

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγήτρια Ε.Ι. Γκόγκα



ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

11 Νοεμβρίου 2020

Μ. Σαμάρκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμωξιολογίας



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Ε. Ι. Παμαρέλλης - Μπουρμπούλης

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καθηγητής Γ. Δημόσιους
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλίκου
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπάκου

ΠΕΡΙΓΡΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α' ΕΞΑΜΗΝΟΥ
ΑΘΗΝΑ 2019



ΤΙ ΕΊΝΑΙ ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ;

TheScientist

EXPLORING LIFE, INSPIRING INNOVATION

[News](#) ▾ [Magazine](#) ▾ [Multimedia](#) ▾ [Subjects](#) ▾ [Surveys](#)

Advertisement



[The Scientist](#) » [Magazine](#) » [Commentary](#)

'Ome Sweet 'Omics-- A Genealogical Treasury of Words

"So intricate and inscrutable a mystery is the origin of language that in 1866 the French Society of Linguistics formally banned further research on the subject." --J. H. Dirckx, 1977. (Dx + Rx: A Physician's Guide to Medical Writing) Genomics and Proteomics are the buzzwords of the dawning millennium. There is no counting of www.-ics.com and www.-ix.com sites to be found on the Web. That most of these terms, old and new, have been contrived as slogans to attract attention, does not diminish t

By Joshua Lederberg | April 2, 2001

antigenome
bacteriome
basidiome
biome
cardiome
caulome
chondriome
cladome
coelome
epigenome
erythrome
genome
geome
hadrome
histome

immunogenome
immunome
haptenome
karyome
lentome
microbiome
mnemome
mycetome
neurome
odontome
osteome
pharmacogenome
phenome
phyllome
physiome

plastidome
plerome
proteinome
proteome
psychome
regulome
rhadome
rhizome
stereome
thallome
tracheome
transcriptome
trichome
vacuome

Ορισμοί



- **Human microbiome:** όλο το οικοσύστημα (habitat) των μικροοργανισμών που εδρεύουν μόνιμα στο ανθρώπινο σώμα (ή σε μία θέση αυτού)
 - Στο μικροβίωμα περιλαμβάνονται εκτός από τους μικροοργανισμούς αυτούς καθ' εαυτούς και το γονιδίωμά τους καθώς και το «περιβάλλον» του οικοσυστήματος (επομένως και στοιχεία του ξενιστή πχ το μικροβίωμα του εντέρου περιλαμβάνει και τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου)
 - Φυσιολογική χλωρίδα – ο όρος εγκαταλείπεται αφού οι περισσότεροι από τους παραπάνω μικροοργανισμούς δεν ανήκουν στο φυτικό βασίλειο
- **Human microbiota:** όλα τα γονίδια και τα γονιδιακά προϊόντα (RNA, πρωτεΐνες, μεταβολίτες) των μονίμων μικροβιακών κοινοτήτων
 - Απαρτίζεται από τις μικροβιακές κοινότητες που εδρεύουν στα διαφορετικά «οικοσυστήματα» του ανθρωπίνου σώματος
 - Π.χ. gut microbiota, lung microbiota, skin microbiota



The vocabulary of microbiome research: a proposal

Julian R. Marchesi^{1,2} and Jacques Ravel^{3,4*}

Microbiota

The assemblage of microorganisms present in a defined environment. The term microbiota was first defined by Lederberg and McCray [1] who emphasized the importance of microorganisms inhabiting the human body in health and disease. This microbial census is established using molecular methods relying predominantly on the analysis of 16S rRNA genes, 18S rRNA genes, or other marker genes and genomic regions, amplified and sequenced from given biological samples. Taxonomic assignments are performed using a variety of tools that assign each sequence to a microbial taxon (bacteria, archaea, or lower eukaryotes) at different taxonomic levels from phylum to species.

Microbiome

This term refers **to the entire habitat**, including the microorganisms (bacteria, archaea, lower and higher eukaryotes, and viruses), their genomes (i.e., genes), and the surrounding environmental conditions. This definition is based on that of “biome,” the biotic and abiotic factors of given environments. Others in the field limit the definition of microbiome to the collection of genes and genomes of members of a microbiota. It is argued that this is the definition of metagenome, which combined with the environment constitutes the microbiome. The microbiome is characterized by the application of one or combinations of metagenomics, metabonomics, metatranscriptomics, and metaproteomics combined with clinical or environmental metadata.



MeSH

MeSH

microbiome

Save search Limits Advanced

Display Settings: Full

Send to:

Microbiota

The full collection of microbes (bacteria, fungi, virus, etc.) that naturally exist within a particular biological niche such as an organism, soil, a body of water, etc.

Year introduced: 2014

PubMed search builder options

Subheadings:

drug effects

etiology

genetics

immunology

Restrict to MeSH Major Topic.

Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy

Tree Number(s): G06.755, G16.500.275.157.049.100.500, N06.230.124.04

MeSH Unique ID: D064307

Entry Terms:

- Microbiotas
- **Microbiome**
- Microbiomes
- Human **Microbiome**
- Human Microbiomes
- Microbiomes, Human
- **Microbiome**, Human



CONCISE REVIEW FOR CLINICIANS

A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease

Sahil Khanna, MBBS, MS, and Pritish K. Tosh, MD

The term *microbiome* refers to the total number of microorganisms and their genetic material and is contrasted from the term *microbiota*, which is the microbial population present in different ecosystems in the body.



Ερμηνευτικό Λεξικό Εντομολογικών Όρων – Κ. Μπουχέλος

M

metopidium, μετωπίδιον· στα Membracidae (**Hem.: Auchenorrhyncha**) η επικλινής άνω επιφάνεια του **prothorax**

micans (*mica* = μαρμαρυγίας), λάμπων βλ. **glabrus**, **nitid**, **pollitus**

micellae, μικύλλια, επιμήκη υπομικροσκοπικά κρυσταλλικά μέρη των ινών της χιτίνης σε παράλληλη διάταξη με τους άξονές τους

micraner, (*μικρός + ανήρ*), ασυνήθιστα μικρό ♂ μυρμήγκι (**Hym. Formicidae**)

microergate, μικροεργάτης, νάνο ιωρούγκι-εργάτης. **microergate**

microbiota, μικροβίωτα, η μικροχλωρίδα και η μικροπανίδα ενός οργανισμού

Microcoryphia = **Archaeognatha**

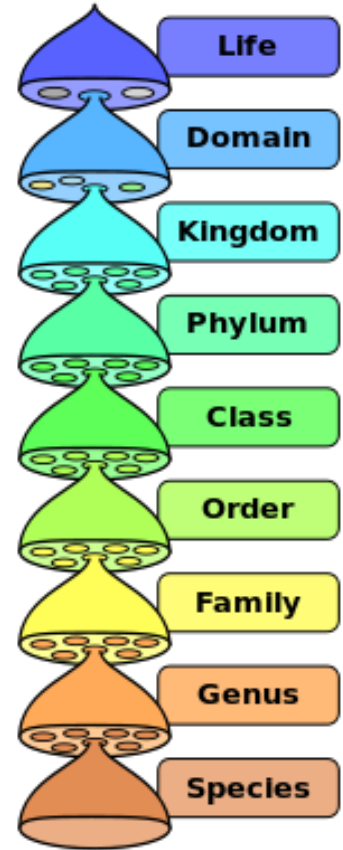
microcephalic phase, μικροκεφαλική φάσις· στα **Muscomorpha (Dipt.)**: η πρώιμη φάσις του **phanerocephalic substage** κατά την οποία η κεφαλή του εντόμου είναι πολύ μικρή

microchaeta, μικροχαίτη (μικρή τρίχα), **setula**

Επιπλέον ορισμοί & συμβάσεις



- Συμβιωτικός (Symbiotic): ο μικροοργανισμός που βρίσκεται σε στενή και μακροχρόνια αλληλεπίδραση με τον ξενιστή του
 - Mutualism vs Commensalism vs Parasitism
 - Commensal: ο μικροοργανισμός που επωφελείται από τον ξενιστή του χωρίς να τον βλάπτει
 - Parasite: ο μικροοργανισμός που επωφελείται από τον ξενιστή βλάπτοντάς τον
- Δυσβίωση (Dysbiosis): η διαταραχή στην ισορροπία των μικροοργανισμών στο σώμα



Συνομοταξία ή φύλο	Ομοταξία ή κλάση	Τάξη	Οικογένεια	Γένος
Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rickettsiales	Rickettsiaceae	Rickettsia
		Rhizobiales	Brucellaceae	Brucella
	Betaproteobacteria	Neisseriales	Neisseriaceae	Neisseria
		Burkholderiales	Alcaligenaceae	Bordetella
	Gammaproteobacteria	Legionellales	Coxiellaceae	Coxiella
			Legionellaceae	Legionella
		Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	Pseudomonas
		Vibrionales	Vibrionaceae	Vibrio
		Aeromonadales	Aeromonaceae	Aeromonas
	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Enterobacter, Escherichia Salmonella	
Pasteurellales	Pasteurellaceae	Aggregatibacterium Haemophilus Pasteurella		
Epsilonproteobacteria	Campylobacteriales	Campylobacteraceae	Campylobacter	
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium
		Lachnospiraceae	Lachnospira	
		Rumminococcaceae	Faecalibacterium Ruminococcus	
	Bacilli	Bacillales	Staphylococcaceae	Staphylococcus Bacillus
			Bacillaceae	Lactobacillus Pediococcus
		Enterococcaceae	Enterococcus	
Streptococcaceae	Streptococcus Lactococcus			
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	Corynebacteriaceae	Campylobacter
		Mycobacteriaceae	Mycobacterium	
		Micrococaceae	Microbacterium	
	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
		Leptotrichiaceae	Streptobacillus	
Bacterioidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacterioidaceae	Bacteroides
		Porphyromonadeceae	Porphyromonas	
		Prevotellaceae	Prevotella	
Flavobacteriia	Flavobacteriales	Flavobacteriaceae	Flavobacterium	
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Verrucomicrobium

Αντιπροσωπευτικά γένη ανά φύλο



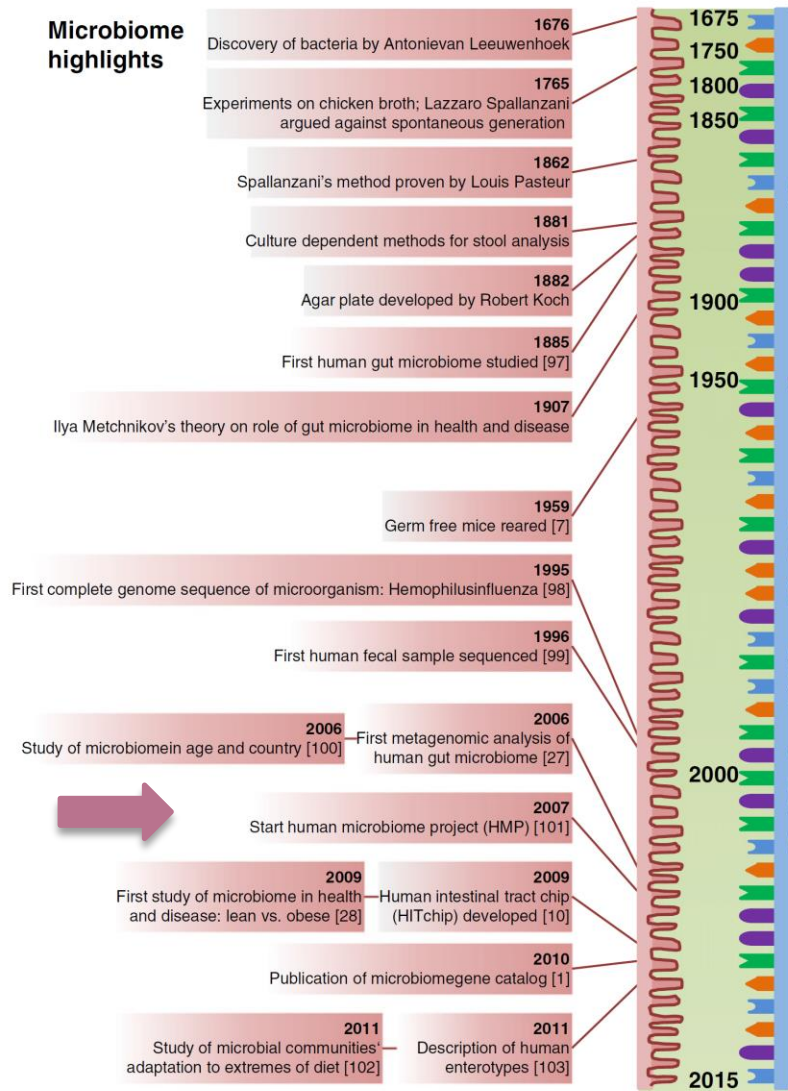
- **Proteobacteria:** Brucella, Neisseria, Legionella, Pseudomonas, Escherichia
- **Firmicutes:** Campylobacter, Clostridium, Staphylococcus, Streptococcus
- **Actinobacteria:** Mycobacterium, Bifidobacterium
- **Fusobacteria:** Fusobacterium, Streptobacillus
- **Bacterioidetes:** Bacteroides, Prevotella
- **Verrucomicrobia:** Verrucomicrobium



