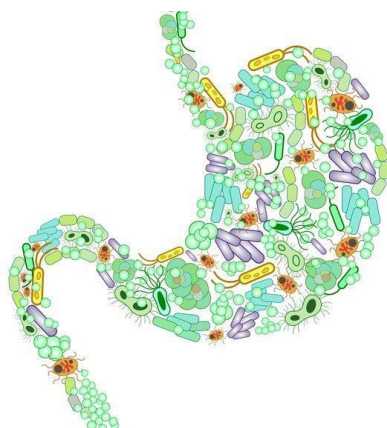




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ»



ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ: ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ ΜΙΧΑΗΛ-ΧΡΗΣΤΟΣ

A.M.: 19679106

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΒΑΣΣΑΛΟΥ ΕΥΔΟΚΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ»



ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ: ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ ΜΙΧΑΗΛ-ΧΡΗΣΤΟΣ

A.M.: 19679106

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΒΑΣΣΑΛΟΥ ΕΥΔΟΚΙΑ

Η εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του ΠΠΣ για την λήψη του πτυχίου της Κατεύθυνσης Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Δημόσιας και Κοινωνικής Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

ΑΘΗΝΑ, 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
DEPARTMENT OF PUBLIC AND
COMMUNITY HEALTH**

THESIS

« PROBIOTICS AND INTESTINAL MICROBIOME »



STUDENT NAME: MICHAILIDIS MICHAEL-CHRISTOS

REGISTRATION NUMBER: 19679106

NAME OF SUPERVISOR: Dr. VASSALOU EVDOKIA

ATHENS, 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ»

Μέλη Επιτροπής Εξέτασης συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Επιτροπή Εξέτασης

α/α	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	Βασάλου Ευδοκία	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
	Παπαδάς Ιωάννης	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
	Κεσανόπουλος Κωνσταντίνος	ΕΔΙΠ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Μιχαηλίδης Μιχαήλ – Χρήστος του Πέτρου, με αριθμό μητρώου 19679106 φοιτητής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Δημόσιας και Κοινωνικής Υγείας, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση αυτής της εργασίας , θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την αξιότιμη και άκρως κατατοπιστική επίκουρη καθηγήτρια Ευδοκία Βασσάλου, όπου με την καθοδήγηση και υποστήριξη της ,καθώς και τον χρόνο που επένδυσε, έγινε κατορθωτό το παρατιθέμενο αποτέλεσμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	vi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	ix
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	x
ABSTRACT	xi
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	16
1.1 Έννοια του μικροβιώματος	17
1.2 Εισαγωγή στο ανθρώπινο μικροβίωμα.....	19
1.2.1 Μέθοδοι ανάλυσης και προσδιορισμού του ανθρώπινου μικροβιώματος.....	21
1.2.2 Οργάνωση και σύσταση του ανθρώπινου μικροβιώματος	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	28
2.1 Βασικά χαρακτηριστικά – Σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος	29
2.2 Λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος.....	32
2.2.1 Μεταβολισμός θρεπτικών συστατικών & βιοσύνθεση βιταμινών	35
2.2.2 Αντιμικροβιακή προστασία	37
2.2.3 Μεταβολισμός φαρμάκων και ξενοβιοτικών.....	38
2.2.4 Ανάπτυξη ανοσοποιητικού συστήματος.....	41
2.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος	42
2.5.1. Στάδιο ζωής	43
2.5.2. Βιολογικό φύλο	48
2.5.3. Αντιβιοτικά.....	48
2.5.4. Διατροφή – Περιβάλλον	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΥΣΒΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ –	
ΕΜΠΛΟΚΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ	
ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	53
2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν εντερικό μικροβίωμα.....	54

2.2	Εμπλοκή εντερικού μικροβιώματος σε συγκεκριμένα νοσήματα	56
2.2.1	Δυσβίωση και ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος	56
2.2.1	Δυσβίωση και μεταβολικά νοσήματα	58
2.2.2	Δυσβίωση και νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος	60
2.2.3	Δυσβίωση και ψυχολογικά νοσήματα	62
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Προβιοτικά και εντερική ευζωία	66
3.1	Εισαγωγή.....	67
3.2	Ετυμολογία και ορισμός των προβιοτικών	68
3.3	Ιστορική αναδρομή.....	69
3.4	Μηχανισμός δράσης.....	71
3.5	Πρεβιοτικά	79
3.6	Νέες αναδύμενες λειτουργίες των προβιοτικών	80
3.7	Χρήση των προβιοτικών στο εντερικό μικροβίωμα.....	82
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	91

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

- Εικόνα 1. Απεικόνιση των διαφόρων ενδιδαιτημάτων του ανθρώπινου μικροβιώματος και της σύστασης τους. Καταγράφονται τα κυρίαρχα βακτηριακά γένη στα ενδιδαιτήματα της στοματικής κοιλότητας, του αναπνευστικού συστήματος, του εντερικού συστήματος, του δέρματος και του κόλπου. (Πηγή: Hou et al., 2022)
- Εικόνα 2. «Φυσιολογική» σύσταση της μικροχλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος. (Πηγή: Singhi & Baranwal, 2009)
- Εικόνα 3. Μεταβολική πορεία των φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα στον ανθρώπινο οργανισμό. (Πηγή: Pant et al., 2023)
- Εικόνα 4. Μεταβολή της ποικιλότητας και των λειτουργιών του εντερικού μικροβιώματος ανάλογο με το στάδιο της ζωής του ατόμου. (Πηγή: (Lynch & Pederson, 2016)
- Εικόνα 5. Η δυσβίωση του ανθρώπινου μικροβιώματος και οι ασθένειες που επάγει. (Πηγή: Hou et al., 2022)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

- Πίνακας 1. Τα κυριότερα γένη βακτηρίων που συναντώνται στο ανθρώπινο μικροβίωμα ταξινομημένα με βάση το φύλο, την οικογένεια και το γένος.
- Πίνακας 2. Αθροιστικός πίνακας ορισμένων λειτουργιών του εντερικού μικροβιώματος. (Τροποποιημένη εικόνα από Lynch & Pederson, 2016).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μικροβίωμα του εντέρου του ανθρώπου αποτελείται από μικροοργανισμούς που υπάρχουν εκ φύσεως στη περιοχή, εμπλουτίζεται από την γέννηση του, και διαμορφώνεται κατά τη διάρκεια των 3-5 πρώτων χρόνων της ζωής του, για να μείνει, υπό φυσιολογικές συνθήκες, σταθερό για κάθε άτομο μετά την ενηλικίωση. Στη παρούσα εργασία θα γίνει μελέτη του εντερικού μικροβιώματος του ανθρώπου, της σύστασης και λειτουργίας του, τη συσχέτιση του με την ανάπτυξη ασθενειών, καθώς και των προβιοτικών και το ρόλο τους στην προαγωγή της υγείας του οργανισμού. Συλλέχθηκαν δεδομένα από δημοσιεύσεις σε έγκυρα περιοδικά μέσω Pubmed και Scopus, χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά όπως εντερικό μικροβίωμα, ασθένειες, δυσβίωση, προβιοτικά. Φάνηκε καθαρά ότι το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της γενικής υγείας και ευεξίας. Οι μικροοργανισμοί που αποικίζουν την γαστρεντερική οδό σε μεγάλη ποικιλία υποστηρίζουν μια σειρά από ζωτικές διαδικασίες, όπως ο έλεγχος του ανοσοποιητικού συστήματος, η πέψη, ακόμη και η ψυχική υγεία. Από την άλλη πλευρά, η δυσβίωση ή η πρόκληση κάποιου είδους μεταβολής/ανισορροπίας στην μικροχλωρίδα μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από προβλήματα υγείας, από μεταβολικές ασθένειες και γαστρεντερικές διαταραχές έως συστηματικές φλεγμονές και ψυχικές νόσους. Τα προβιοτικά αποτελούν εργαλεία ρύθμισης του μικροβιώματος, συμβάλλοντας έτσι στην βελτίωση της υγείας του ξενιστή. Δρουν με διάφορους μηχανισμούς, που συμπεριλαμβάνουν παραγωγή οργανικών οξέων (οξικό και γαλακτικό οξύ), αλληλεπίδραση με το εντερικό μικροβίωμα, ενίσχυση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, αλληλεπίδραση προβιοτικού-ξενιστή, παραγωγή ενζύμων κ.ά. Οι χρήσεις τους καλύπτουν ένα σημαντικό εύρος αντικειμένων, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για προφυλακτικούς όσο και για θεραπευτικούς σκοπούς. Είναι πλέον αποδεδειγμένη η θετική επίδραση των προβιοτικών στον ανθρώπινο οργανισμό σε πολλούς τομείς της υγείας, αν και ακόμη γίνονται μελέτες για ανακάλυψη νέων μηχανισμών που παίρνουν μέρος ή που προκαλούν. Το πεδίο που είναι πιο καλά τεκμηριωμένο είναι αυτό που αφορά στην γαστρεντερική οδό, το οποίο και αναλύεται εκτενώς στην παρούσα εργασία.

Λέξεις κλειδιά: εντερικό μικροβίωμα, ασθένειες, δυσβίωση, διατροφή, προβιοτικά, εντερική μικροχλωρίδα.

ABSTRACT

This present study concerns the bibliographical study of the human gut microbiome, its composition and function, its correlation with the development of diseases, as well as probiotics and their role in promoting the health of the organism. Chapter one and chapter two are a review of the microbiome, focusing on the gut microbiome. A definition of the term is given, an analysis of its composition, and a description of its development and modulation during human life. The composition of the 'healthy' gut microbiome and its functions are then discussed. In the third chapter, the effects of dysbiosis of the gut microbiome are analysed, with references to specific diseases and illnesses associated with the gut microbiome. Finally, the fourth and last chapter lists the factors that affect the gut microbiome and induce its dysbiosis. In addition, after defining the concept of probiotics, their action and benefits are discussed, particularly in treatment of diseases caused by the dysbiosis of the gut microbiome.

