚΠΕ ή αδενώματος σε ασυμπτωματικά άτομα

Προγνωστικοί βιο-δείκτες

- Πρόβλεψη κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με ΚΠΕ
- Πρόβλεψη ανταπόκρισης σε θεραπεία ή εμφάνισης ΑΕ

Τροποποίηση της θεραπείας

- Τροποποίηση της χλωρίδας βελτιώνει την απόκριση στην ανοσο- ή χημειοθεραπεία ή μειώνει τις ΑΕ τους

Τροποποίηση της πρόληψης του ΚΠΕ

- Τροποποίηση χλωρίδας για πρόληψη ΚΠΕ σε πληθυσμούς υψηλού ή μέσου κινδύνου

Τύποι δεικτών

- Μικροβιακά γονίδια
- Μικροβιακοί μεταβολίτες
- Ορολογικοί δείκτες σχετιζόμενοι με τη χλωρίδα

Δείγματα

- Κόπρανα, αίμα, ιστός από στοματική κοιλότητα ή όγκο



Προσεγγίσεις

- Διαιτητική παρέμβαση
- Πρεβιοτικά
- Προβιοτικά
- Μεταμόσχευση κοπράνων
- Αντιβιοτικά
- Μικροβιακοί μεταβολίτες