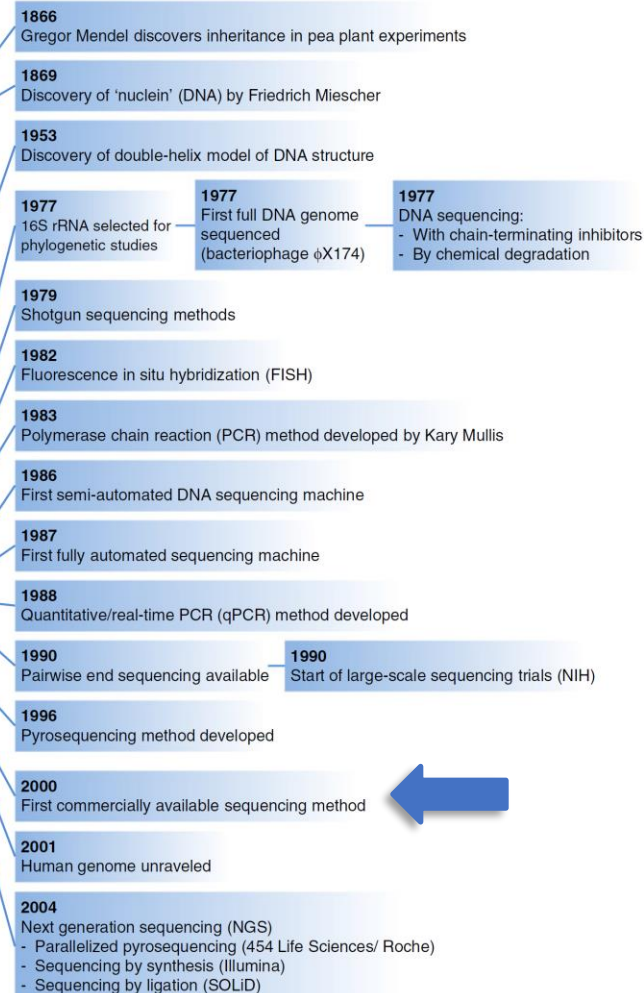
ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ



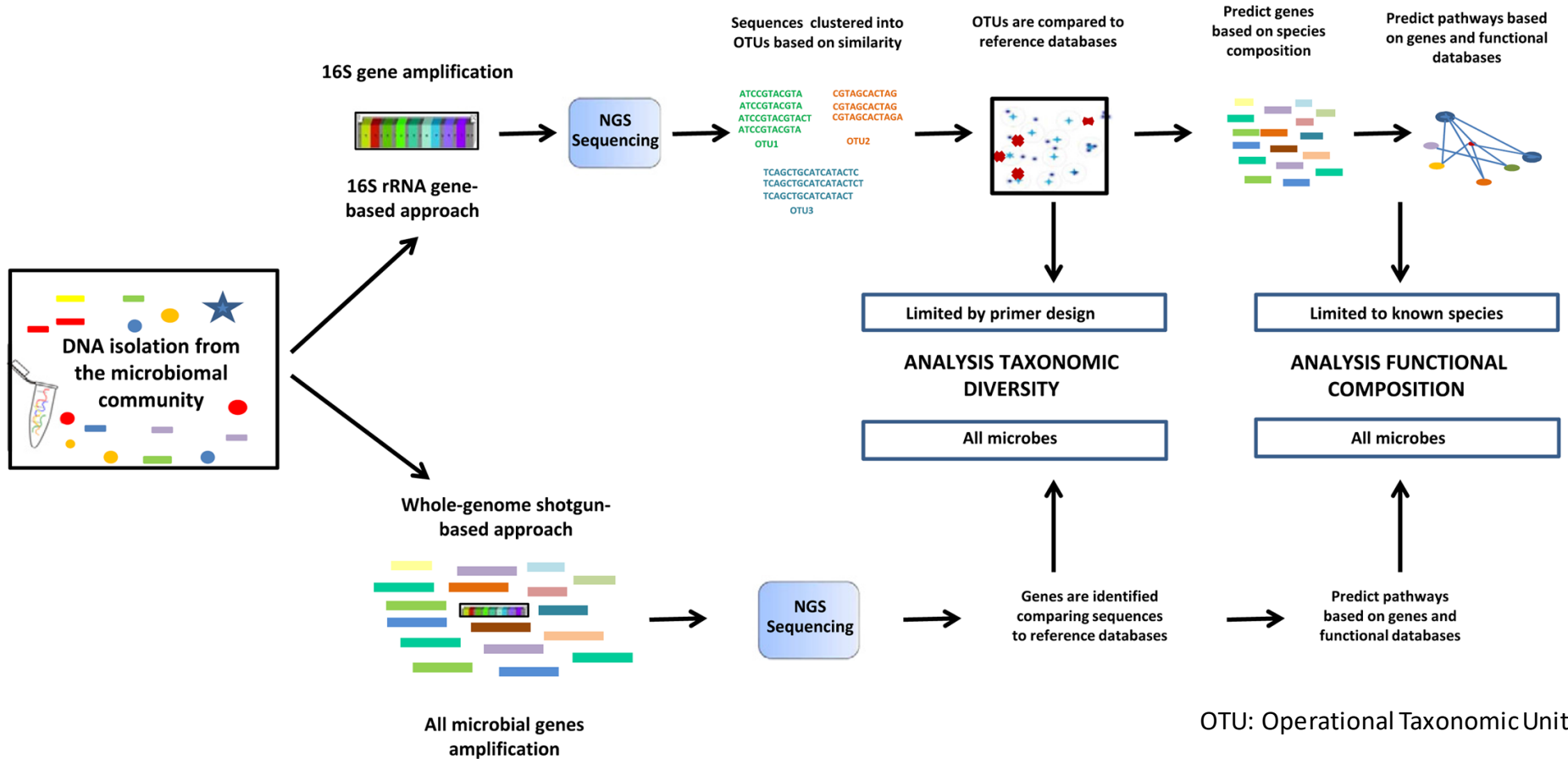
Microbiome highlights



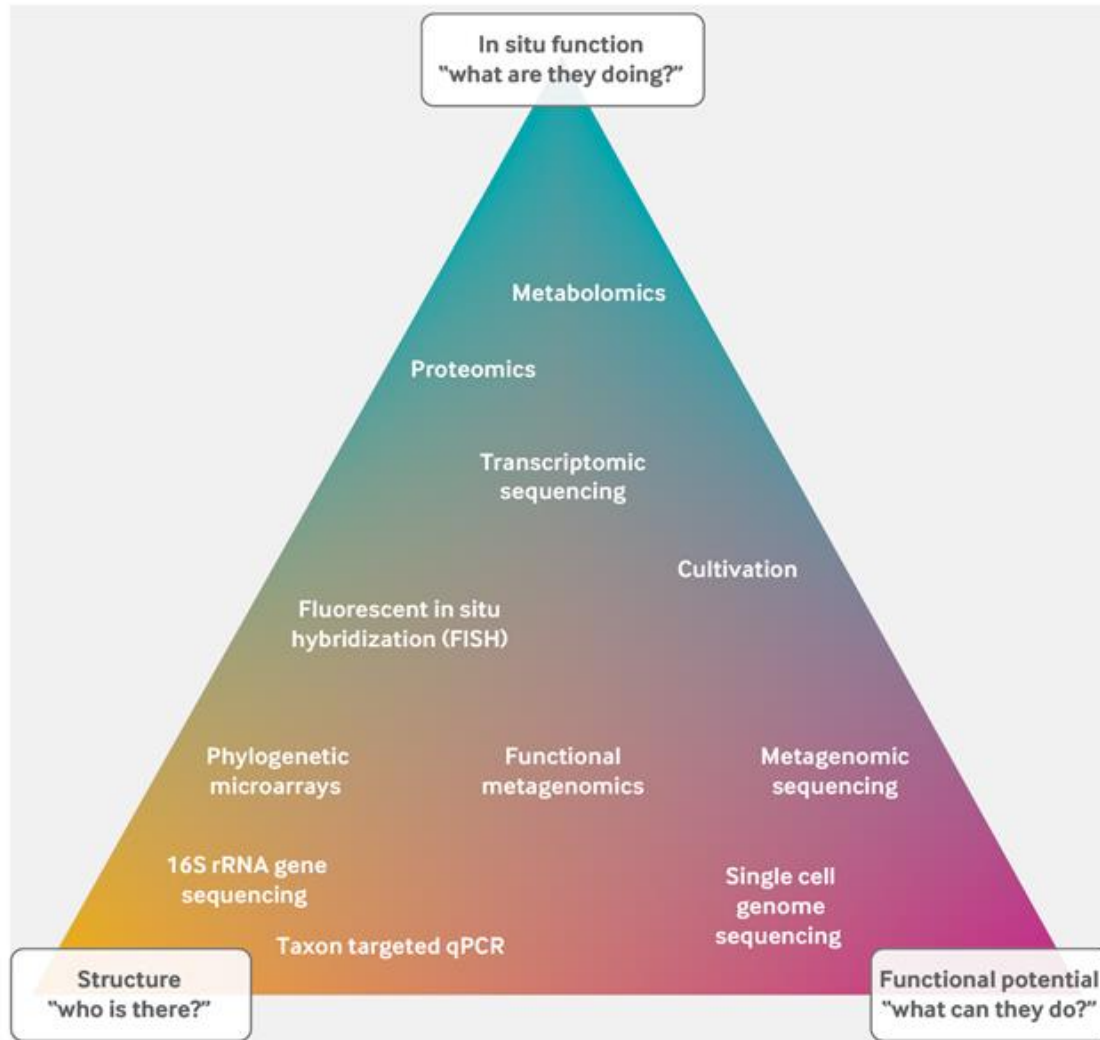
Genetics highlights



Μελέτη του μικροβιώματος



Μελέτη του μικροβιώματος



Χαρακτηριστικά του μικροβιώματος



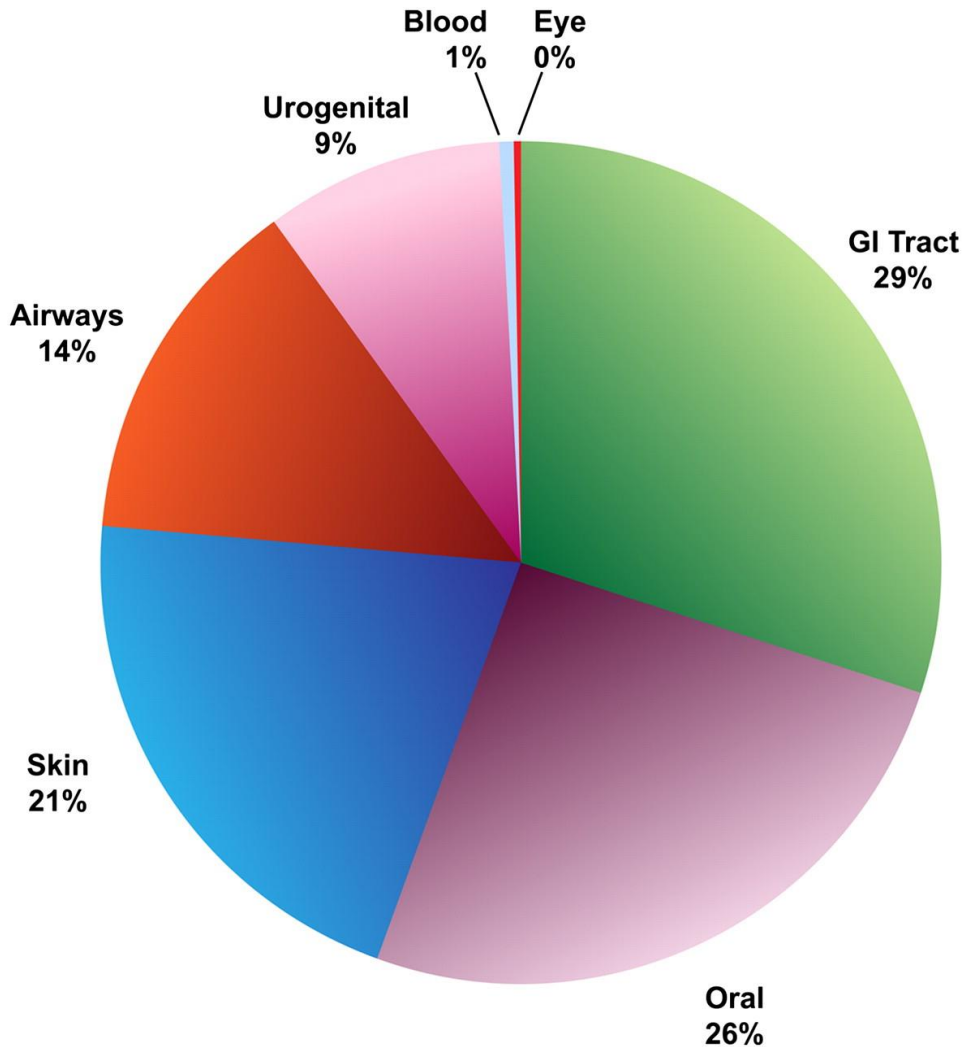
- Μέγεθος μικροβιώματος
 - $\sim 90 \times 10^{12}$ μικροοργανισμοί (βακτήρια, αρχαία, ιοί και μικροευκαρυωτικοί οργανισμοί)
 - Αριθμός κυττάρων: $> 10x$ των κυττάρων του ανθρωπίνου σώματος
 - Μέγεθος γονιδιώματος: $> 250x$ του ανθρώπινου γονιδιώματος
- Σύσταση
 - Διαφορές οικοσυστημάτων: σε κάθε οικοσύστημα (habitat) υπάρχουν διαφορετικά είδη μικροοργανισμών προσαρμοσμένα σε αυτό
 - Αφθονία (abundance): η σχετική ποσότητα των μικροοργανισμών σε διαφορετικά οικοσυστήματα του ανθρωπίνου σώματος
 - Αντιπροσώπευση (ubiquity): παρουσία ενός μικροοργανισμού σε διαφορετικά άτομα

Και άλλη ορολογία !