Key words: intestinal microbiome, diseases, dysbiosis, diet, probiotics

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στην μελέτη της μικροχλωρίδας του εντέρου, τη συσχέτιση της με την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, καθώς και με ποικίλες παθολογικές μεταβολές τόσο του γαστρεντερικού συστήματος όσο και άλλων συστημάτων του οργανισμού, όπως είναι το νευρικό και ανοσοποιητικό σύστημα.. Επιπρόσθετα, αναλύονται οι δυναμικές θεραπευτικές ιδιότητες του μικροβιώματος, εστιάζοντας στην χρήση των προβιοτικών. Πιο αναλυτικά, στο **Κεφάλαιο 1** γίνεται μια εισαγωγή στην έννοια του ανθρώπινου μικροβιώματος, στη σύσταση του και στα εργαλεία που επιτρέπουν τη λεπτομερή ανάλυση του. Το **Κεφάλαιο 2** εστιάζει στο εντερικό μικροβίωμα, όπου προσδιορίζεται η έννοια του, τα βασικά χαρακτηριστικά, η σύσταση του, οι λειτουργίες που επιτελεί και ο ρόλος του στην φυσιολογική λειτουργία του ατόμου, καθώς και οι παράγοντες που το επηρεάζουν. Στο **Κεφάλαιο 3** παρουσιάζονται οι επιπτώσεις της δυσβίωσης του εντερικού μικροβιώματος και η συμμετοχή του σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, αναφέροντας χαρακτηριστικά νοσήματα που επάγονται από μεταβολές τους. Το **Κεφάλαιο 4** εστιάζει στα προβιοτικά, τονίζοντας την χρήση τους ως θεραπευτικά μέσα ή μέσα αποκατάστασης της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος. Τέλος, παρατίθενται τα σημαντικά συμπεράσματα που προέκυψαν από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, παραθέτοντας παράλληλα προτάσεις για μελλοντικές μελέτες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σημασία της υγείας του εντερικού συστήματος και η συμβολή της στην φυσιολογία και ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού έχει αναγνωριστεί εδώ και αρκετούς αιώνες. Ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος που είχε αναφέρει από την αρχαιότητα ότι η απαρχή όλων των ασθενειών προέρχονται από το έντερο. Αρκετά χρόνια αργότερα, ακολούθησε ο Metchnikoff ο οποίος εντόπισε τη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την ανθρώπινη υγεία (Mowat, 2021). Συγκεκριμένα, παρατήρησε ότι η παρουσία γαλακτικών βακτηρίων στο έντερο έναντι των σηπτικών επάγει την ομαλή λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος και συμβάλει στην επιμήκυνση της ανθρώπινης ζωής.

Το μικροβίωμα αναφέρεται στο σύνολο των μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων, των ιών, των μυκήτων και των αρχαίων, που διαβιούν σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον, καθώς και των γονιδίων αυτών (Yousuf et al., 2019). Ο όρος χρησιμοποιείται συχνά για την περιγραφή του ανθρώπινου μικροβιώματος το οποίο αφορά τη συνάθροιση των μικροοργανισμών που ζουν εντός αλλά και στην επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος. Αυτοί οι μικροοργανισμοί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας και ομοιόστασης, ενώ συμμετέχουν και σε συμβιωτικές σχέσεις με τον άνθρωπο – ξενιστή, προσφέροντας ποικίλα οφέλη. Το μικροβίωμα μπορεί να αναπτυχθεί σε ποικίλα σημεία του ανθρώπινου συστήματος, όπως είναι το δέρμα, η αναπνευστική οδός και διάφοροι βλεννογόνοι ιστοί. Ωστόσο, η πλειονότητα των μικροοργανισμών που απαρτίζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα εντοπίζονται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Το ανθρώπινο γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί σπίτι για τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς, οι οποίοι διαμορφώνουν το εντερικό μικροβίωμα. Πρόκειται για ένα αρκετά περίπλοκο οικοσύστημα που αποτελείται από βακτήρια, μύκητες, ζύμες, αρχαία και ιούς (Gentile & Weir, 2018).

Το εντερικό μικροβίωμα είναι μοναδικό για κάθε άνθρωπο σαν το δαχτυλικό αποτύπωμα, ενώ δεν παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια της ζωής του. Μεταβολές στη σύσταση του καταγράφονται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου. Στην πρώιμη βρεφική ηλικία, το γαστρεντερικό σύστημα αποικίζεται για πρώτη φορά από μικροοργανισμούς που προέρχονται από την μητέρα, το περιβάλλον, καθώς και από το μητρικό γάλα. Με αυτό τον τρόπο, διαμορφώνονται τα θεμέλια για τη σύσταση και ανάπτυξη της μικροβιακής χλωρίδας. Με την χορήγηση στερεάς τροφής, ακολουθεί ο εμπλουτισμός της μικροβιακής ποικιλομορφίας του ατόμου. Επιπρόσθετα, στην φάση της εφηβείας, οι ορμονικές αλλαγές και οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν περαιτέρω τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος. Στην ενήλικη ζωή, το μικροβίωμα τείνει να σταθεροποιείται, ενώ διαφορές παρατηρούνται μεταξύ των υγιών ατόμων οι οποίες βασίζονται σε πληθώρα παραγόντων, όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Τέλος, η γήρανση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της μικροβιακής ποικιλότητας και σε μεταβολές στην αφθονία ορισμένων βακτηρίων.

Πέρα από το ηλικιακό προφίλ του ατόμου, διάφοροι άλλοι παράγοντες επιδρούν στη διαμόρφωση του. Η διατροφή, η χορήγηση φαρμάκων και η γενική υγεία του ατόμου φαίνεται να επιδρούν στην διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος σε μεταγενέστερα στάδια της ζωής. Αρχικά, η διατροφή αποτελεί μια από τις κινητήριες δυνάμεις πίσω από τη διαμόρφωση του, καθώς το είδος της τροφής και η σύσταση των θρεπτικών συστατικών που περιέχει επηρεάζουν άμεσα τόσο την αφθονία όσο και την ποικιλομορφία των βακτηρίων του εντέρου (Yatsunenکو et al., 2012). Επιπρόσθετα, η χρήση αντιβιοτικών, παρότι είναι συχνά αναγκαία για την καταπολέμηση λοιμώξεων, μπορεί να διαταράξει την ισορροπία του μικροβιώματος, μιας και μπορούν να στραφούν έναντι επιβλαβών παθογόνων, αλλά ακόμη και ωφέλιμων βακτηρίων (Langdon et al., 2016). Η σωματική άσκηση και το άγχος συμβάλλουν και αυτά στη διαμόρφωση του, ενώ καθοριστικό ρόλο φαίνεται να κατέχει και το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης σε ρυπογόνες ουσίες και σε υποβαθμισμένα περιβάλλοντα, επιδρούν στην μικροβιακή ποικιλομορφία. Ο προσδιορισμός των παραγόντων που επιδρούν στο εντερικό μικροβίωμα και η κατανόηση των επιδράσεών τους είναι υψίστης σημασίας για την επίτευξη και διατήρησης ενός υγιούς και ισορροπημένου εντερικού μικροβιώματος, το οποίο με τη σειρά του θα συμβάλλει στη συνολική ευεξία και υγεία του ατόμου.

Τα τελευταία χρόνια, η μελέτη του μικροβιώματος έχει κερδίσει το έντονο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας λόγω της πιθανής επίδρασής του σε διάφορες πτυχές της ανθρώπινης φυσιολογίας, όπως είναι η πέψη, η ανοσία, ο μεταβολισμός, ακόμη και η ψυχική υγεία. Σε αυτό συνέβαλε και η ανάπτυξη και εξέλιξη των μοριακών τεχνικών, που επέτρεψαν την λεπτομερή μελέτη και χαρακτηρισμό των μικροβιωμάτων, της σύστασής τους, το ρόλο τους στην φυσιολογία του οργανισμού, καθώς και τη συσχέτιση τους με την ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων. Πληθώρα μελετών υποδεικνύουν ότι ένα ισορροπημένο και ποικιλόμορφο μικροβίωμα συμβάλλει στη συνολική ευεξία και υγεία του οργανισμού. Συγκεκριμένα, το εντερικό μικροβίωμα έχει την ικανότητα να παράγει μεγάλο αριθμό ουσιών, οι επιδράσεις των οποίων ποικίλουν. Κάποιες είναι ωφέλιμες για τον οργανισμό, όπως είναι οι αντιφλεγμονώδεις ουσίες, οι βιταμίνες και τα αντιοξειδωτικά (Jandhyala et al., 2015). Από την άλλη, διάφορες νευροτοξίνες και καρκινογόνες ουσίες, που μπορεί να παράγει, επάγουν σημαντικές βλάβες και προβλήματα υγείας

στον οργανισμό, μιας και έχουν την ικανότητα να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος και να επηρεάσουν την ομοιόσταση του οργανισμού (Miyamoto et al., 2019). Διαταραχές του μικροβιώματος, κατάσταση γνωστή ως «δυσβίωση», έχουν συνδεθεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι διάφορες μεταβολικές διαταραχές, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Επομένως, είναι ξεκάθαρος ο σημαντικός ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην υγεία και φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού.

Η κατανόηση του μικροβιώματος έχει γίνει όλο και πιο σημαντική στον τομέα της ιατρικής και μπορεί να ανοίξει νέους δρόμους για εξατομικευμένες θεραπείες και αγωγές. Η συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την υγεία του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και με την γενικότερη υγεία του ανθρώπινου οργανισμού, υποδεικνύει ότι η επαναφορά της ισορροπίας του μικροβιώματος μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση χρόνιων παθήσεων που σχετίζονται με τη δυσβίωση του. Αυξημένο ενδιαφέρον υπάρχει επίσης και για τα οφέλη της χρήσης προβιοτικών – πρεβιοτικών για την ενίσχυση του εντερικού μικροβιώματος. Τα προβιοτικά αποτελούν ζωντανούς μικροοργανισμούς, κυρίως βακτήρια και ζύμες, από τα οποία επωφελείται το άτομο, όταν τα καταναλώνει σε συγκεκριμένες ποσότητες. Αυτοί οι ωφέλιμοι μικροοργανισμοί συμβάλλουν στην διατήρηση της ισορροπίας και της υγείας της εντερικής μικροχλωρίδας. Ουσιαστικά, ενισχύουν την φυσική άμυνα του οργανισμού αποτρέποντας την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών και συμβάλλουν στη συνολική υγεία του γαστρεντερικού συστήματος. Παράλληλα, συνδέονται με μεγάλο αριθμό από οφέλη, όπως είναι η βελτίωση της διαδικασίας της πέψης, η ενίσχυση της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών από τις τροφές και η διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αξιοσημείωτο είναι πως η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών ποικίλλει ανάλογα με το είδος του βακτηριακού στελέχους που χρησιμοποιείται, την κατάσταση της γενικότερης υγείας του ατόμου, καθώς και άλλους παράγοντες. Επομένως, είναι αναγκαία η γνώμη ενός ειδικού πριν την χορήγηση, ώστε να γίνει εξατομικευμένη χορήγηση για την εκάστοτε περίπτωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

1.1 Έννοια του μικροβιώματος

Απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάλυση και διερεύνηση του ανθρώπινου μικροβιώματος είναι η αποσαφήνιση συγκεκριμένων όρων που εντοπίζονται στην παγκόσμια βιβλιογραφία και συχνά συγχέονται. Στην βιβλιογραφία συχνά γίνεται χρήση και εναλλαγή των όρων μικροβίωμα και μικροχλωρίδα. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο αυτές έννοιες. Ο Lederberg (2001) περιέγραψε ως μικροβίωμα ένα οικολογικό σύστημα συμβιωτικών και ίσως παθογόνων μικροοργανισμών που διαβιούν στο ανθρώπινο σώμα. Σε διάφορες βιβλιογραφίες, χρησιμοποιείται ο όρος «μικροχλωρίδα», ο οποίος πλέον θεωρείται ξεπερασμένος. Ως μικροχλωρίδα ορίζεται η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα ενός οργανισμού, δηλαδή το σύνολο των μικροοργανισμών, και συναντάται στους πολυκύτταρους οργανισμούς, συμπεριλαμβανόμενου και του ανθρώπου. Αρκετά ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι το μικροβίωμα δεν αφορά αποκλειστικά τον άνθρωπο, μιας και έχει βρεθεί και μελετηθεί και σε άλλους έμβιους οργανισμούς, όπως είναι τα φυτά (Liu, 2016). Πλέον με τον όρο «μικροβίωμα» περιγράφεται η συλλογή των γονιδιωμάτων των μικροβίων που υπάρχουν σε μια συγκεκριμένη θέση, καθώς και η αφθονία αυτών, όπως βακτήρια, μύκητες ή αρχαία.

Αναφορικά με τον όρο «μικροβίωμα» μπορούν να δοθούν δύο ορισμοί. Με βάση την γενετική, ως μικροβίωμα ορίζεται το σύνολο της γενετικής πληροφορίας, δηλαδή το σύνολο των γονιδίων που εντοπίζονται σε όλους τους μικροοργανισμούς που ευδοκιμούν στον οργανισμό – ξενιστή. Από την άλλη, με βάση την οικολογική προσέγγιση, το ανθρώπινο σώμα αντιμετωπίζεται ως μιας μορφής ενδιαίτημα. Με βάση αυτό, ως το μικροβίωμα χαρακτηρίζεται ένα πολύπλοκο οικοσύστημα που απαρτίζεται από τους μικροοργανισμούς που ζουν στο ενδιαίτημα αυτό, δηλαδή το σύνολο των μικροβίων που ζουν στο εσωτερικό και στην επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος. Στην βιβλιογραφία επικρατεί πλέον ο «οικολογικός» ορισμός. Επομένως, ως μικροβίωμα ορίζεται το σύνολο των μικροοργανισμών, το σύνολο της γενετικής πληροφορίας τους που εντοπίζεται στην μικροχλωρίδα, καθώς και οι αλληλεπιδράσεις τους με τον οργανισμό-ξενιστή (Shanahan et al., 2021; Yousuf et al., 2019).

Ορισμένοι εξ αυτών των μικροοργανισμών μπορούν να αναπτύξουν ωφέλιμες συμβιωτικές σχέσεις με άλλους οργανισμούς, αποκομίζοντας οφέλη δίχως να προκαλούν βλάβες και προβλήματα στον ξενιστή. Αυτοί οι οργανισμοί αποτελούν τους

συμβιωτικούς οργανισμούς και στην ξενόγλωσση βιβλιογραφία αναφέρονται ως «commensals». Ενδεικτικά, τα συμβιωτικά βακτήρια κατέχουν σημαντικό ρόλο στην υγεία του ανθρώπου, συμμετέχοντας στην άμυνα του οργανισμού και σε διάφορες μεταβολικές διαδικασίες του εντερικού συστήματος, όπως είναι ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και η παραγωγή βιταμινών (Hooper & Gordon, 2001; Jandhyala et al., 2015). Από την άλλη, είναι πιθανή η ύπαρξη παθογόνων μικροοργανισμών (pathogens) οι οποίοι προκαλούν προβλήματα στην φυσιολογία και υγεία του ξενιστή. Αυτοί διακρίνονται σε παρασιτικούς παθογόνους οργανισμούς, οι οποίοι τείνουν να εκμεταλλεύονται τον ξενιστή, και σε ευκαιριακούς παθογόνους μικροοργανισμούς (opportunistic pathogens). Τα συγκεκριμένα δεν είναι ικανά να μολύνουν υγιή άτομα, αλλά απαιτούν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, έτσι ώστε να εκφράσουν το παθολογικό τους χαρακτήρα (Hornef, 2015). Παράλληλα, μπορεί να υπάρχουν και δυνητικά επιβλαβείς μικροοργανισμοί (pathobionts), δηλαδή οργανισμοί που δυνητικά μπορεί να καταστούν παθογόνοι έναντι του ξενιστή (Cerf-Bensussan & Garoriatu-Routhiau, 2010). Οι τελευταίοι αναπτύσσονται στην μικροχλωρίδα του ξενιστή και συμβάλλουν στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού του συστήματος, αλλά κάτω από ορισμένες περιβαλλοντικές ή γενετικές συνθήκες, μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση αυτόανοσων και άλλων νοσημάτων (Hornef, 2015). Ο μηχανισμός δράσης τους εστιάζει στην ενεργοποίηση των βλαπτικών μηχανισμών του ανοσολογικού συστήματος.

Σε ένα γενικότερο πλαίσιο, οι μικροοργανισμοί που συνάδουν το μικροβίωμα ανήκουν στους προκαρυωτικούς (αρχαία και βακτήρια) και στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς (μύκητες και πρωτόζωα), ενώ είναι πιθανόν και το να εντοπιστούν και διάφοροι ιοί. Οι προκαρυωτικοί οργανισμοί εντοπίζονται σχεδόν σε όλα τα περιβάλλοντα του πλανήτη, ανεξάρτητα από τις φυσικοχημικές συνθήκες που επικρατούν ή το είδος του υποστρώματος που δύναται για ανάπτυξη. Είναι γνωστό ότι οι μικροοργανισμοί που αποικίζουν ένα συγκεκριμένο ενδιαίτημα είναι βέλτιστα προσαρμοσμένοι στο εύρος των συνθηκών που αναπτύσσονται εκεί. Χαρακτηριστικά, κάποιες μικροβιοκοινότητες έχουν την ικανότητα να αναπτύσσονται σε ακραίες συνθήκες, όπως είναι η υψηλή θερμοκρασία, το υψηλό pH, τα υψηλά επίπεδα αλατότητας, κ.ο.κ.

1.2 Εισαγωγή στο ανθρώπινο μικροβίωμα

Το ανθρώπινο μικροβίωμα αποτελείται από το σύνολο των μικροβιακών πληθυσμών που αποικίζουν τον ανθρώπινο οργανισμό. Οι πληθυσμοί αυτοί αναπτύσσονται και διαβιούν σχεδόν σε κάθε επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος η οποία, με κάποιο τρόπο, εκτίθεται στο εξωτερικό περιβάλλον. Μέχρι πρόσφατα, θεωρούταν ότι ο αριθμός των κυττάρων των μικροοργανισμών που αποικίζουν το ανθρώπινο σώμα είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό των κυττάρων του οργανισμού – ξενιστή, υπερβαίνοντας τον κατά 10 φορές ή ακόμη και περισσότερο. Ωστόσο, στην μελέτη των Sender και συν. (2016) βρέθηκε ότι η αναλογία μικροβιακών κυττάρων προς τα ανθρώπινα πλησιάζει περισσότερο το 1:1. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι σε αρσενικά άτομα (με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: ηλικία 20-30 χρόνων, βάρος 70kg, ύψος 170cm) ο συνολικός αριθμός των μικροβιακών κυττάρων ανέρχεται περίπου στα $4 \cdot 10^{13}$ κύτταρα με την πλειονότητα αυτών, περί το 99%, να εδράζεται στο παχύ έντερο. Από την άλλη, ο αριθμός των ανθρώπινων κυττάρων του οργανισμού υπολογίζεται περίπου ίσος με $3 \cdot 10^{13}$, από τα οποία το μεγαλύτερο τμήμα αποτελείται από ερυθρά αιμοσφαίρια.

Τα τελευταία 15 χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει αρχίσει να ξετυλίγει και να προσδιορίζει την ετερογένεια και την πολυπλοκότητα του μικροβιώματος, καθώς και τους μηχανισμούς με τους οποίους αυτοί μπορούν να επηρεάσουν την υγεία του. Χαρακτηριστικά, το ανθρώπινο μικροβίωμα υπάρχει σε αρκετά σημεία του ανθρώπινου σώματος, όπως είναι το γαστρεντερικό σύστημα, το τριχωτό της κεφαλής, τα ρουθούνια, το δέρμα, ο κόλπος και η στοματική κοιλότητα. Ανάλογα με το σημείο του ανθρώπινου σώματος που εντοπίζεται, δίνεται και η αντίστοιχη ονομασία. Ενδεικτικά, το μικροβίωμα που διαβιεί στο στόμα ονομάζεται «στοματικό μικροβίωμα», αυτό που υπάρχει στο έντερο ονομάζεται «εντερικό μικροβίωμα», κλπ. (C. Human Microbiome Project, 2012).

Αν το μικροβίωμα λειτουργεί φυσιολογικά, μπορεί να ολοκληρώσει μεγάλο αριθμό λειτουργιών, οι οποίες συμβάλλουν στην φυσιολογική λειτουργία και διατήρηση της υγείας του οργανισμού, κατάσταση γνωστή ως «νορμοβίωση» (Toor et al., 2019). Στο ανθρώπινο μικροβίωμα έχει αποδοθεί πληθώρα λειτουργιών, οι οποίες είναι σημαντικές για την φυσιολογία του ανθρώπου, όπως είναι η σύνθεση βιταμινών, η συμμετοχή τους στην μεταβολική διαδικασία και στην ωρίμανση του

ανοσοβιολογικού συστήματος, καθώς και η ρύθμιση φλεγμονώδων αντιδράσεων (Μέντης και συν., 2013). Βέβαια, το μικροβίωμα δεν λειτουργεί πάντα βοηθητικά προς τον ανθρώπινο οργανισμό. Σε περιπτώσεις όπου η σύνθεση του απέχει από το φυσιολογικό, παρατηρούνται διαταραχές στην υγεία του οργανισμού, κατάσταση γνωστή ως «δυσβίωση». Ο αριθμός των μελετών που συσχετίζουν το μικροβίωμα με σοβαρές παθολογικές καταστάσεις όλο κι αυξάνεται. Για παράδειγμα, έχει συνδεθεί με το γαστρικό έλκος, το έκζεμα, την τερηδόνα, ακόμη και τον καρκίνο (Liu, 2016).