- **Alpha diversity** (Within-samples taxonomic diversity): το εύρος της ποικιλίας των μικροοργανισμών και η σχετική τους αφθονία σε μία μικροβιακή κοινότητα πχ σε μια ανατομική θέση ενός ατόμου
 - **Shannon diversity index**: combines richness and diversity. It measures both the number of species and the inequality between species abundances. A large value is given by the presence of many species with well balanced abundances.
 - **Shannon evenness index**: a pure diversity index, independent of species richness. It measures how evenly the microbes are distributed in a sample without considering the number of species. Values can range from zero to one: from high dominance of a single species to perfectly equal abundances across all species.
- **Beta diversity** (Between-samples taxonomic diversity): οι διαφορές στη σύνθεση δύο μικροβιακών κοινοτήτων πχ μεταξύ δύο ανατομικών θέσεων ή μεταξύ της ίδιας ανατομικής θέσης δύο ατόμων
 - **Bray–Curtis dissimilarity**
 - **Jaccard distance**

Βακτηριακή κατανομή μικροβιώματος ανά θέση



- Τα λεγόμενα «κανονικά» παθογόνα αντιπροσωπεύονται ελάχιστα στο μικροβίωμα των υγιών ενηλίκων
- Εξαιρέσεις: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*
- Αντίθετα τα λεγόμενα «ευκαιριακά παθογόνα» έχουν ευρεία αντιπροσώπηση

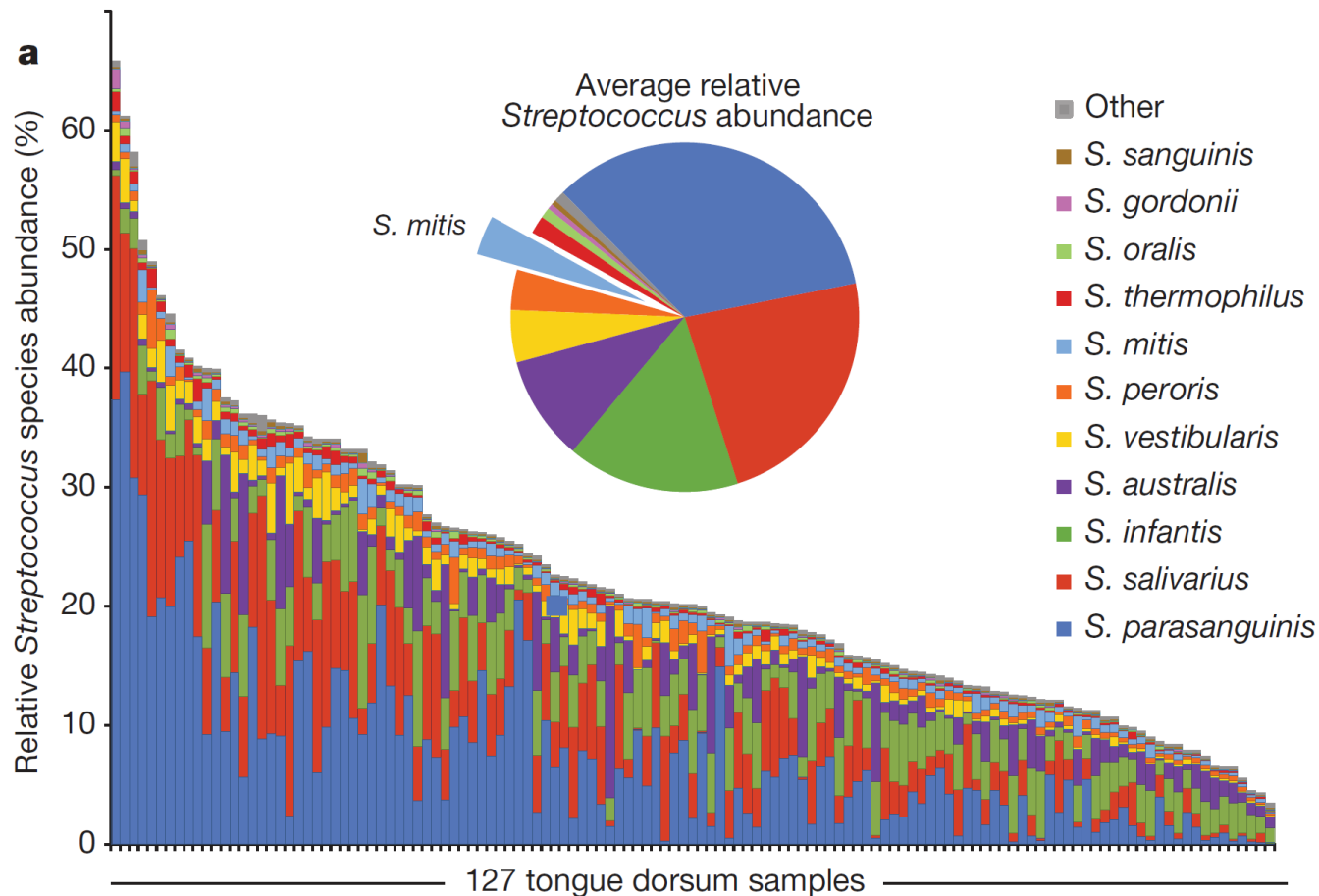


HUMAN MICROBIOME PROJECT



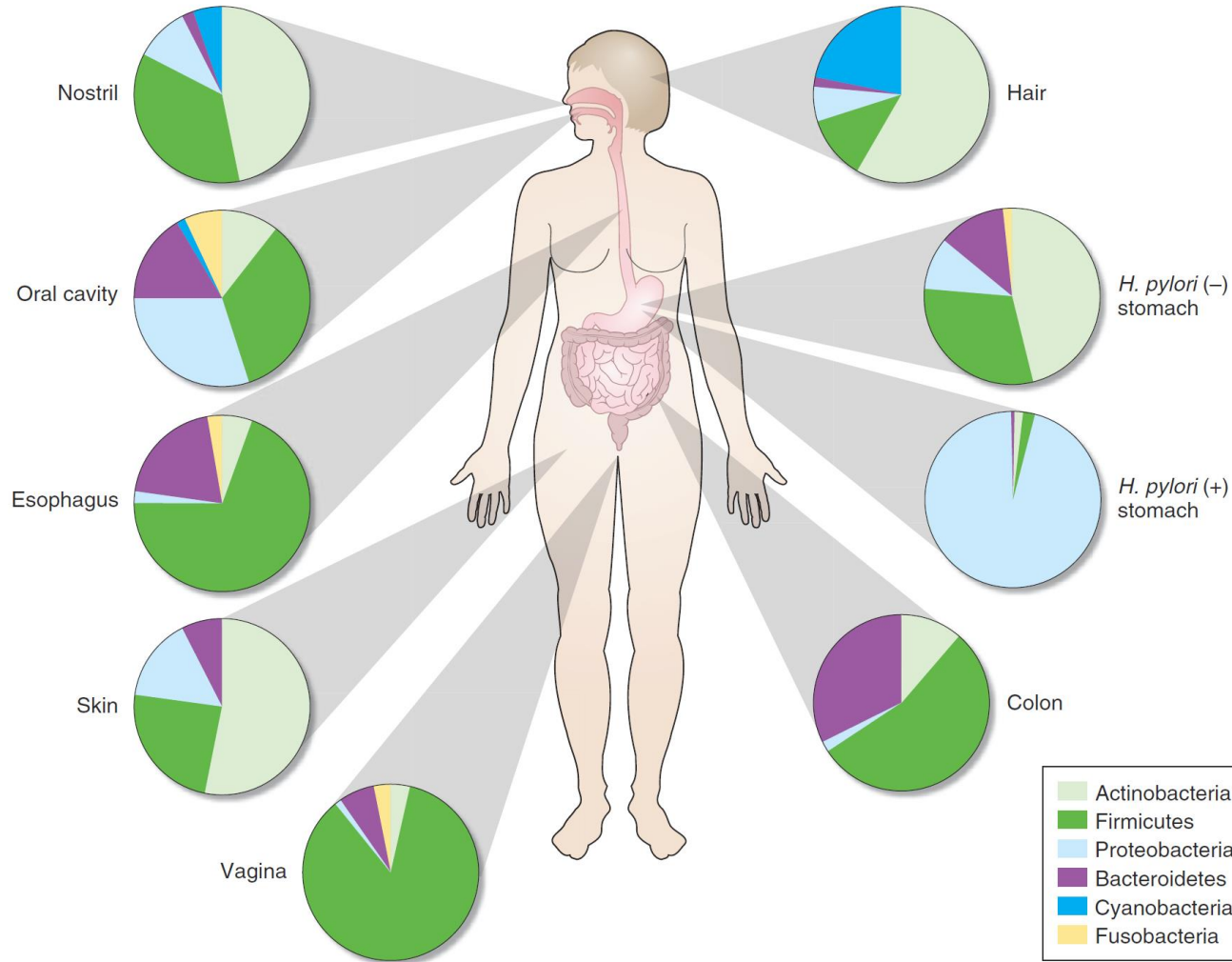
- Ανάλυση του βακτηριακού μικροβιώματος ενηλίκων ανδρών (15 θέσεις) και γυναικών (18 θέσεις)
 - 4,788 δείγματα από 242 ενήλικες (129 άνδρες και 113 γυναίκες)
- Κάθε θέση περιέχει μια διακριτή κοινότητα μικροοργανισμών
- Καμιά τάξη βακτηρίων δεν υπήρχε σε όλες τις θέσεις και σε όλα τα άτομα
- Η σχετική κατανομή των διαφορετικών μεταβολικών οδών ήταν παρόμοια, ειδικά σε ομάδες με κοινή φυλετική ή εθνική καταγωγή
 - Η μικροβιακή ποικιλότητα δεν εξηγείται ικανοποιητικά από άλλες κλινικές μεταβλητές όπως ηλικία, φύλο, BMI, αρτηριακή πίεση

Σχετική αφθονία 11 διαφορετικών ειδών *Streptococcus* σε δείγματα από τη ράχη της γλώσσας από 127 διαφορετικά άτομα



Το κάθε είδος εμφανίζει μεγάλο εύρος διακύμανσης ως προς την αφθονία του εντός ενός συγκεκριμένου οικοσυστήματος

Διαφορές στη σύσταση του μικροβιώματος ανά ανατομική θέση



Τα υψηλού επιπέδου ταξινομικά χαρακτηριστικά (πχ φύλα) εμφανίζουν χρονική σταθερότητα στο ίδιο άτομο, σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις

Σύνθεση μικροβιώματος



- Το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει εξελιχθεί παράλληλα προς το ανθρώπινο είδος με την ανάπτυξη ειδικών μικροβιακών κοινοτήτων που καταλαμβάνουν ειδικές ανατομικές φωλεές (niches) στο ανθρώπινο σώμα
- Ο αριθμός και η ποικιλία των βακτηρίων αυξάνουν από τον οισοφάγο προς το παχύ έντερο.
- Η σύνθεση του μικροβιώματος – εκτός από το γενετικό υπόστρωμα - επηρεάζεται και από εξωγενείς παράγοντες όπως κοινωνικές συμπεριφορές, διατροφή, συνθήκες υγιεινής, εμβολιασμοί, λήψη αντιμικροβιακών φαρμάκων

Εξέλιξη του μικροβιώματος στη διάρκεια της ζωής



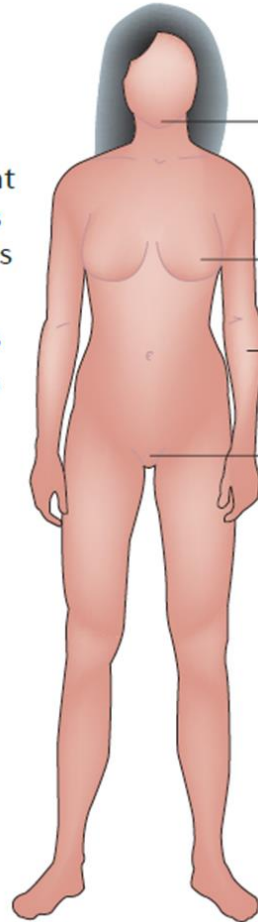
- Ο αποικισμός με συμβιωτικούς μικροοργανισμούς αρχίζει αμέσως μετά τη γέννηση
 - Έκθεση στο μικροβίωμα του μητρικού κόλπου
 - Έκθεση στο μικροβίωμα του μητρικού γάλακτος
 - Επαφή με το μητρικό δέρμα
- Στη βρεφική ηλικία ο αποικισμός συνεχίζεται μέσω των συνήθων δραστηριοτήτων (σίτιση, επαφή με άλλα άτομα)
 - Σε ηλικία 2,5 ετών το μικροβίωμα μοιάζει πολύ με αυτό του ενήλικα
- Ο αποικισμός φθάνει στη μέγιστη ποικιλότητά του κατά την εφηβική ηλικία και παραμένει αδρά σταθερός στην υπόλοιπη ζωή
- Στη γεροντική ηλικία η ποικιλότητα μειώνεται και το μικροβίωμα γίνεται περισσότερο ασταθές
 - Οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο ευπαθείς σε καταστάσεις που σχετίζονται με περιορισμένη ποικιλότητα πχ λοίμωξη από *C. difficile*

Acquisition of the microbiome in early life by vertical transmission, and factors modifying mother-to-child microbial transmission

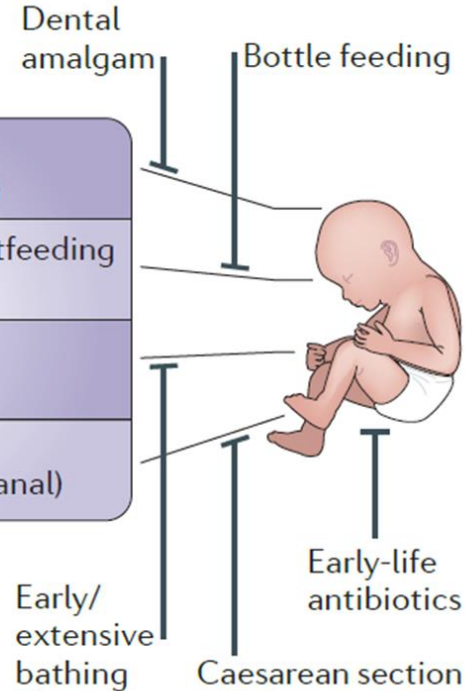


Effect of maternal exposures

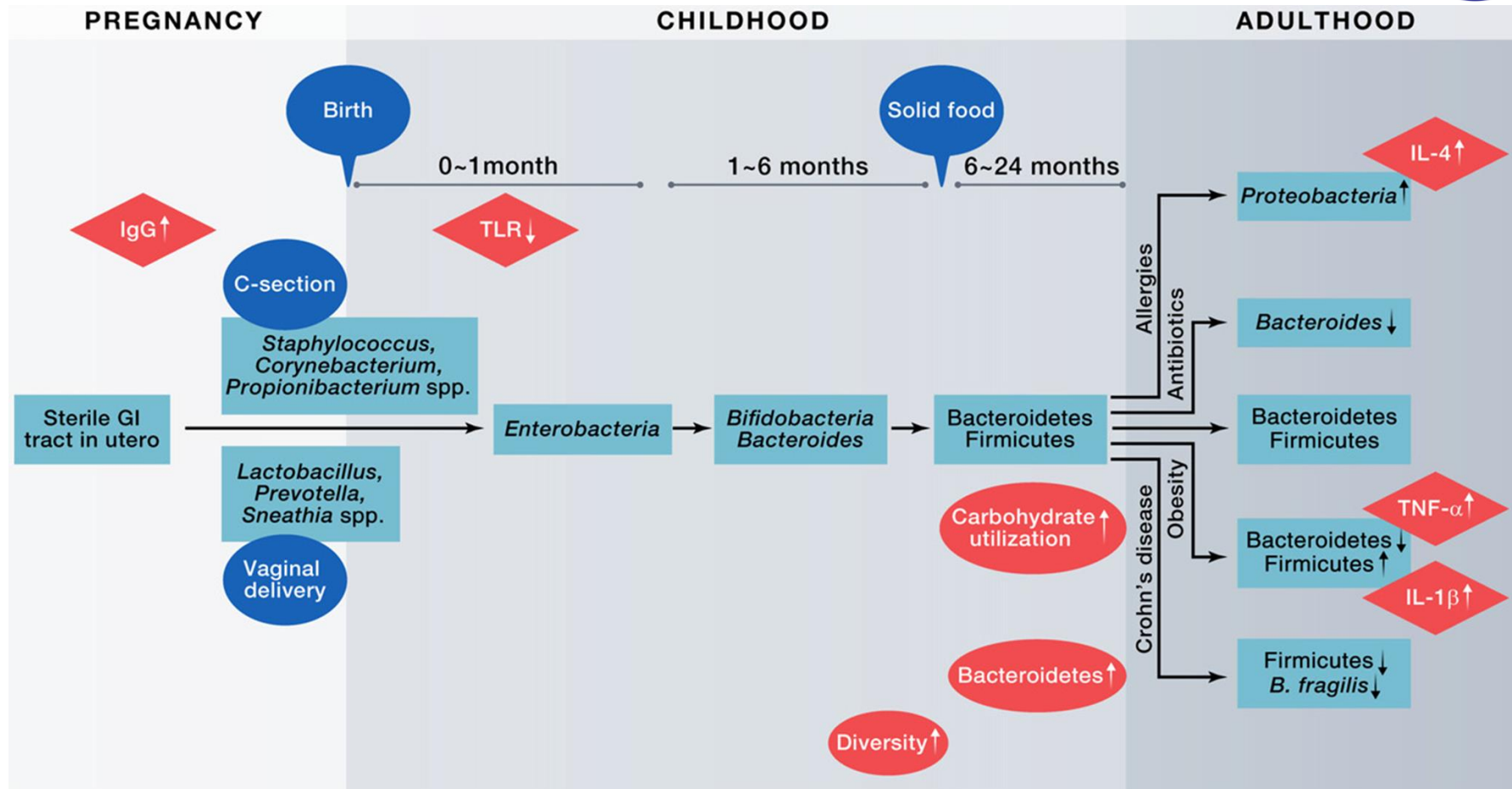
- Environment
 - Antisepsis
 - Antibiotics
 - Diet
- Other hosts
- Epigenetics



- Oral (pre-mastication of food)
- Mammary, through breastfeeding (selection)
- Cutaneous (contact with skin)
- Vaginal (passage through birth canal)



Εξέλιξη του μικροβιώματος στη διάρκεια της ζωής



Μικροβίωμα και γήρας



Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly

Marcus J. Claesson^{1,2*}, Ian B. Jeffery^{1,2*}, Susana Conde³, Susan E. Power¹, Eibhlís M. O'Connor^{1,2}, Siobhán Cusack¹, Hugh M. B. Harris¹, Mairead Coakley⁴, Bhuvanewari Lakshminarayanan⁴, Orla O'Sullivan⁴, Gerald F. Fitzgerald^{1,2}, Jennifer Deane¹, Michael O'Connor^{5,6}, Norma Harnedy^{5,6}, Kieran O'Connor^{6,7,8}, Denis O'Mahony^{5,6,8}, Douwe van Sinderen^{1,2}, Martina Wallace⁹, Lorraine Brennan⁹, Catherine Stanton^{2,4}, Julian R. Marchesi¹⁰, Anthony P. Fitzgerald^{3,11}, Fergus Shanahan^{2,12}, Colin Hill^{1,2}, R. Paul Ross^{2,4} & Paul W. O'Toole^{1,2}

The individual microbiota of people in long-stay care was significantly less diverse than that of community dwellers. Loss of community-associated microbiota correlated with increased frailty.

Alterations in inflammatory adults. Here w residence loca

of subjects by diet separated them by the same residence location and microbiota groupings. The separation of microbiota composition significantly correlated with measures of frailty, co-morbidity, nutritional status, markers of inflammation and with metabolites in faecal water. The individual microbiota of people in long-stay care was significantly less diverse than that of community dwellers. Loss of community-associated microbiota correlated with increased frailty. Collectively, the data support a relationship between diet, microbiota and health status, and indicate a role for diet-driven microbiota alterations in varying rates of health decline upon ageing.

ing obesity and that of younger relating with over, clustering

Το μικροβίωμα του στόματος



- Ποικίλο και άφθονο
 - Δείγματα από 98 υγιείς ενήλικες: Σε επίπεδο είδους βρέθηκαν 3621 διαφορετικοί φυλότυποι στο σάλιο και 6888 στην οδοντική πλάκα
- Γειτονικές αλλά διαφορετικές θέσεις εντός της στοματικής κοιλότητας έχουν διαφορετικό μικροβίωμα
 - Το μικροβίωμα των αμυγδαλών είναι διαφορετικό από αυτό της γλώσσας και από αυτό της υπερώας
- Human Microbiome Project: σχεδόν 70 διαφορετικά γένη μικροοργανισμών
 - Actinomyces, Bacteroides, Prevotella, Streptococcus, Fusobacterium, Leptotrichia, Corynebacterium, Veillonella, Rothia, Capnocytophaga, Selenomonas, and Treponema, TM7 lineage, Methanobrevibacter spp.

Μικροβίωμα δέρματος



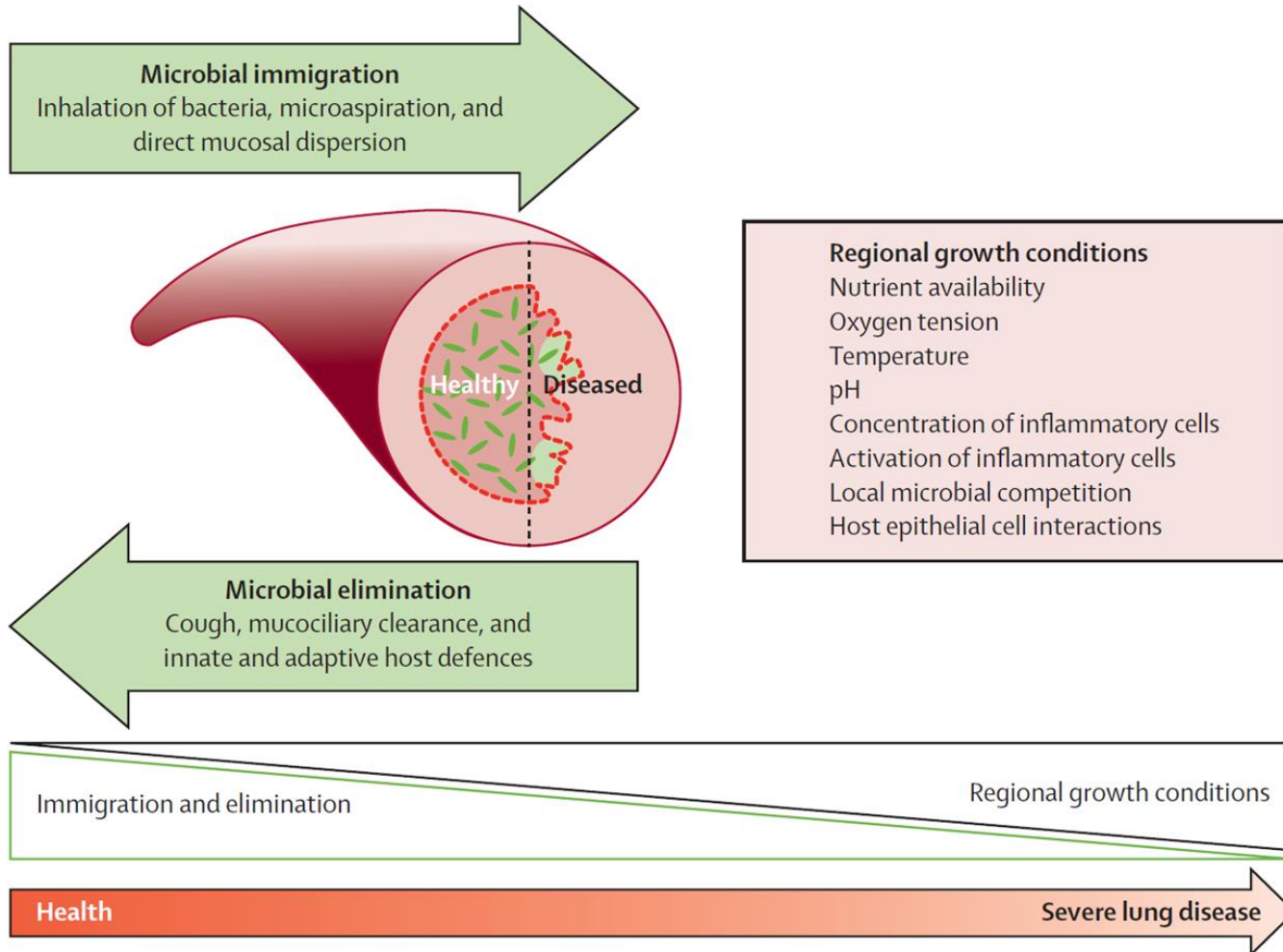
- Αποτελείται από ομάδες διακριτών τοπικών οικοσυστημάτων και φωλεών
 - Διαφορές θερμοκρασίας, υγρασίας, κατανομή αδένων δέρματος (πχ σμηγματογόνων)
 - Σε περιοχές πλούσιες σε σμηγματογόνους αδένες το μικροβίωμα εμπλουτίζεται σε *Propionibacterium* spp, σε υγρές περιοχές σε *Corynebacterium*, ενώ σε ξηρές σε β -*proteobacteria*.
- Το μικροβίωμα του δέρματος είναι αυτό που διαφέρει περισσότερο μεταξύ των υγιών ατόμων (beta diversity)
 - Ηλικία, φύλο, τοπικό κλίμα και γεωγραφική θέση, ανοσοποιητικό σύστημα και γενετικοί παράγοντες του ξενιστή, επάγγελμα, προσωπική υγιεινή
- Κυρίαρχα φύλα: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*
 - Συνήθη είδη: *Corynebacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Malassezia* spp.
 - Η σύστασή του είναι ριζικά διαφορετική από άλλα συστήματα, ακόμα και σε επίπεδο φύλων: πχ κυρίαρχα φύλα στο έντερο: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*