1.2.1 Μέθοδοι ανάλυσης και προσδιορισμού του ανθρώπινου μικροβιώματος

Η κατανόηση της πολύπλοκης σύνθεσης και λειτουργίας του ανθρώπινου μικροβιώματος αποτελεί τεράστια πρόκληση για τους ερευνητές λόγω της πολυπλοκότητάς του και του μεγάλου αριθμού μικροβιακών ειδών που περιέχει. Παραδοσιακά, ο προσδιορισμός της σύνθεσης του ανθρώπινου μικροβιώματος βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε μελέτες που εστιάζουν στην καλλιέργεια μεμονωμένων μικροβίων, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων, αρχαίων, μυκήτων και ιών, τα οποία συχνά απομονώνονται από ασθενείς με οξείες λοιμώξεις ή χρόνιες ασθένειες (Lynch and Pederson, 2016). Ωστόσο, η μικροσκοπική παρατήρηση των μικροβιακών κοινοτήτων έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη ποικιλομορφία σε σύγκριση με τις παρατηρήσεις που βασίζονται σε καλλιέργειες. Οι εξελίξεις στη βιοτεχνολογία έχουν διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στη διαλεύκανση της πολυπλοκότητας του μικροβιώματος και της σύνθεσης και των λειτουργιών του.

Η μελέτη των βακτηρίων ξεκίνησε πριν από αρκετές δεκαετίες με τη χρήση μεθόδων όπως η καλλιέργεια βακτηρίων σε εργαστηριακές συνθήκες, η χρώση κατά Gram και ο βιοχημικός χαρακτηρισμός (Rajilic-Stojanovic and de Vos, 2014). Παρόλο που αυτές οι προσεγγίσεις παρείχαν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη δυναμική των βακτηριακών κοινοτήτων, δεν πρόσφεραν πληροφορίες σχετικά με τους μη καλλιεργήσιμους μικροοργανισμούς που αποτελούν την πλειονότητα των μικροβίων. Οι ανακαλύψεις στις τεχνικές μη καλλιέργειας ανέδειξαν την τεράστια ποικιλομορφία, τη λειτουργική ικανότητα και τη δυναμική του ανθρώπινου μικροβιώματος (Lynch and Pederson, 2016).

Στις αρχές της δεκαετίας του '90, η ανάπτυξη της τεχνολογίας αλληλούχισης των νουκλεϊκών οξέων συνέβαλε σημαντικά στη διερεύνηση των πολύπλοκων μικροβιακών κοινοτήτων με μεγάλη λεπτομέρεια και ακρίβεια. Συγκεκριμένα, η ανάλυση του γονιδίου 16S rRNA αναδείχθηκε σε βασικό εργαλείο για τον γρήγορο και ακριβή προσδιορισμό της ταξινομικής και φυλογενετικής κατανομής των βακτηρίων (Rajilic-Stojanovic and de Vos, 2014). Το γονίδιο αυτό, παρόν σε όλα τα βακτήρια, περιέχει διάφορες μεταβλητές περιοχές που πλαισιώνονται από συντηρημένες αλληλουχίες οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε πολλές μελέτες για την ταξινόμηση βακτηριακών και αρχαϊκών κοινοτήτων (Claesson et al., 2010). Αρχικά, η ανάλυση του γονιδίου 16S rRNA βασίστηκε στην κλωνοποίηση, η οποία είναι μια

επίπονη και χρονοβόρα διαδικασία (Schuppler et al., 1995; Yousuf et al., 2012, 2014). Η ανάπτυξη της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) έφερε επανάσταση σε αυτό το τοπίο, επιτρέποντας την ενίσχυση του DNA από ένα μόνο μόριο με φθινό και γρήγορο ρυθμό, σηματοδοτώντας μια πρωτότυπη αλλαγή στη μικροβιακή έρευνα.

Αργότερα, αναπτύχθηκε η τεχνολογία της αλληλούχισης επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing) η οποία αποσκοπεί στην ταυτόχρονη αλληλούχιση μεγαλύτερων τμημάτων DNA σε λιγότερο χρόνο, λιγότερο κόστος και μεγαλύτερη ταχύτητα. Η χρήση των πλατφορμών NGS για την αλληλούχιση του 16S rDNA επιτρέπει στη μεταγονιδιωματική να μελετά και να ταυτοποιεί τους περισσότερους μικροβιακούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των σπάνιων ειδών, παρέχοντας πληροφορίες για τη δομή της μικροβιακής κοινότητας, τα γονιδιώματα και τις εξελικτικές σχέσεις (Wang et al., 2015). Παρά τα πλεονεκτήματά τους, οι μεταγονιδιωματικές αναλύσεις δεν έχουν την ικανότητα να διαχωρίζουν μεταξύ των μεταβολικά ενεργών (viable bacteria) και μη (nonviable bacteria) βακτηρίων εντός ενός μικροβιώματος. Η τεχνολογία αλληλούχισης RNA έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση που παρέχει πληροφορίες όχι μόνο για τα μεταβολικά ενεργά μικρόβια, αλλά και για τις λειτουργίες και τις αλληλεπιδράσεις τους (Gosalbes et al., 2011). Αν και περιπλέκεται από την αστάθεια του RNA, η transcriptomics έχει τεράστιες δυνατότητες και αποτελεί την επόμενη επαναστατική τεχνολογία στην έρευνα του μικροβιώματος.

Τέλος, στην μελέτη του ανθρώπινου μικροβιώματος, συνέβαλε και η ολοκλήρωση δύο ερευνητικών προγραμμάτων. Πρόκειται για το πρόγραμμα διερεύνησης του ανθρώπινου μικροβιώματος (Human Microbiome Project), το οποίο ξεκίνησε το 2007 από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ, και το ανάλογο πρόγραμμα που πραγματοποιήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση (MetaHIT Consortium), το οποίο επικεντρώθηκε κυρίως στους μικροοργανισμούς του εντέρου (Μεντής και συν., 2013). Και οι δύο προσπάθειες αποσκοπούν στον χαρακτηρισμό του ανθρώπινου μικροβιώματος σε υγιή άτομα και στη μελέτη των παραλλαγών του σε διάφορους πληθυσμούς και καταστάσεις ασθενειών. Σήμερα, τα προγράμματα αυτά έχουν ολοκληρωθεί, αφήνοντας ανεξίτηλο το στίγμα τους στην κατανόηση του ανθρώπινου μικροβιώματος και των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ υγείας και ασθένειας.

1.2.2 Οργάνωση και σύσταση του ανθρώπινου μικροβιώματος

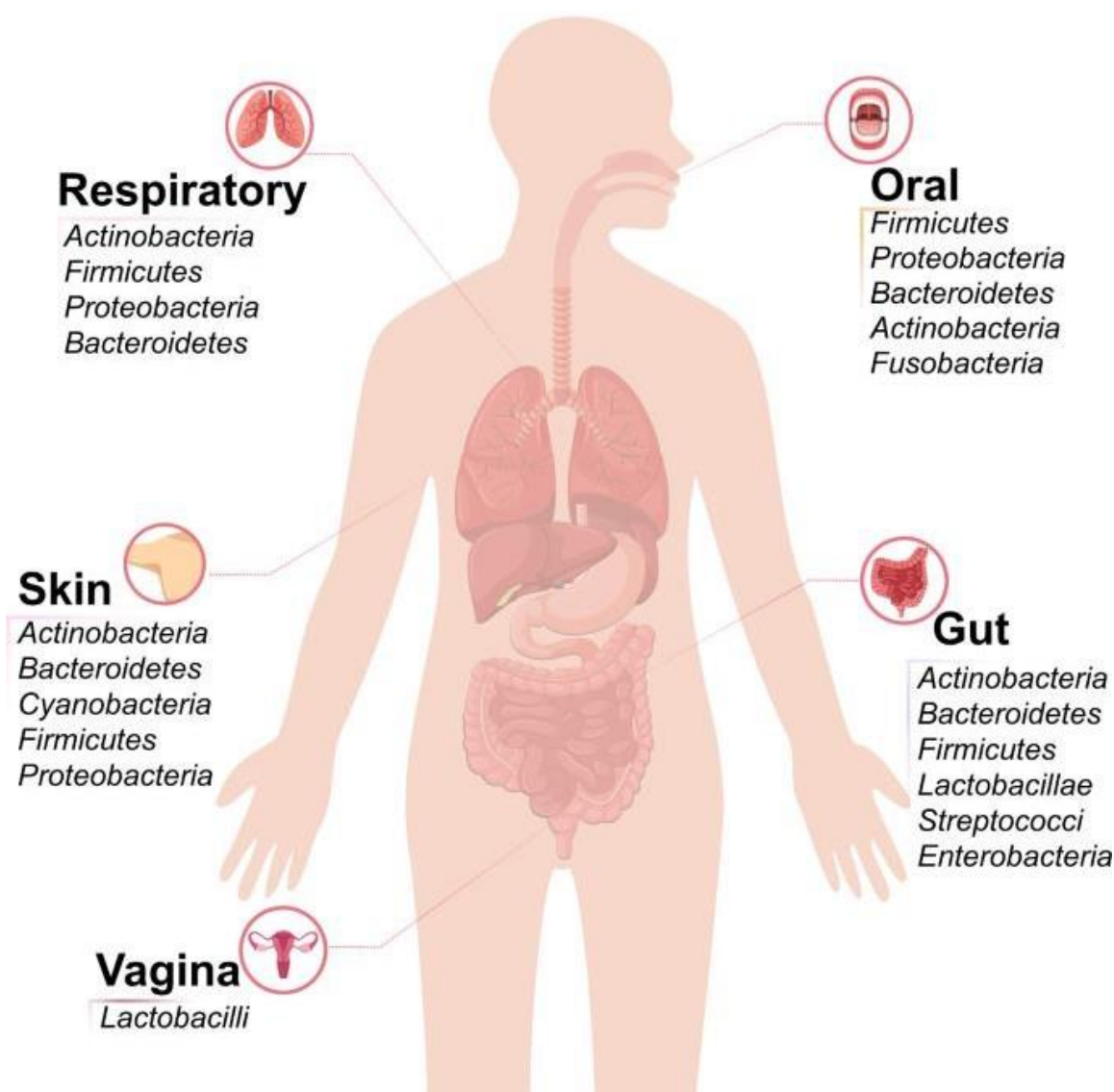
Η εξέλιξη των τεχνολογιών στην έρευνα του μικροβιώματος, παρά τους εγγενείς περιορισμούς τους, έχει δώσει ανεκτίμητες πληροφορίες για τον περίπλοκο κόσμο των μικροοργανισμών, αποκαλύπτοντας ότι σπάνια υπάρχουν απομονωμένοι. Αντίθετα, σχηματίζουν πολύπλοκες, δυναμικές, αλληλοεξαρτώμενες και πολυειδείς μικροβιακές κοινότητες μέσα σε διάφορα ενδιαιτήματα. Καθώς ο τομέας της βιοτεχνολογίας εξελισσόταν, γινόταν ολοένα και πιο εμφανές ότι σχεδόν κάθε ενδιαιτήμα και οργανισμός στη Γη φιλοξενεί το δικό του ξεχωριστό μικροβιόκοσμο, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπινου οργανισμού, ο οποίος περιλαμβάνει μια συμβιωτική σχέση μεταξύ θηλαστικών και μικροβιακών κυττάρων σε χωρικά διαχωρισμένα ενδιαιτήματα. Το γονιδιωματικό περιεχόμενο αυτής της σχέσης επηρεάζεται τόσο από περιβαλλοντικούς παράγοντες όσο και από τη βιολογία του ατόμου, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως.

Το ανθρώπινο μικροβίωμα μπορεί να οριοθετηθεί σε δύο κύριες κατηγορίες: το "βασικό μικροβίωμα" ή "πυρηνικό μικροβίωμα" και το "μεταβλητό μικροβίωμα" (Turnbaugh et al., 2007). Το πυρηνικό μικροβίωμα περιλαμβάνει τα κυρίαρχα μικροβιακά είδη που απαντώνται καθολικά σε διάφορες περιοχές του σώματος σε υγιή άτομα, ενώ το μεταβλητό μικροβίωμα είναι μοναδικό για κάθε άτομο, παρόμοιο με ένα δακτυλικό αποτύπωμα, που διαμορφώνεται από παράγοντες όπως η διατροφή, ο τρόπος ζωής και η γενετική σύνθεση (Yousuf & Misha, 2019). Πολυάριθμες μελέτες στην έρευνα του μικροβιώματος έχουν εντοπίσει τέσσερα μεγάλα φύλα που κυριαρχούν στο ανθρώπινο μικροβίωμα: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria και Proteobacteria (Zoetendal et al., 2008; Segata et al., 2012). Στον **Πίνακας 1** καταγράφονται τα κυρία γένη βακτηρίων που αποικίζουν το ανθρώπινο σύστημα.

Πίνακας 1. Τα κυριότερα γένη βακτηρίων που συναντώνται στο ανθρώπινο μικροβίωμα ταξινομημένα με βάση το φύλο, την οικογένεια και το γένος.

Φύλο	Οικογένεια	Γένος
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Bacteroides
	Prevotellaceae	Prevotella
Firmicutes	Clostridiaceae	Clostridium
		Faecalibacterium
		Dorea
		Peptostreptococcus
	Eubacteriaceae	Eubacterium
	Ruminococcaceae	Ruminococcus
	Lactobacillaceae	Lactobacillus
	Streptococcaceae	Streptococcus
	Staphylococcaceae	Staphylococcus
	Veillonellaceae	Veillonella
Enterococcaceae	Enterococcus	
Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium
		Gardnerella
	Coriobacteriaceae	Eggerthella
	Corynebacteriaceae	Corynebacterium
	Propionibacteriaceae	Propionibacterium
	Actinomycetaceae	Actinomyces
Rothia		
Proteobacteria	Enterobacteriaceae	Escherichia
		Klebsiella
		Proteus
		Enterobacter
	Neisseriaceae	Neisseria
	Moraxellaceae	Moraxella
Fusobacteria	Fusobacteriaceae	Fusobacterium

Η σύνθεση της μικροχλωρίδας ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή του σώματος, με ξεχωριστές μικροβιακές κοινότητες να κατοικούν σε περιοχές όπως το έντερο, η στοματική κοιλότητα, το ουρογεννητικό σύστημα και το δέρμα (Hou et al., 2022). Πρόσφατες έρευνες έχουν επίσης αποκαλύψει βακτηριακές κοινότητες σε άλλες περιοχές του σώματος, όπως ο επιπεφυκότας (Dong et al., 2011), ο πλακούντας (Aagaard et al., 2014), η μήτρα (Verstraelen et al., 2016) και οι πνεύμονες (Dickson and Huffnagle, 2015). Η σύνθεση της μικροχλωρίδας ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή του σώματος, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1. Απεικόνιση των διαφόρων ενδαιτημάτων του ανθρώπινου μικροβιώματος και της σύστασης τους. Καταγράφονται τα κυρίαρχα βακτηριακά γένη στα ενδαιτήματα της στοματικής κοιλότητας, του αναπνευστικού συστήματος, του εντερικού συστήματος, του δέρματος και του κόλπου. (Πηγή: Hou et al., 2022)

Η μικροχλωρίδα της στοματικής κοιλότητας, για παράδειγμα, περιλαμβάνει πολλαπλά μικροβιακά ενδιαίτηματα, όπως στο σάλιο, γλώσσα, δόντια, ούλα, βλεννογόνο, ουρανίσκο και υπογνάθια/υποβλεννογόνια πλάκα. Υφίσταται σημαντικές και ταχείες αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργία της, οι οποίες επηρεάζονται από παράγοντες όπως οι διακυμάνσεις του pH, οι γενετικές μεταλλάξεις και οι βακτηριακές αλληλεπιδράσεις (Hou et al., 2022). Ενώ ο στοματικός μικροβιόκοσμος παρουσιάζει ένα γενικό πρότυπο σε όλες τις υποπεριοχές, παρατηρούνται μικρές παραλλαγές. Γενικά, τα κυρίαρχα βακτηριακά φύλα στο στοματικό μικροβιόκοσμο περιλαμβάνουν τα *Firmicutes*, τα *Proteobacteria*, τα *Bacteroidetes*, τα *Actinobacteria* και τα *Fusobacteria*.

Οι επιστήμονες πίστευαν ότι οι υγιείς πνεύμονες δεν αποικίζονται από μικρόβια, αλλά πλέον γνωρίζουν ότι στους πνεύμονές του ανθρώπου αναπτύσσεται μικροχλωρίδα ακόμη και σε υγιή άτομα. Αυτοί οι μικροοργανισμοί περιλαμβάνουν διάφορα είδη βακτηρίων, η ποικιλία των οποίων εξαρτάται από την μικροβιακή μετανάστευση στο εσωτερικού του οργανισμού, από την αντιμετώπιση και απομάκρυνση των μικροβίων από το σύστημα του ατόμου, καθώς και από τους ρυθμούς αναπαραγωγής των ίδιων των μικροβίων (Dickson and Huffnagle, 2015). Τα κυριότερα μικρόβια ανήκουν εξίσου στα *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* και *Proteobacteria*.

Το δέρμα αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος και αποικίζεται από πυκνές κοινότητες μικροβίων. Η μικροχλωρίδα του δέρματος ποικίλει ανάλογα με τις φυσικοχημικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών σημείων του δέρματος, που καθορίζονται από την κατανομή και αφθονία των αδένων και των θυλάκων τριχών (Tong et al., 2018). Τα βακτήρια στο δέρμα αποτελούνται από διαφορετικούς τύπους, συμπεριλαμβανομένων των *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes* και *Proteobacteria*.

Η κολπική μικροχλωρίδα φέρει μεγάλο αριθμό αναερόβιων βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Ureaplasma urealyticum* και *Mycoplasma hominis*. Οι μέθοδοι καλλιέργειας πρότειναν ότι το κολπικό σύστημα αποτελεί ένα ενδιαίτημα από το οποίο απουσιάζουν είδη που παράγουν γαλακτικό οξύ, όπως τα είδη *Lactobacillus*. Ωστόσο, μελέτες αναγνώρισαν τα *Lactobacilli* ως σημαντικά μέλη του κολπικού μικροβιόκοσμου (Hou et al., 2022).

Στην εντερική μικροχλωρίδα συναντώνται κυρίως έξι φύλα, συμπεριλαμβανομένων των *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* και *Verrucomicrobia*, μεταξύ των οποίων τα *Firmicutes* και *Bacteroidetes* αποτελούν τα κυρίαρχα. Εκτός από βακτήρια και μύκητες, την εντερική μικροχλωρίδα του ανθρώπου απαρτίζουν επίσης ιοί, φάγους και αρχαία, κυρίως *M. Smithii*. Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας θα αναλυθεί σε επόμενες ενότητες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

2.1 Βασικά χαρακτηριστικά – Σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος

Από το σύνολο του ανθρώπινου μικροβιώματος, το μικροβίωμα του εντέρου έχει προσελκύσει το ιδιαίτερο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Ο ανθρώπινος πεπτικός σωλήνας είναι ένα φυσικό περιβάλλον όπου ευδοκιμούν πολύπλοκες και ποικίλες μικροβιακές κοινότητες. Η εντερική μικροχλωρίδα διαμορφώνεται υπό την επίδραση της φυσικής επιλογής και διαφόρων παραγόντων, όπως η ηλικία, το γενετικό υπόβαθρο και η διατροφή ενός ατόμου. Συχνά αντιμετωπίζεται από την επιστημονική κοινότητα ως ένα ανεξάρτητο «όργανο» του ξενιστή, επειδή οι μικροοργανισμοί που τη σχηματίζουν, συμμετέχουν σε πολλές βιολογικές λειτουργίες σημαντικές για την ατομική ευημερία και την ομοιόσταση (Grice and Segre, 2012).

Με βάση πρόσφατες μελέτες, έχει υπολογιστεί ότι ο αριθμός των βακτηρίων που αποικίζουν το παχύ έντερο ενός ενήλικα μπορεί να φτάσει περίπου τα $4 \cdot 10^{13}$ κύτταρα, δηλαδή περίπου το 0,3 % της συνολικής μάζας του σώματος (Sender et al., 2016). Σε γενικές γραμμές, ο γαστρεντερικός σωλήνας αποτελεί ένα μεγάλο μικροβιακό οικοσύστημα που αποικίζεται από πολλά τρισεκατομμύρια μικροβιακά κύτταρα που είναι συμβατά με τη γαστρεντερική μικροχλωρίδα. Το 1/3 αυτών των οργανισμών είναι κοινό για όλους τους ανθρώπους, ενώ τα υπόλοιπα 2/3 είναι μοναδικά για κάθε άτομο (Μεντής και συν., 2013). Ο Qin και οι συνεργάτες του (2010) συνέταξαν τον πρώτο γονιδιακό κατάλογο των μικροοργανισμών που αποικίζουν το ανθρώπινο έντερο, αποτελούμενο από 3,3 εκατομμύρια γονίδια που προέκυψαν από ανάλυση 124 ατόμων ευρωπαϊκής προέλευσης. Η πλειονότητα αυτών των γονιδίων, περί το 99%, ήταν βακτηριακής προέλευσης, ενώ το υπόλοιπο άνηκε σε ιούς και ευκαρυώτες. Σε έναν μεταγενέστερο ολοκληρωμένο κατάλογο του ανθρώπινου μικροβιώματος που βρέθηκε στα κόπρανα, ο οποίος βασίστηκε σε δεδομένα από 1.200 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Κίνα και την Ευρώπη, καταγράφηκαν συνολικά 9,9 εκατομμύρια μικροβιακά γονίδια σε αυτά τα μικροβιώματα των κοπράνων (Li et al., 2014).