Μικροβίωμα αεραγωγών και πνεύμονος



- Το παλιό δόγμα: **το αναπνευστικό σύστημα κάτω από τις φωνητικές χορδές είναι στείρο**
- Η μελέτη του μικροβιώματος του πνεύμονα δεν αποτελεί μέρος του Human Microbiome Project
- Η χρήση μη καλλιεργητικών τεχνικών έδειξε την παρουσία μικροοργανισμών σε καλλιεργητικά στείρα δείγματα από το αναπνευστικό
 - Δείγματα: από ρινοφαρυγγικά swabs μέχρι βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)
- Το βακτηριακό περιεχόμενο ήταν μικρότερο στις βαθύτερες θέσεις στον πνεύμονα
- Κυρίαρχα φύλα στο BAL: Firmicutes & Bacteroidetes
 - Prevotella, Veillonella
- Πρόκειται για ζώντα βακτήρια ή τμήματα νεκρών βακτηρίων;
 - Τα υπάρχοντα δεδομένα συγκλίνουν υπέρ της άποψης ότι πρόκειται για ζωντες μικροοργανισμούς
 - Η πιθανότερη πηγή είναι το ανώτερο αναπνευστικό

Καθοριστές του μικροβιώματος του πνεύμονα



Μικροβίωμα πεπτικού σωλήνα



- Περιφερικό άκρο οισοφάγου: σχετικά περιορισμένη ποικιλία (Firmicutes – Streptococci)
 - Αύξηση της ποικιλίας και του μικροβιακού φορτίου σχετίζεται με παθολογία στον οισοφάγο (οισοφαγίτιδα, οισοφάγος Barrett)
- Στόμαχος: Περιορισμένη ποικιλία. Κυρίαρχο είδος *H. pylori* αλλά έχουν ανιχνευθεί με ανάλυση 16S rRNA 128 βακτηριακοί φυλότυποι
 - Διαταραχές στη σύνθεση των μικροβιακών κοινοτήτων στο στόμαχο μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία ή χρόνια γαστρίτιδα
 - Λήψη PPI ή αχλωρυδρία οδηγούν σε βακτηριακή «υπερανάπτυξη» και ποικιλότητα και έχουν συσχετισθεί με γαστρικό καρκίνο.

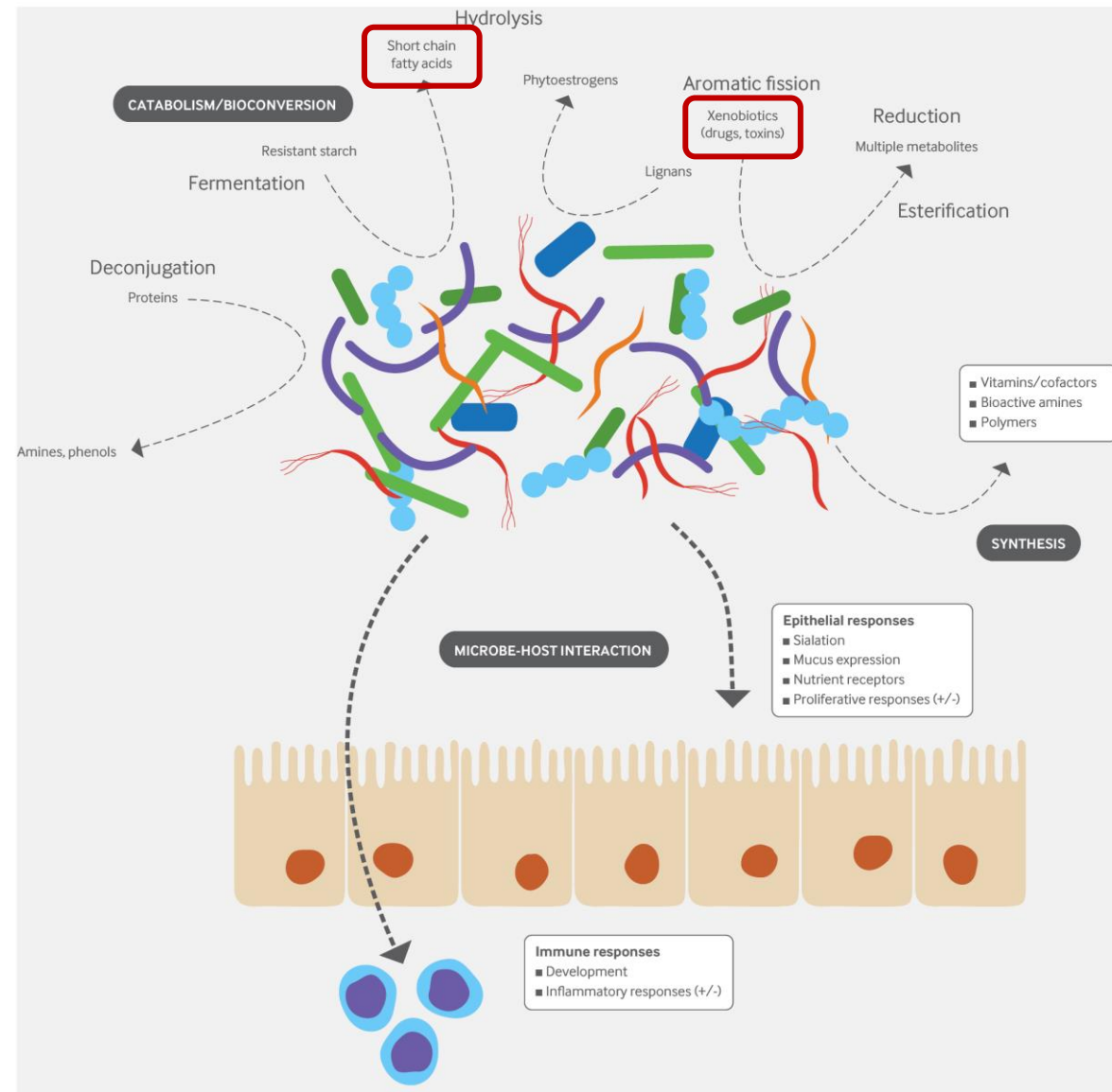
Μικροβίωμα πεπτικού σωλήνα



- Η ποικιλότητα αυξάνει από το δωδεκαδάκτυλο προς το παχύ έντερο
 - Δωδεκαδάκτυλο και νήστιδα: περιοχές χαμηλής ποικιλότητας
 - Τελικός ειλεός και περιφερικότερα: υψηλή ποικιλότητα
- Λεπτό έντερο: κυριαρχούν Gram(+) βακτήρια του φύλου Firmicutes (γέννη Streptococcus, Veillonella, Clostridium)
- Παχύ έντερο: κυριαρχούν τα φύλα Bacteroidetes (γένος Bacteroides) και Firmicutes (γέννη Clostridium, Faecalibacterium, Lactobacillus, και Ruminococcus).

Λειτουργίες του μικροβιώματος

- Συμμετοχή ή παρέμβαση στη μεταβολική λειτουργία του ξενιστή
- Άμεση αλληλεπίδραση με τον ξενιστή
- Αυτόνομη μεταβολική λειτουργία: Σύνθεση ουσιών που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του ξενιστή ή στη σηματοδότηση





ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το μικροβίωμα και το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή



- Το ανοσοποιητικό μας σύστημα (φυσική και επίκτητη ανοσία) έχει εξελιχθεί ώστε να χρειάζεται μικροβιακές αλληλεπιδράσεις για την ανάπτυξή του
 - Germ-free mice: μειωμένη εκκριτική IgA στο έντερο, ελλειμματική ανάπτυξη GALT, μικρότερες πλάκες του Peyer και μεσεντέριοι λεμφαδένες, ελλειμματική ανοσιακή απόκριση σε παθογόνα
 - IgA: σημαντικός ρόλος στην βλεννογόνο ανοσία – επάγεται σε απάντηση σε ειδικά συμβιωτικά βακτήρια και προστατεύει τις βλεννογόνιες επιφάνειες (φραγμός μεταξύ ξενιστή και μικροβιώματος)
- Τα συμβιωτικά βακτήρια συμμετέχουν στην εκπαίδευση και στη λειτουργική ρύθμιση (tuning) του ανοσοποιητικού – λειτουργούν σαν ανοσοενισχυτικά (adjuvants) για το σύνολο του ανοσοποιητικού συστήματος

Μικροβίωμα και φυσική ανοσία



- Το σύστημα της φυσικής ανοσίας αναγνωρίζει δομές των παθογόνων (Pathogen-associated molecular patterns) μέσω των υποδοχέων αναγνώρισης μορφών (πχ Toll-like receptors – TLRs, Nod-like receptors - NLRs)
- Τα συμβιωτικά βακτήρια μπορούν να καταστέλλουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και να προάγουν την ανοσολογική ανοχή
- Το μικροβίωμα προετοιμάζει τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας ώστε να ανταποκριθούν ταχέως στην παρουσία παθογόνων
- Το μικροβίωμα μπορεί να τροποποιήσει τις αποκρίσεις της φυσικής ανοσίας του ξενιστή ώστε να βελτιώσει τη θέση του στην αντίστοιχη φωλεά
 - *Bacteroides thetaiotaomicron*: επάγει βακτηριοκτόνα πεπτίδια που στοχεύουν σε άλλα εντερικά βακτήρια

Μικροβίωμα και ανοσορύθμιση



- Τα συμβιωτικά βακτήρια αποτελούν κρίσιμους και ενεργούς επαγωγείς ρυθμιστικών αποκρίσεων
 - Η εδραίωση της ανοσολογικής ανοχής είναι αδύνατη χωρίς την παρουσία των σημάτων των συμβιωτικών βακτηρίων του εντέρου
- Ο γαστρεντερικός σωλήνας αποτελεί προνομιούχο θέση επαγωγής ρυθμιστικών T κυττάρων (Treg)
 - Η ιδανική επαγωγή των Tregs στο περιβάλλον του παχέος εντέρου βασίζεται στη συνεργική δράση των μικροοργανισμών
- **Η επαγωγή ή ο πολλαπλασιασμός των Tregs έχει προταθεί σαν ένας πιθανός μηχανισμός δράσης των προβιοτικών**
 - Πιθανώς τα προβιοτικά μπορούν να ωθήσουν τα βλεννογόνια δενδριτικά κύτταρα προς προ-ρυθμιστικές δράσεις
 - Βάση για τον «σχεδιασμό» της επόμενης γενιάς προβιοτικών

Μικροβίωμα και ανοσορύθμιση



- Τα συμβιωτικά βακτήρια του εντέρου συμμετέχουν στην διάσπαση άπεπτων στοιχείων όπως οι φυτικές ίνες → παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA)
- SCFA / Βουτυρικό οξύ: ρυθμίζει το μέγεθος και τη δράση του δικτύου των Tregs στο περιβάλλον του παχέος εντέρου
 - Επιγενετική ρύθμιση της έκφραση γονιδίων

Αντίσταση αποικισμού (Colonization resistance)