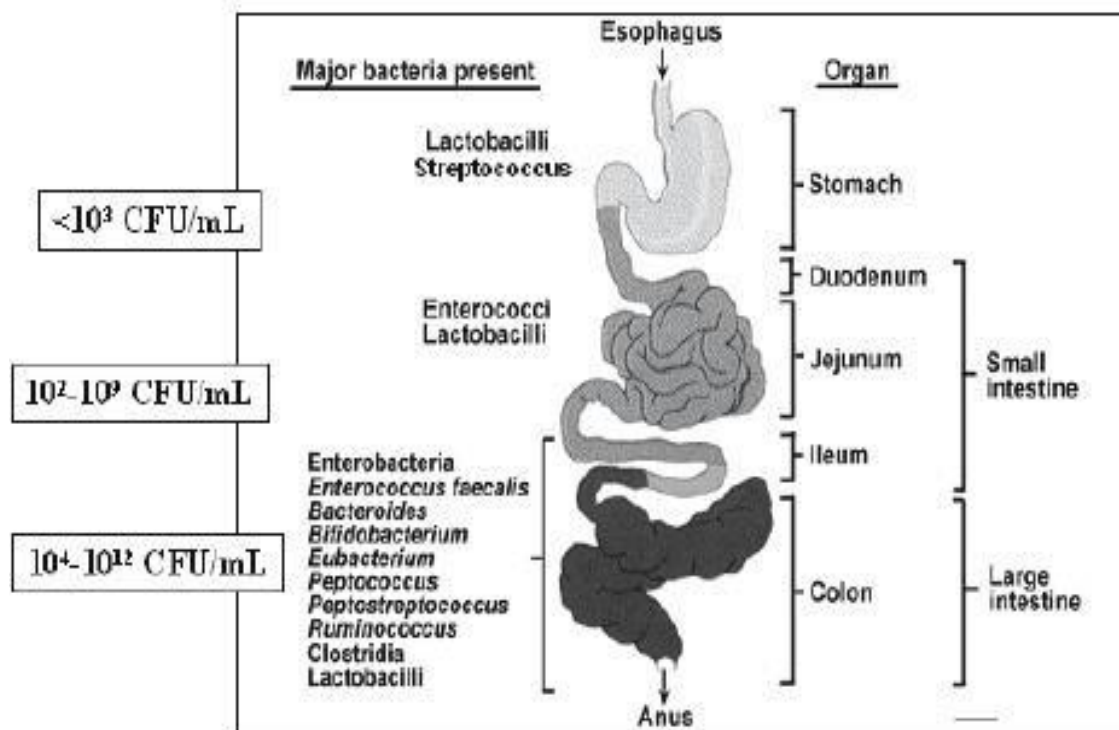
Τα βακτήρια αποτελούν το κυρίαρχο τμήμα της εντερικής μικροχλωρίδας. Η εντερική μικροχλωρίδα του ανθρώπου αποτελείται κυρίως από υποχρεωτικά αναερόβια (περίπου 95%) και προαιρετικά αναερόβια (1-10%) (Singhi & Baranwal, 2008; Sender et al., 2016). Τα υποχρεωτικά αναερόβια περιλαμβάνουν τα

Bifidobacterium, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* και *Bacteroides*, ενώ τα προαιρετικά αναερόβια αποτελούνται από *Lactobacillus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* και *Bacillus*. Επιπρόσθετα, καταγράφονται και πολύ μικρές ποσότητες *Pseudomonas aeruginosa*. Κάθε άτομο έχει τη δική του μοναδική μικροβιακή ταυτότητα, ειδικά όταν πρόκειται για στελέχη βακτηρίων γαλακτικού οξέος (LAB), π.χ. *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. Τα Bifidobacteria είναι τα κυρίαρχα μικρόβια, αντιπροσωπεύοντας έως και το 80% των καλλιεργούμενων βακτηρίων κοπράνων στα βρέφη και το 25% στους ενήλικες.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι παρατηρούνται αλλαγές τόσο στη σύνθεση όσο και στην αφθονία των ειδών στον πεπτικό σωλήνα (Εικόνα 2). Στο στόμαχο αναπτύσσονται κυρίως γαλακτοβάκιλοι, ελικοβακτηρίδια και βακτήρια του γένους *Veillonella*. Ταυτόχρονα, βακίλλια, στρεπτόκοκκοι, ακτινομύκητες και κορυνοβακτήρια ζουν στο λεπτό έντερο (δωδεκαδάκτυλο νήστιδα και ειλεό), ενώ βακτήρια και μικροοργανισμοί της οικογένειας Lachnospiraceae καταγράφονται στο παχύ έντερο (παχύ έντερο). Ειδικότερα, στη μικροχλωρίδα του εντέρου παρατηρούνται βακτήρια διαφόρων οικογενειών και γενών. Τα *Firmicutes* και *Bacteroidetes* είναι τα περισσότερα καταγεγραμμένα βακτήρια των φύλλων, ακολουθούμενα από *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* και *Protobacteria*, με κυρίαρχα τα προαναφερόμενα *Firmicutes* και *Bacteroidetes*. Οι μύκητες που μελετήθηκαν περισσότερο είναι οι *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* και *Cladosporium*. Εκτός από τα βακτήρια και τους μύκητες, η εντερική μικροχλωρίδα του ανθρώπου περιλαμβάνει επίσης ιούς, φάγους και αρχαία, κυρίως το *Methanobrevibacter smithii*.

Στο πεπτικό σύστημα παρατηρούνται αλλαγές στην ποσοτική σύνθεση της μικροχλωρίδας και κατ' επέκταση του εντερικού μικροβιώματος. Επειδή οι συνθήκες στα διάφορα μέρη του πεπτικού σωλήνα διαφέρουν σημαντικά, η κατανομή αυτής της μικροχλωρίδας είναι ανομοιόμορφη. Πιο συγκεκριμένα, η συγκέντρωση των βακτηρίων είναι χαμηλή στο στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο (έως 10^3 CFU/ml), ενώ η συγκέντρωση είναι υψηλότερη στην νηστίδα και στον ειλεό (10^4 - 10^8 CFU/ml) και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις καταγράφονται στο παχύ έντερο (έως 10^{14} CFU/ml) (Εικόνα 2), οι οποίες είναι 10 φορές υψηλότερες από τον συνολικό αριθμό των ανθρώπινων σωματικών και γεννητικών κυττάρων (Montalto et al., 2009; Μεντής και

συν., 2013). Γίνεται με αυτόν τον τρόπο αντιληπτή η σημαντικότητα που αποκτά η διαειδική αυτή ποικιλομορφία και η αφθονία αυτών των οργανισμών μέσω την αύξησης τους στον γαστρεντερικό σωλήνα.



Εικόνα 2. «Φυσιολογική» σύσταση της μικροχλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος. (Πηγή: Singhi & Baranwal, 2009)

Επιπλέον, υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στο μικροβίωμα του εντέρου μεταξύ ατόμων, διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών και ηλικιακών ομάδων (Odamaki et al., 2016). Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος διαμορφώνεται από μικρόβια που αποκτώνται κατά τη γέννηση, ανάλογα με τη γενετική και τη φυσιολογία του ατόμου, τη διατροφή και την κατανάλωση φαρμάκων και την παρουσία ασθενειών (Turnbaugh et al., 2009). Το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις διακριτούς τύπους, γνωστούς και ως "εντερότυποι", με βάση τα κυρίαρχα είδη της βακτηριακής κοινότητας. (Arumugam et al., 2011):

- Ο εντερότυπος τύπου 1 ο οποίος κυριαρχείται από βακτήρια του γένους *Bacteroides*,
- Ο εντερότυπος τύπου 2 από βακτήρια του γένους *Prevotella* και
- Ο εντερότυπος τύπου 3 από βακτήρια του γένους *Ruminococcus*.

Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες διαπίστωσαν ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα μπορεί να κυριαρχείται είτε από είδη *Bacteroides/Clostridiales* είτε από είδη *Prevotella*. Η *Prevotella* βρέθηκε να κυριαρχεί σε άτομα αφρικανικής καταγωγής σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους, ενώ ένας εντερότυπος που κυριαρχείται από *Bacteroidetes* βρέθηκε κυρίως σε δυτικούς πληθυσμούς (De Filippo et al., 2010; Wu et al., 2011). Ο Nakayama και οι συνεργάτες του (2015) διεξήγαγαν παρόμοια μελέτη σε διάφορες ασιατικές χώρες, όπου βρέθηκαν τόσο εντερότυποι τύπου *Bacteroidetes* όσο και εντερότυποι τύπου *Prevotella*. Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε ότι οι άνθρωποι θα μπορούσαν να ταξινομηθούν με βάση τους εντερότυπους τους, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει τη διάγνωση και τις θεραπευτικές επιλογές.

Βέβαια νέες μελέτες έθεσαν υπό αμφισβήτηση την υπόθεση των εντεροτύπων. Οι Gorvitovskaia και συν. (2016) υποστήριξαν ότι η χρήση του όρου εντερότυπος για την περιγραφή του εντερικού μικροβιώματος είναι παραπλανητική, καθώς δεν υπάρχει συνοχή στις βακτηριακές κοινότητες τόσο διαχρονικά όσο και μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, και αντ' αυτού υιοθέτησαν τον όρο «βιοδείκτης» για να περιγράψουν την κυρίαρχη ταξινομική ομάδα του μικροβιώματος. Οι ερευνητές κατέδειξαν ότι τα *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* είναι βιοδείκτες της διατροφής, του τρόπου ζωής ή των παθογόνων καταστάσεων (Gorvitovskaia et al., 2016). Για παράδειγμα, το *Bacteroides* έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή πρωτεΐνες, ενώ το *Prevotella* σχετίζεται με μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (Koren et al., 2013). Επίσης, τα *Bacteroides*, *Escherichia*, *Acinetobacter* και *Fusobacterium* έχουν επίσης βρεθεί ότι δρουν ως βιοδείκτες καρκίνου. Παρομοίως, η κυριαρχία των αριθμών από *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Alistipes* και *Akkermansia* συσχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης όγκου, ενώ τα *Clostridiales XIVa* συσχετίστηκαν με χαμηλό κίνδυνο όγκου.

2.2 Λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος

Το έντερο αποτελεί την φυσική διασύνδεση μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και του οργανισμού ξενιστή. Στην πραγματικότητα, στους βλεννογόνους του γαστρεντερικού σωλήνα λαμβάνει χώρα η αλληλεπίδραση των μικροοργανισμών και των αντιγόνων με τον ξενιστή (Montalto 2009). Οι σχέσεις μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του ανθρώπου-ξενιστή χαρακτηρίζονται ως

συμβιωτικές, μιας και προσφέρονται οφέλη τόσο στον άνθρωπο όσο και στους μικροοργανισμούς που απαρτίζουν τις μικροχλωρίδες. Ο άνθρωπος προσφέρει τα απαραίτητα ενδαιτήματα και τροφή για την ανάπτυξη των συμβιωτικών μικροοργανισμών, οι οποίοι με τη σειρά τους συμβάλλουν στην φυσιολογική και ισορροπημένη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού μέσω μια σειράς λειτουργιών, σε τέτοιο βαθμό που συχνά αντιμετωπίζεται ως ένα επιπλέον όργανο του οργανισμού (Lynch & Pederson, 2016).

Το εντερικό μικροβίωμα κατέχει σημαντικό ρόλο: α) στην ωρίμανση και συνεχή «εκπαίδευση» του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστή, β) παρέχει προστασία έναντι της ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών, γ) επιδρά στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ξενιστή και στην αγγειογένεση, δ) ρυθμίζει τις ενδοκρινικές λειτουργίες του εντέρου, ε) επηρεάζει τη σηματοδότηση στο νευρικό σύστημα, στ) επιδρά στην οστική πυκνότητα, ζ) αποτελεί πηγή παραγωγής ενέργειας (5 έως 10% των ημερήσιων ενεργειακών αναγκών του ξενιστή), η) συνθέτει βιταμίνες, νευροδιαβιβαστές, και πολλές άλλες ενώσεις με άγνωστους ακόμη στόχους, θ) συμμετέχει στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων, ι) αντιδρά με ή τροποποιεί φάρμακα και τέλος ια) αποβάλλει εξωγενείς τοξίνες. Στον Πίνακα 2 καταγράφονται αθροιστικά ορισμένες από τις λειτουργίες που επιτελεί το εντερικό μικροβίωμα.

Πίνακας 2. Αθροιστικός πίνακας ορισμένων λειτουργιών του εντερικού μικροβιώματος. (Τροποποιημένη εικόνα από Lynch & Pederson, 2016).

ΕΠΙΡΡΟΕΣ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ
Ωρίμανση και ομοίωση του ανοσοποιητικού συστήματος
Πολλαπλασιασμός κυττάρων ξενιστή
Αγγειογένεση
Νευρική σηματοδότηση
Αντιμικροβιακή προστασία
Οστική πυκνότητα
Βιογένεση ενέργειας
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΜΟΡΙΩΝ
Βιταμίνες
Στεροειδείς ορμόνες
Νευροδιαβιβαστές
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ
Αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσού -λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη (Branched-chain amino acids)
Διατροφικά συστατικά
Φάρμακα
Ξενοβιοτικά
Χολικά άλατα

2.2.1 Μεταβολισμός θρεπτικών συστατικών & βιοσύνθεση βιταμινών

Μία από τις κύριες λειτουργίες που επιτελεί το εντερικό μικροβίωμα είναι ο μεταβολισμός των θρεπτικών συστατικών. Όπως αναφέρεται παραπάνω, ο ανθρώπινος γαστρεντερικός σωλήνας φιλοξενεί τρισεκατομμύρια βακτήρια, τα περισσότερα από τα οποία είναι κοινά και έχουν προσαρμοστεί στο περιβάλλον του ανθρώπινου εντέρου με την πάροδο του χρόνου. Πολλαπλές μεταβολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους, καθώς και με τον ανθρώπινο ξενιστή επηρεάζουν την διατροφή και το μεταβολισμό με πολλαπλούς τρόπους. Η εντερική μικροχλωρίδα αντλεί τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά της από διάφορες πηγές, όπως είναι τα θρεπτικά συστατικά που προσλαμβάνονται μέσω της τροφής (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λιπίδια) και τα συστατικά που προέρχονται από τον ξενιστή, συμπεριλαμβανομένων των αποβαλλόμενων επιθηλιακών κυττάρων και της βλέννας. Χρησιμοποιεί αυτά τα υλικά για την παραγωγή ενέργειας, για την πραγματοποίηση διαφόρων κυτταρικών διεργασιών και για την ανάπτυξη. Κατά τον μεταβολισμό αυτών των ουσιών, το μικροβίωμα παράγει διάφορους μεταβολίτες που επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία. Η αλληλεπίδραση με τους διάφορους υποδοχείς στην επιφάνεια των επιθηλιακών και υπο-επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου παίρνει μέρος, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση πληθώρας κυτταρικών προϊόντων, τα οποία δύναται να επηρεάσουν τον ανθρώπινο μεταβολισμό, επάγοντας ίσως την παθογένεση ασθενειών, όπως για παράδειγμα το μεταβολικό σύνδρομο, τον σακχαρώδη διαβήτη και τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Ramakrishna, 2013).

Το εντερικό μικροβίωμα λαμβάνει θρεπτικά συστατικά κυρίως από τους διατροφικούς υδατάνθρακες. Η πλειονότητα αυτών είτε απορροφάται άμεσα, είτε πρώτα αφομοιώνεται από πεπτικά ένζυμα και έπειτα απορροφάται υπό την μορφή απλών σακχάρων στο ανώτερο τμήμα του πεπτικού συστήματος. Ένα ποσοστό των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων, περί το 10-20%, διαφεύγει της πέψης από το ανώτερο μέρος του πεπτικού σωλήνα, μιας και τα απλά σάκχαρα τείνουν να συνδέονται με χημικούς δεσμούς που δεν διασπώνται από τα πεπτικά ένζυμα του σώματος (Ramakrishna, 2013). Συνηθώς αφορά τους υδατάνθρακες της κυτταρίνης, της ημικυτταρίνης, της ινουλίνης και του ανθεκτικού αμύλου. Οι οργανισμοί του παχέος εντέρου, όπως τα *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium* και *Enterobacteria*, ζυμώνουν τους υδατάνθρακες που διαφεύγουν της πέψης από το λεπτό έντερο καθώς και τους δύσπεπτους ολιγοσακχαρίτες (Ramakrishna, 2013). Αυτή η

ζύμωση έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA:Short Chain Fatty Acids) (βουτυρικό οξύ, προπιονικό οξύ), που χρησιμεύουν ως πηγές ενέργειας για τον ξενιστή και χαρακτηρίζονται από αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές και αντιμικροβιακές δράσεις, καθώς και την παραγωγή και έκλυση διαφόρων αερίων, όπως CO₂, H₂ και CH₄ (Macfarlane et al., 2003; Ramakrishna, 2013).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των SCFAs και του πρωτεϊνικού υποδοχέα Gpr41 έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση της ορμόνης PYY (Peptide Tyrosine Tyrosine /Pancreatic Peptide YY3-36), συντονίζοντας την ισορροπία του ενεργειακού ισοζυγίου του ξενιστή (Samuel et al., 2008; Tolhurst et al., 2012). Ποντίκια με ανεπάρκεια του Gpr41 κατείχαν χαμηλή ενεργειακή κατανάλωση και ήταν παχύσαρκα, ενώ είχαν μειωμένη έκφραση του PYY η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλει την κινητικότητα του εντέρου, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στον αυξημένο ρυθμό γαστρεντερικής διαβίβασης και στην μειωμένη παραγωγή ενέργειας (Samuel et al., 2008). Επιπρόσθετα, το βουτυρικό οξύ, που προκύπτει μέσω του μικροβιακού μεταβολισμού των υδατανθράκων, αποτρέπει επίσης τη συσσώρευση τοξικών μεταβολικών παραπροϊόντων, όπως είναι το D-γαλακτικό οξύ (Bourgiaud et al., 2002). Τα *Bacteroides*, ιδίως το *Bacteroides thetaiotaomicron*, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων μέσω της έκφρασης διαφόρων ενζύμων, όπως είναι οι υδρολάσες (Cantarel et al., 2012).

Επιπρόσθετα, το εντερικό μικροβίωμα συνεισφέρει στον μεταβολισμό των λιπιδίων, αφού καταστέλλει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στα λιποκύτταρα. Η ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στα λιποκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την πρόσληψη λιπαρών οξέων και την αποθήκευση λίπους στα λιποκύτταρα (Bäckhed et al., 2004). Η παρουσία του βακτηρίου *Bacteroides thetaiotaomicron* ενισχύει την αποτελεσματικότητα της υδρόλυσης των λιπιδίων, επάγοντας την έκφραση ενός συν-ένζυμου, της κολιπάσης, που απαιτείται για τη δράση του ενζύμου παγκρεατική λιπάση, ένζυμο απαραίτητο για την πέψη των λιπιδίων (Hooper et al., 2001). Επιπρόσθετα, η βιοσύνθεση της βιταμίνης K και αρκετών συστατικών της βιταμίνης B είναι μια άλλη σημαντική μεταβολική λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Από την άλλη, ορισμένα βακτήρια, ιδίως το *B. intestinalis* και σε κάποιο βαθμό και τα *B. fragilis* και *E. coli*, διασπών και αφυδατώνουν τα πρωτογενή χολικά οξέα, μετατρέποντάς τα σε δευτερογενή χολικά οξέα στο παχύ έντερο του ανθρώπου (Fukuiya et al., 2009). Επιπλέον, το εντερικό μικροβίωμα αυξάνει τις συγκεντρώσεις πυρουβικού οξέος, κιτρικού οξέος, φουμαρικού οξέος και μηλικού

οξέος στον ορό, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένο μεταβολικό ρυθμό (Velagarudi et al., 2010).

Παράλληλα, το μικροβίωμα του εντέρου κατέχει έναν αποτελεσματικό μηχανισμό για τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, που στηρίζεται στη δράση μικροβιακών πρωτεασών και πεπτιδασών, οι οποίες λειτουργούν σε συνδυασμό με τις ανθρώπινες πρωτεάσες. Στο κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων που αποικίζουν το γαστρεντερικό σύστημα εντοπίζονται διάφοροι μεταφορείς αμινοξέων οι οποίοι επιτρέπουν την είσοδο αμινοξέων στο εσωτερικό του κυττάρου από τον εντερικό αυλό. Στο εσωτερικό των βακτηρίων, τα αμινοξέα μετατρέπονται σε σηματοδοτικά μόρια, καθώς και σε αντιμικροβιακές ουσίες, γνωστές ως βακτηριοκίνες (Jandhyala et al., 2015). Επίσης, η εντερική μικροχλωρίδα φαίνεται ότι συμμετέχει και στη διάσπαση διαφόρων φαινολικών ενώσεων που βρίσκονται στους φυτικούς οργανισμούς και στα προϊόντα φυτικής προέλευσης. Οι πολυφαινόλες εντοπίζονται γλυκοζυλιωμένες και ανενεργές και μετατρέπονται σε ενεργές ενώσεις από τον εντερικό μικροβίωμα, το οποίο επάγει την βιομετατροπή τους. Τα τελικά ενεργά προϊόντα, που απορροφώνται από την πυλαία φλέβα, παρουσιάζουν αντιμικροβιακές και μεταβολικές δράσεις (Jandhyala et al., 2015).