- Προστασία του ξενιστή από εξωγενή παθογόνα μέσω των συμβιωτικών βακτηρίων του
 - Ανταγωνισμός για την ίδια οικολογική φωλεά
 - Τα συμβιωτικά βακτήρια περιορίζουν τον αποικισμό από παθογόνα μέσω ανταγωνισμού για ορισμένους μεταβολίτες → ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ (Colonization resistance)
- Τροποποίηση της διαθεσιμότητας διατροφικών παραγόντων από το μικροβίωμα → διαταραχή στην έκφραση γονιδίων λοιμογονικότητας από παθογόνα (πχ εντεροαιμορραγικό E. coli ή Clostridium difficile)
- Προϊόντα μεταβολισμού του μικροβιώματος (πχ SCFA) → καταστολή της έκφρασης γονιδίων λοιμογονικότητας παθογόνων (πχ Salmonella enterica)

Αντίσταση αποικισμού



- Το μικροβίωμα μπορεί να προάγει την δημιουργία ενός περιβάλλοντος ακατάλληλου για τα παθογόνα
 - Οι γαλακτοβάκιλλοι εμποδίζουν τον αποικισμό του κόλπου από παθογόνα μειώνοντας το τοπικό pH
- Το μικροβίωμα μπορεί να παράγει αντιμικροβιακά πεπτίδια τα οποία στρέφονται κατά των παθογόνων
 - E. coli: παράγει bacteriocins οι οποίες αναστέλλουν την ανάπτυξη του ίδιου ή παρομοίων βακτηριακών στελεχών → αναστολή της ανάπτυξης του εντεροαιμορραγικού E. coli
 - Staph epidermidis: παράγει αντιμικροβιακά πεπτίδια που εμποδίζουν το σχηματισμό του biofilm του Staph aureus



ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ



“Because of the paucity of data pertaining to a definitive role of variance in the microbiome as the source of disease, we limit the entirety of our discussion in this chapter to co-occurrence and associations, rather than presumptive causation”

Microbial Diversity Set-point Hypothesis



Σε περιοχές όπου το μικροβίωμα έχει φυσιολογικά χαμηλή ποικιλία, η αύξηση της ποικιλότητας οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις

Αντίστροφα σε περιοχές όπου υπάρχει φυσιολογικά μεγάλη ποικιλία, η μείωση της ποικιλότητας οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις

Πιθανές συσχετίσεις μικροβιώματος και παθολογικών καταστάσεων



TABLE. Diseases and Conditions With Potential Links to the Human Microbiome

Disease or condition	Proposed mechanism	Evidence	Possible therapies available to alter microbiota
CDI	Reduced microbial diversity	Animal and human studies	FMT for treatment of recurrent CDI and questionable use of probiotics for prevention of CDI
IBS	Reduced microbial diversity and decreased Bacteroidetes	Animal and human studies	Probiotics for treatment of IBS
Inflammatory bowel disease	Reduced microbial diversity	Human studies	Probiotics (VSL #3) for treatment of pouchitis, trials of FMT ongoing
Obesity and metabolic derangements	Reversed Firmicutes to Bacteroides ratio	Animal and human studies	Trials of FMT ongoing
Allergic disorders	Reduced microbial diversity	Animal and human studies	Studies of probiotics ongoing
MDRO colonization	Reduced microbial diversity	Human studies	Studies of probiotics ongoing
Neuropsychiatric illnesses	Disruption of intestinal barrier	Animal and human studies	None

CDI = *Clostridium difficile* infection; FMT = fecal microbiota transplantation; IBS = irritable bowel syndrome; MDRO = multidrug-resistant organism.

Φλεγμονώδης εντεροπάθειες



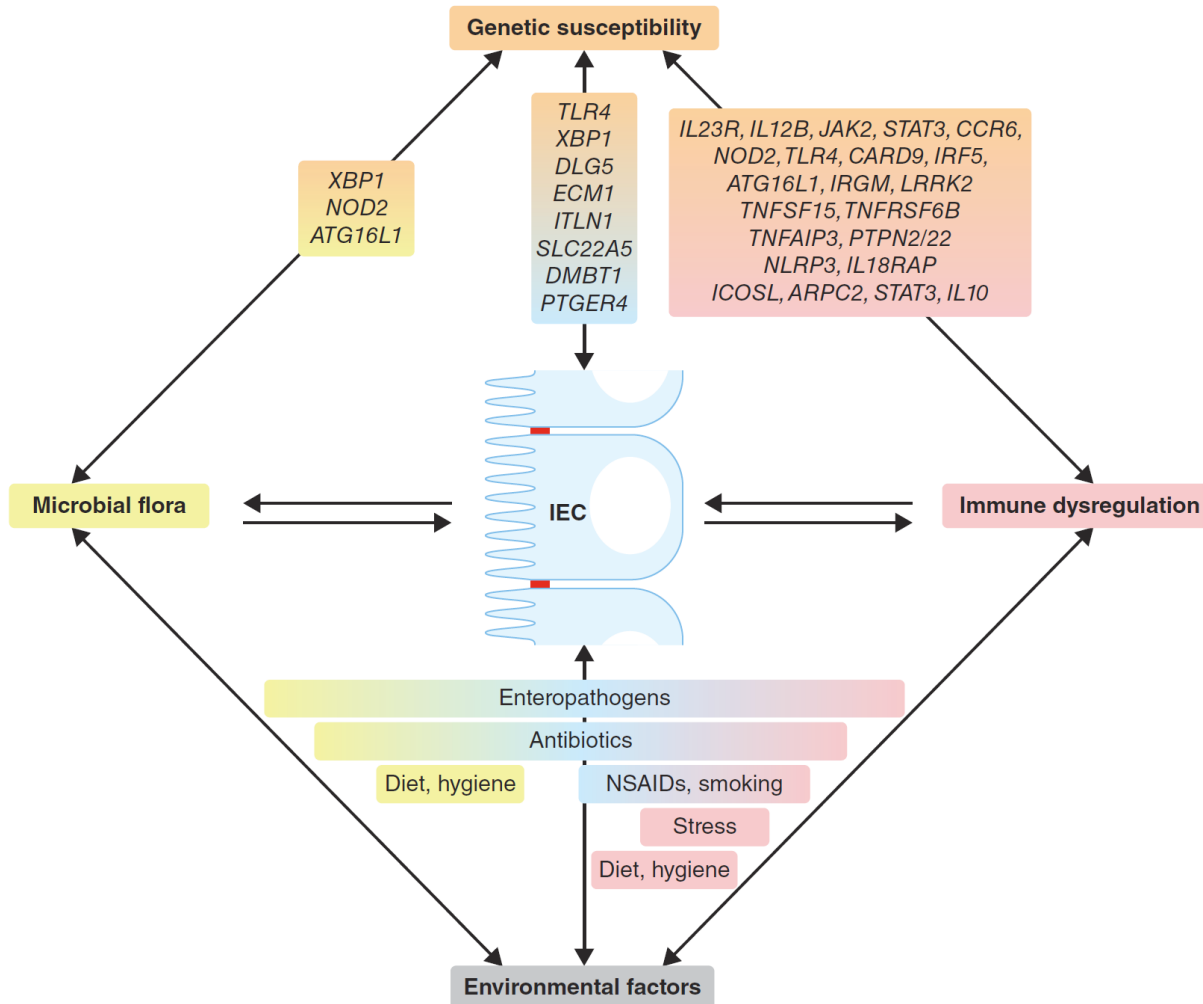
- Χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις που προσβάλλουν κυρίως το γαστρεντερικό σωλήνα, συνήθως με εξάρσεις και υφέσεις
 - Ελκώδης κολίτιδα – Νόσος του Crohn
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις:
 - Περιφερική αρθρίτιδα, σπονδύλιτιδα, ιερολαγονίτιδα
 - Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα
 - Δερματικά έλκη, γαγγραινώδες πυόδερμα, οζώδες ερύθημα
 - Χολολιθίαση, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Ανοσολογική ρύθμιση στο έντερο

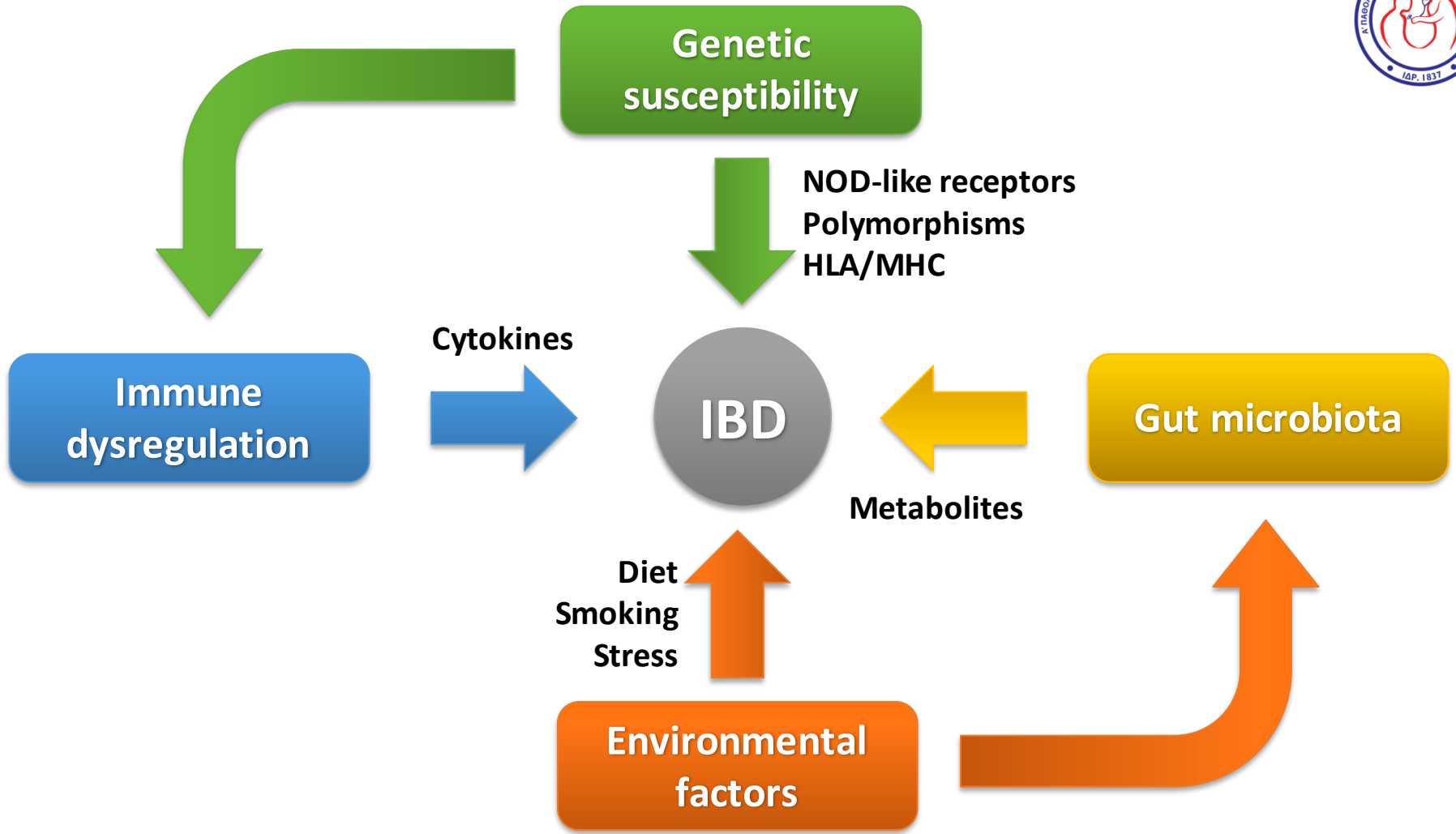


- Στο φυσιολογικό – μη φλεγμαίνον- έντερο τα ανοσοκύτταρα βρίσκονται σε μια κατάσταση περιορισμένης ενεργοποίησης
 - Υπάρχουν ισχυρές ρυθμιστικές επιδράσεις [T ρυθμιστικά κύτταρα FoxP3(+)] με αποτέλεσμα οι αποκρίσεις στο μικροβίωμα του εντέρου και στα αντιγόνα των τροφών να είναι περιορισμένες.
 - Σε περίπτωση λοιμώξεως του εντέρου ή άλλων ερεθισμάτων από το περιβάλλον η αρχική ανοσολογική απόκριση καταστέλλεται γρήγορα.
- Στη φλεγμονώδη εντεροπάθεια υπάρχει διαταραχή της ανοσολογικής ρύθμισης σε τρία επίπεδα
 - Εντερικό επιθήλιο: βλέννα, διαπερατότητα, ανταπόκριση στο stress
 - Ανοσοκύτταρα: αυξημένος αριθμός και ενεργοποίηση – T κύτταρα, B κύτταρα, NK κύτταρα, ουδετερόφιλα. Αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης
 - Εκκρινόμενοι μεσολαβητές: αύξηση κυτταροκινών Th1 (IFN- γ , TNF- α), διαταραχές Th2 & Th17

IBD: πολυπαραγοντική αιτιολογία



- Γενετική προδιάθεση:
 - 15% των ασθενών έχουν συγγενή με IBD.
 - Μεταλλάξεις NOD2/CARD15 στο 30-40% των ασθενών
 - Μεταλλάξεις γονιδίων που αφορούν την ακεραιότητα του βλεννογόνου και τη ρύθμιση των αποκρίσεων της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας
- Χρόνια μερική ενεργοποίηση του βλεννογόνιου ανοσοποιητικού συστήματος
 - Δεν έχει ταυτοποιηθεί συγκεκριμένο παθογόνο



Μικροβίωμα και IBD: Δεδομένα



- Η IBD συσχετίζεται με μεγάλες αλλαγές στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος
 - Μειωμένη πυκνότητα (density) και ποικιλότητα (diversity) στο έντερο
 - Αύξηση της αντιπροσώπευσης των Proteobacteria (κυρίως της οικογένειας Enterobacteriaceae)
 - Λειτουργικές διαταραχές μικροβιώματος (οξειδωτικό stress, διατροφική ρύθμιση)
 - Η μεταφορά του μικροβιακού πληθυσμού του εντέρου ασθενών με ελκώδη κολίτιδα επάγει αποκρίσεις Th17 σε ποντίκια → ρόλος στη διαταραχή των T κυτταρικών αποκρίσεων στην IBD;
- N. Crohn: ισχυρή συσχέτιση με την ύπαρξη στο μικροβίωμα συμβιωτικών οργανισμών με φλεγμονώδες δυναμικό πχ Yersinia, E. coli, C. difficile
- Η μειωμένη ποικιλότητα μπορεί να συνεισφέρει σε περιορισμένη ανοσοτροποποιητική δράση του μικροβιώματος και μειωμένη αντίσταση στα εντερικά παθογόνα → προδιάθεση για εντερικές λοιμώξεις

Μικροβίωμα και IBD: Δεδομένα



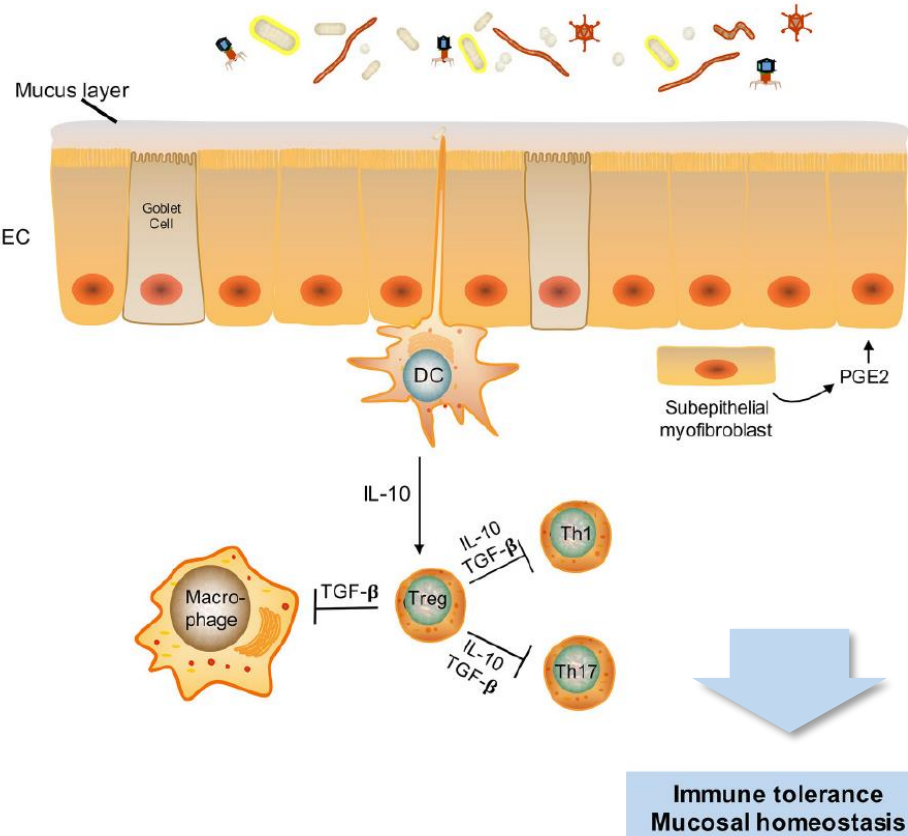
- Οι ασθενείς με IBD εμφανίζουν συχνότερα αντισώματα έναντι αλληλουχιών βακτηριακού DNA σε σύγκριση με τους μάρτυρες (54% vs 4-10%)
 - Η παρουσία αντισωμάτων φαίνεται να σχετίζεται με επιθετικότερη πορεία της νόσου
- Δεν είναι σαφές αν η παρουσία των αντισωμάτων οφείλεται σε μεγαλύτερη έκθεση στα εντερικά βακτήρια εξαιτίας της διαταραχής του επιθηλιακού φραγμού ή/και σε ενισχυμένη αντιδραστικότητα των ανοσοκυττάρων του εντέρου στα πλαίσια της φλεγμονής.
 - Δεν είναι σαφές αν τα αντισώματα αυτά συμμετέχουν στην παθογένεση της IBD
- Σε μοντέλα κολίτιδας σε τρωκτικά η εντερική φλεγμονή εμφανίζεται όταν υπάρχει φυσιολογικό μικροβίωμα αλλά όχι σε ζώα χωρίς μικροοργανισμούς στο έντερο (germ-free).
- Βακτήρια από ποντίκια με κολίτιδα προάγουν εντερική φλεγμονή όταν χορηγηθούν σε άλλα ζώα.
- **Οι διαταραχές του μικροβιώματος είναι η πρωτογενής διαταραχή στην IBD ή το αποτέλεσμα της φλεγμονής που συνοδεύει την IBD;**
 - Η τρέχουσα άποψη είναι ότι οι διαταραχές του εντερικού μικροβιώματος μπορούν να

IBD is currently considered an inappropriate immune response to the endogenous (autochthonous) commensal microbiota within the intestines, with or without some component of autoimmunity (UpToDate 2020)

Gut microbiota alteration and immune responses in IBD

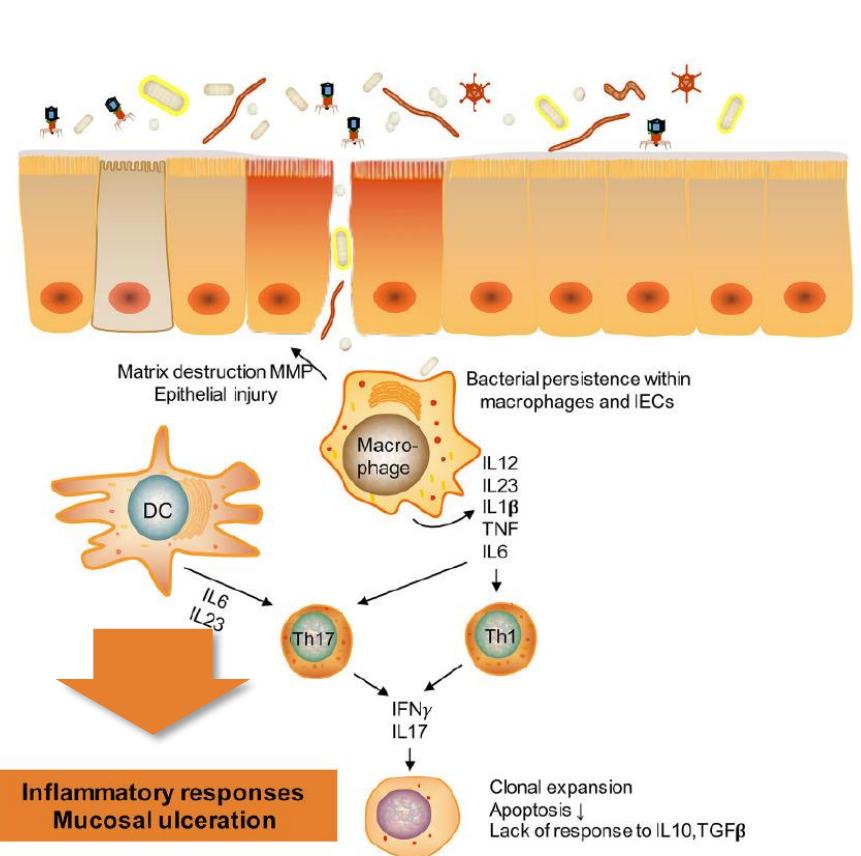
Healthy Microbiota

Bacteria diversity ↑, Caudovirales richness ↓, Fungi diversity ↑



IBD Microbiota

Bacteria diversity ↓, Caudovirales richness ↑, Fungi diversity ↓



Ρευματοειδής αρθρίτιδα



- Γενετικοί παράγοντες: ερμηνεύουν μόνο ένα μέρος της ευπάθειας για RA
 - Genome-wide associations studies: ερμηνεία του 16% της ποικιλομορφίας της νόσου
- Η γενετική προδιάθεση ΔΕΝ σημαίνει και νόσηση από RA
 - Υψηλότερη συχνότητα ταυτόχρονης νόσησης σε μονοζυγωτικούς διδύμους συγκριτικά με διζυγωτικούς (12-15% vs 3,5%)
 - Συνολικά χαμηλή συχνότητα ταυτόχρονης νόσησης σε διδύμους
- Για να εξηγηθούν διαφορές στην επίπτωση της νόσου είναι απαραίτητη η συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων
 - Ορμόνες, κάπνισμα, λοιμώξεις
- Λοιμώδης αιτιολογία;
 - *Mycoplasma fermentans*, *Escherichia coli* & *Proteus mirabilis*.
- «Μοριακή μίμηση»: συζητείται για πολλά χρόνια αλλά δεν έχει αποδειχθεί οριστικά

Μικροβίωμα στοματικής κοιλότητας και ρευματοειδής αρθρίτιδα



- “Oral sepsis hypothesis”: ευρεία διάδοση στις αρχές του 20^{ου} αιώνα
 - Εξαγωγή δοντιών σαν θεραπεία για την RA
- Επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και RA
- Ζωικά μοντέλα: τα περιοδοντικά παθογόνα *Porphyromonas gingivalis* και *Porphyromonas nigrescans* επιδεινώνουν τη βαρύτητα της αρθρίτιδας από κολλαγόνο
 - Η IL-17 που επάγεται από τα βακτήρια συσχετίζεται με τη βαρύτητα των οστικών διαβρώσεων

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και περιοδοντική νόσος



- Περιοδοντική νόσος: εκδήλωση δυσβίωσης του μικροβιώματος της στοματικής κοιλότητας
 - Πολυμικροβιακή λοίμωξη που οφείλεται σε επέκταση ορισμένων μικροοργανισμών μέσα στο μικροβίωμα
 - Δεν υπάρχουν μικροοργανισμοί που να πληρούν τα κριτήρια του Koch για «αληθή» παθογόνα
- Στον άνθρωπο οι ασθενείς με RA πρόσφατης έναρξης έχουν υψηλότερη επίπτωση σοβαρής περιοδοντίτιδας παρά τη νεαρή ηλικία τους, τα χαμηλά ποσοστά καπνίσματος και τις φυσιολογικές συνήθειες στοματικής υγιεινής.
 - Οι ασθενείς με RA εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα απώλειας δοντιών και περιοδοντικής ευθρυπτότητας
 - Η βαρύτητα της περιοδοντίτιδας σχετίζεται με τη δραστηριότητα της RA
- Η RA είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας περιοδοντίτιδας

Μικροβίωμα και κίτρουλλινοποίηση



- Αντισώματα έναντι κυκλικών κίτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (αντι-CCP)
 - Ειδικός βιοδείκτης RA – ανιχνεύονται στο 70-80% των ασθενών
 - Συσχετίζονται με χειρότερη έκβαση
- Η *Porphyromonas gingivalis* είναι ο μοναδικός προκαρυωτικός οργανισμός με ενζυμικούς μηχανισμούς μετατροπής της αργινίνης σε κίτρουλλίνη
 - Η παραγωγή κίτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ανοσολογικής ανοχής και την παραγωγή αντι-CCP
- Ο συνδυασμός γενετικής προδιάθεσης με την παρουσία *P. gingivalis* στο μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αντι-CCP

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και μικροβίωμα του εντέρου



- Ζωικά μοντέλα φλεγμονώδους αρθρίτιδας (K/BxN T cell receptor transgenic mouse model)
 - Ηπιότερη κλινική εικόνα όταν τα πειραματόζωα βρίσκονται σε περιβάλλον ελεύθερο μικροοργανισμών ή όταν τροποποιηθεί το μικροβίωμα του εντέρου τους με αντιβιοτικά.
 - Επιδείνωση της αρθρίτιδας με έκθεση σε *Lactobacillus bifidus*
 - Πειραματόζωα με εξάλειψη του TLR2 εμφάνιζαν επιδείνωση μέσω καταστολής των απαντήσεων των Tregs
 - Πειραματόζωα με εξάλειψη του TLR4 εμφάνιζαν βελτίωση μέσω μείωσης των αποκρίσεων μέσω των Th17

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και μικροβίωμα του εντέρου



- Στον άνθρωπο έχουν βρεθεί δυσβιωτικές αλλαγές στο μικροβίωμα των κοπράνων σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη RA σε σύγκριση με ασθενείς με ινομυαλγία με μείωση των Bifidobacteria και Bacteroidetes.
- Αλληλούχιση του 16sRNA των κοπράνων σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης RA έδειξε ένα διακριτό τύπο μικροβιώματος με αφθονία *Prevotella copri* και σχετική έλλειψη *Bacteroides*
 - Η *P. Copri* σχετίζεται ισχυρά με τη βαρύτητα της νόσου σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης RA – επίδραση στην έναρξη ή στην εξέλιξη της αυτοανοσίας;

Table 3 The main outcomes from studies assessing the microbiome in RA

Microbiome site	Association with RA compared with control
Oral	<i>Porphyromonas Gingivalis</i> and <i>Porphyromonas nigrescans</i> aggravate animal models of arthritis ↑ Prevalence of periodontitis in patients with RA Evidence of periodontal pathogens in synovial fluid of patients with RA
Intestinal	Animal models of arthritis exacerbated or rescued by changes in gut microbiome Humans—↓ Bacteroidetes and <i>Bifidobacterium</i>

RA, Rheumatoid arthritis.

Μικροβίωμα, τροφή και παχυσαρκία



- Η σύνθεση του μικροβιώματος επηρεάζει τη διαχείριση της ενέργειας των τροφών από τον ξενιστή
 - Ορισμένα φύλα μικροοργανισμών (πχ Firmicutes) έχουν μεγαλύτερη ικανότητα συγκομιδής ενέργειας από τις τροφές
 - Η ζύμωση των τροφών από τα βακτήρια παράγει ουσίες (πχ βουτυρικό οξύ) που αποτελούν ενεργειακές πηγές
- Το μικροβίωμα μπορεί να συμμετέχει στη μεταβολική ρύθμιση
 - Μικροβιακά παράγωγα όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου επιδρούν στην έκφραση σημαντικών πεπτιδίων ρύθμισης του μεταβολισμού (glucagon-like peptide 1 & peptide YY)
- Αντίστροφα η σύνθεση της τροφής μπορεί να επιδράσει στη σύνθεση του μικροβιώματος.

Μικροβίωμα και παχυσαρκία

Ζωϊκά μοντέλα



- Ζωϊκά μοντέλα παχυσαρκίας: Διαταραχή μικροβιώματος εντέρου με αύξηση μέχρι και 50% των μικροοργανισμών του φύλου Firmicutes και μείωση του φύλου Bacteroidetes
 - Η διαταραχή αυτή οδηγεί σε αυξημένη ικανότητα συγκομιδής ενέργειας από τις τροφές και αύξηση του βάρους του πειραματόζωου
 - Μεταμόσχευση κοπράνων από παχύσαρκα ποντίκια σε λεπτόσωμα ποντίκια ελεύθερα μικροοργανισμών τα οδηγεί σε εμφάνιση παχυσαρκίας
- Γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα με έλλειψη TLR5 εμφανίζουν χαρακτηριστικά μεταβολικού συνδρόμου και σημαντικές αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου τους
 - Οι διαταραχές στο μικροβίωμα του εντέρου οδηγούν σε χαμηλού βαθμού φλεγμονή με τελικό αποτέλεσμα το μεταβολικό σύνδρομο

ARTICLE

doi:10.1038/nature11400

Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity

Ilseung Cho^{1,2}, Shingo Yamanishi¹, Laura Cox³, Barbara A. Methé⁴, Jiri Zavadil^{5,6}, Kelvin Li⁴, Zhan Gao³, Douglas Mahana³, Kartik Raju³, Isabel Teitler³, Huilin Li⁷, Alexander V. Alekseyenko^{1,6} & Martin J. Blaser^{1,2,3}

Antibiotics administered in low doses have been widely used as growth promoters in the agricultural industry since the 1950s, yet the mechanisms for this effect are unclear. Because antimicrobial agents of different classes and varying activity are effective across several vertebrate species, we proposed that such subtherapeutic administration alters the population structure of the gut microbiome as well as its metabolic capabilities. We generated a model of adiposity by giving subtherapeutic antibiotic therapy to young mice and evaluated changes in the composition and capabilities of the gut microbiome. Administration of subtherapeutic antibiotic therapy increased adiposity in young mice and increased hormone levels related to metabolism. We observed substantial taxonomic changes in the microbiome, changes in copies of key genes involved in the metabolism of carbohydrates to short-chain fatty acids, increases in colonic short-chain fatty acid levels, and alterations in the regulation of hepatic metabolism of lipids and cholesterol. In this model, we demonstrate the alteration of early-life murine metabolic homeostasis through antibiotic manipulation.

- Ποντίκια που εκτέθηκαν σε νεαρή ηλικία σε υποθεραπευτικές δόσεις αντιβιοτικών εμφάνισαν διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου
 - Σύσταση μικροβιώματος
 - Βιοσυνθετική ικανότητα μικροβιώματος
- Οι διαταραχές αυτές συσχετιζόταν με συσσώρευση λίπους και αλλαγές στην έκφραση γονιδίων σχετικών με το μεταβολισμό των υδατανθράκων, και τον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων και της χοληστερόλης

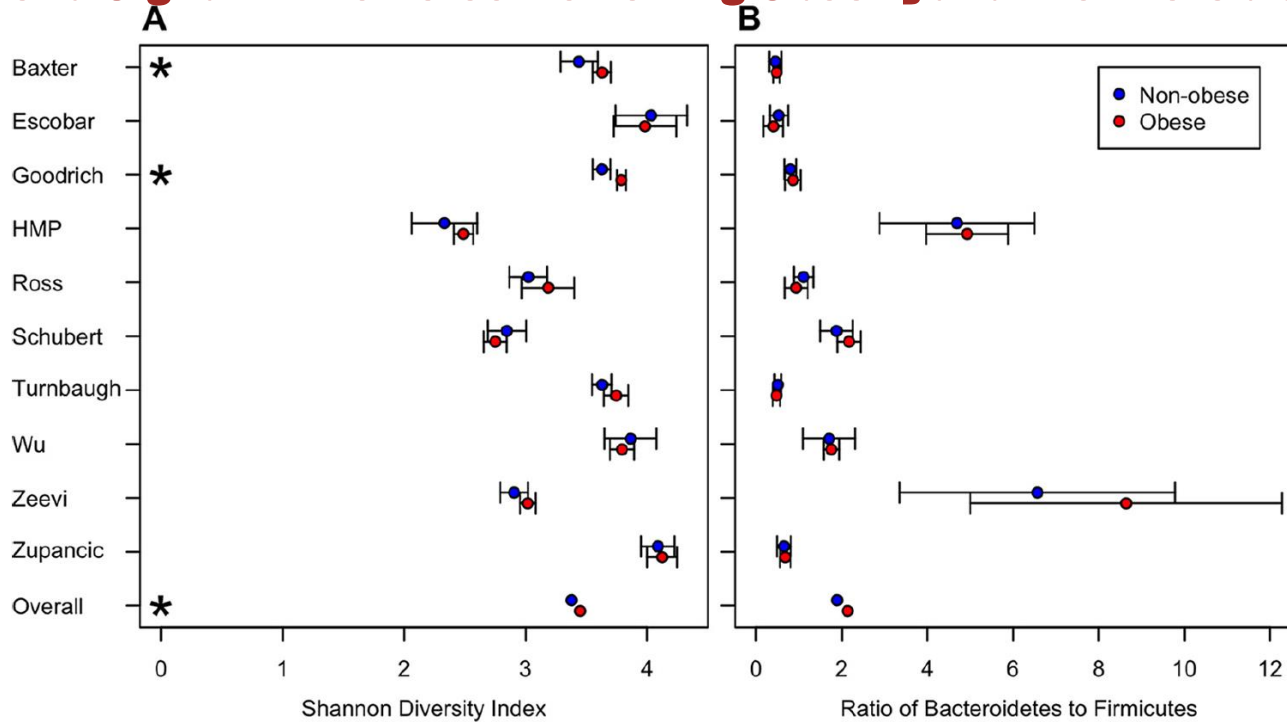
Μικροβίωμα και παχυσαρκία

Ανθρώπινα δεδομένα



- Παχύσαρκα άτομα: Αυξημένη αναλογία Firmicutes η οποία αποκαθίσταται μετά από απώλεια βάρους ή βαριατρική χειρουργική
 - Ο φαινότυπος αυτός συγκομιδής ενέργειας μεταφέρεται με μεταμόσχευση του μικροβιώματος του παχύσαρκου σε υγιείς μη παχύσαρκούς δότες
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη βελτιώθηκε σε παχύσαρκα άτομα που έλαβαν μόσχευμα κοπράνων από λεπτά άτομα σε σύγκριση με αυτά που έλαβαν αυτομοσχεύματα κοπράνων
- Φαίνεται ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών του μικροβιώματος και του BMI, ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σύνδεση

Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome



- The hypothesis that variation in the gut microbiota can explain or be used to predict obesity status has received considerable attention and is frequently mentioned as an example of the role of the microbiome in human health.
- We assessed this hypothesis by using 10 independent studies and found that although there is an association, it is smaller than can be detected by most microbiome studies.
- We directly tested the ability to predict obesity status on the basis of the composition of an individual's microbiome and found that the median classification accuracy is between 33.01 and 64.77%.

Πιθανοί μηχανισμοί επίδρασης του μικροβιώματος του εντέρου στην εμφάνιση παχυσαρκίας



- Η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου στα παχύσαρκα άτομα είναι τέτοια ώστε:
 - Αυξάνεται η ικανότητα του ξενιστή να αντλεί περισσότερες θερμίδες από την τροφή που υφίσταται πέψη
 - Η χλωρίδα επενεργεί και στα επιθηλιακά κύτταρα έμμεσα ελέγχοντας την κατανάλωση ενέργειας και την αποθήκευσή της
- Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί επίδρασης του μικροβιώματος του εντέρου στην εμφάνιση παχυσαρκίας
 - Επαγωγή χαμηλού βαθμού φλεγμονής λόγω των λιποπολυσακχαριτών,
 - Ρύθμιση των γονιδίων του ξενιστή που είναι υπεύθυνα για την κατανάλωση και την αποθήκευση ενέργειας,
 - Επικοινωνία του εντερικού μικροβιώματος και του ξενιστή μέσω ενδοκρινικών κυττάρων

Μικροβίωμα και αλλεργία



- Η υπόθεση της υγιεινής: η έκθεση σε μικροοργανισμούς στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος
 - Περιορισμένη έκθεση σε μικροοργανισμούς μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα ελλείμματα στην ανοσολογική ανοχή – αυτοάνοσα νοσήματα και αλλεργία
- Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι ο χρονισμός και ο τρόπος μικροβιακού αποικισμού στα πρώιμα στάδια της ζωής (perinatal programming) επιδρά στην αλλεργική προδιάθεση
- Μελέτες δείχνουν ότι οι μικροοργανισμοί του εντέρου μπορούν να ρυθμίσουν συγκεκριμένους πληθυσμούς κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, πχ κύτταρα NK, βασεόφιλα και ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα τα οποία είναι κομβικής σημασίας για την αλλεργική απόκριση.
- Η έκθεση σε μικροοργανισμούς κατά την περιγεννητική περίοδο έχει συσχετιστεί με την επιγενετική ρύθμιση γονιδίων που εμπλέκονται στην αλλεργική φλεγμονή και επομένως τροποποιούν την προδιάθεση για αλλεργικά νοσήματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι μικροβιακές κοινότητες που αποικίζουν τον ανθρώπινο μικροοργανισμό φαίνεται να έχουν ενεργό ρόλο σε σημαντικούς τομείς της ανοσιακής απόκρισης
 - Το μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την «εκπαίδευση» του ανοσοποιητικού συστήματος (φυσικής και επίκτητης ανοσίας)
- Τα μέχρι τώρα δεδομένα που έχουμε τεκμηριώνουν συσχέτιση και όχι αιτιολογική σχέση διαταραχών του μικροβιώματος με συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις
 - Ωστόσο η αιτιολογική συσχέτιση μπορεί να στηριχθεί παθοφυσιολογικά
 - Η περαιτέρω διευκρίνιση αυτής της συσχέτισης μπορεί να ανοίξει νέες θεραπευτικές οδούς (πχ εξελιγμένα προβιωτικά, μεταμόσχευση μικροβιώματος)



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