2.2.2 Αντιμικροβιακή προστασία

Η διατήρηση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική ομοιόσταση του οργανισμού, ωστόσο αποτελεί πρόκληση για το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου του εντέρου. Το σύστημα αυτό πρέπει να επιτύχει μια λεπτή ισορροπία, εξασφαλίζοντας την ανοχή στα ευεργετικά συμβιωτικά βακτήρια και εμποδίζοντας παράλληλα την υπερανάπτυξη των παθογόνων μικροοργανισμών που αποικίζουν το έντερο. Ένας θεμελιώδης μηχανισμός αντιμικροβιακής προστασίας περιλαμβάνει τον βλεννογόνο στο παχύ έντερο, ο οποίος δρα ως φραγμός, κρατώντας τα μικρόβια του αυλού μακριά από το επιθήλιο. Αυτό το προστατευτικό στρώμα βλέννας, που εκκρίνεται από τα εντερικά κύτταρα, αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες βλεννογόνου που εκτείνονται έως και 150μm από το επιθήλιο του παχέος εντέρου (Kim et al., 2010). Το πυκνότερο εσωτερικό στρώμα παραμένει απαλλαγμένο από οργανισμούς, ενώ το δυναμικό εξωτερικό στρώμα χρησιμεύει ως πηγή γλυκανών, παρέχοντας τροφή στα μικρόβια (Johansson et al., 2011).

Αντίθετα, το λεπτό έντερο έχει ασυνεχές και λιγότερο ισχυρό στρώμα βλέννας, καθιστώντας τις αντιμικροβιακές πρωτεΐνες πιο κρίσιμες για την άμυνα. Το μικροβίωμα του εντέρου, μέσω των δομικών συστατικών και των μεταβολιτών του, διεγείρει τη σύνθεση αντιμικροβιακών πρωτεϊνών, όπως οι κατελικιδίνες, οι λεκτίνες τύπου C και οι (προ)αμυνσίνες από τα κύτταρα Paneth του ξενιστή, που βρίσκονται κυρίως στο τυφλό και το παχύ έντερο (Salzman et al., 2007). Τα μόρια αυτά ενεργοποιούν εξειδικευμένα μοριακά μονοπάτια σηματοδότησης που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ακεραιότητας του βλεννογονικού φραγμού και την προώθηση της παραγωγής αντιμικροβιακών πρωτεϊνών, γλυκοπρωτεϊνών του βλεννογόνου και αντισωμάτων IgA.

Επιπλέον, το εντερικό μικροβίωμα χρησιμοποιεί έναν άλλο αμυντικό μηχανισμό για τη ρύθμιση της υπερανάπτυξης παθογόνων στελεχών, προκαλώντας την παραγωγή τοπικών ανοσοσφαιρινών. Τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια, ιδίως τα *Bacteroides*, διεγείρουν τα εντερικά δενδριτικά κύτταρα, προκαλώντας την έκφραση εκκριτικής IgA (sIgA) από τα πλασματοκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Η sIgA επικαλύπτει το μικροβίωμα, καθιστώντας το ανθεκτικό στην αποικοδόμηση από βακτηριακές πρωτεάσες, ενώ παράλληλα εμποδίζει τη μεταφορά των μικροβίων του εντέρου στην κυκλοφορία, περιορίζοντας έτσι τη συστηματική ανοσολογική απόκριση (Macpherson et al., 2004). Αυτή η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα της διατήρησης της υγείας του εντέρου.

2.2.3 Μεταβολισμός φαρμάκων και ξενοβιοτικών

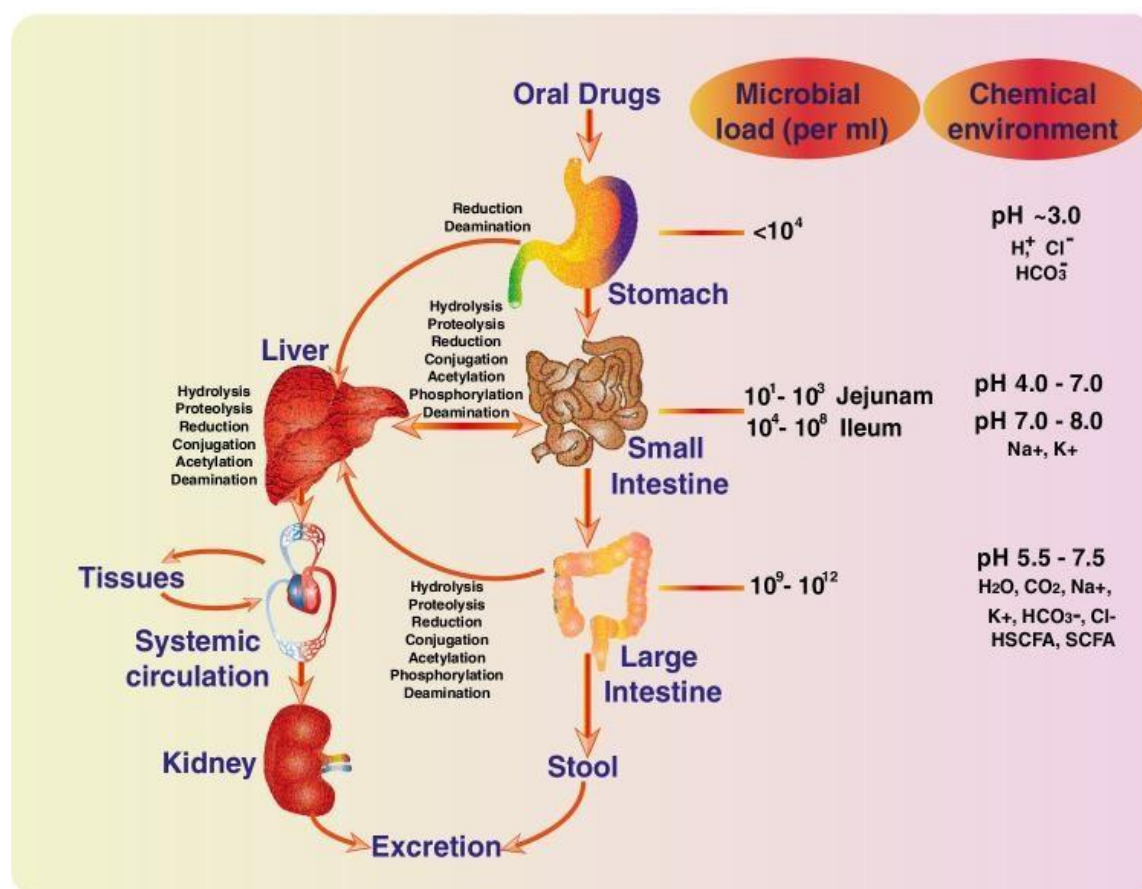
Οι ξενοβιοτικές ουσίες, που ορίζονται ως ουσίες ξένες προς τον ανθρώπινο οργανισμό, ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: εξωγενείς, ενδογενείς και εκείνες που βρίσκονται σε ασυνήθιστα υψηλές συγκεντρώσεις (Qadir et al., 2017). Τα εξωγενή ξενοβιοτικά περιλαμβάνουν συνθετικές ενώσεις που εισάγονται στον οργανισμό μέσω διαφόρων οδών, όπως η διατροφή, τα θεραπευτικά φάρμακα ή η περιβαλλοντική έκθεση, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων (αντιβιοτικά, αντιδιαβητικά), των πρόσθετων τροφίμων, των ρύπων (φυτοφάρμακα, εντομοκτόνα) και των καλλυντικών. Τα ενδογενή ξενοβιοτικά συντίθενται μέσα στο σώμα ή παράγονται ως μεταβολίτες από βιολογικές διεργασίες, όπως τα στεροειδή και ορισμένα λιπαρά οξέα. Αυτά τα ξενοβιοτικά, είτε εξωγενή είτε ενδογενή, μπορούν να προκαλέσουν καρκινογένεση,

τοξικότητα και βιοσυσσώρευση, οδηγώντας σε χρόνια προβλήματα υγείας, όπως ανώμαλη ανάπτυξη, γενετικές ανωμαλίες και νευρολογικές διαταραχές.

Το ανθρώπινο έντερο και το ήπαρ φιλοξενούν μεταβολικά ένζυμα που μειώνουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις των ξеноβιοτικών μέσω χημικών τροποποιήσεων πριν από τη συστηματική κυκλοφορία. Εντός του εντέρου, το μικροβίωμα εκφράζει ένζυμα ικανά να τροποποιούν τα συστηματικά και τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα, επηρεάζοντας την ενεργοποίηση, την αδρανοποίηση, τη σταθερότητα, τη βιοδιαθεσιμότητα και την απέκρισή τους (Koppel et al., 2017). Ειδικότερα, η δράση του μικροβιώματος στο αντικαρκινικό φάρμακο ιρινοτεκάνη, μέσω της μικροβιακής β-γλυκουρονιδάσης, μπορεί να προκαλέσει τοξικότητες όπως διάρροια και φλεγμονή (Wallace et al., 2010).

Τα ξеноβιοτικά υφίστανται μια πολύπλοκη διαδρομή στο γαστρεντερικό σύστημα. Αφού περάσουν από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, υφίστανται περαιτέρω επεξεργασία από ένζυμα του ξενιστή προτού φθάσουν στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας. Τα μεταβολικά ένζυμα στο ήπαρ τροποποιούν περαιτέρω αυτές τις ουσίες πριν εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία, επηρεάζοντας διάφορα όργανα. Στη συνέχεια, οι μεταβολίτες απεκκρίνονται μέσω των χοληφόρων οδών, των νεφρών ή επαναρροφώνται στο λεπτό έντερο μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Όσοι απορροφώνται ανεπαρκώς στο λεπτό έντερο εισέρχονται στο παχύ έντερο, όπου ο εντερικός μικροβιόκοσμος μπορεί να τις μετασχηματίσει. Οι μεταβολίτες μπορεί να

επαναρροφηθούν στην κυκλοφορία ή να αποβληθούν μέσω των κοπράνων ή των ούρων (Wang et al., 2016).



Εικόνα 3. Μεταβολική πορεία των φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα στον ανθρώπινο οργανισμό. (Πηγή: Pant et al., 2023)

Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων ποικίλλει μεταξύ των ατόμων, επηρεαζόμενη από τον μεταβολισμό του εντερικού μικροβιώματος. Οι Zimmermann et al. (2019) εντόπισαν 30 μικροβιακά ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα από το στόμα, παράγοντας 59 μεταβολίτες. Οι νεότερες μελέτες αναδεικνύουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μικροβιακών λειτουργιών και των θεραπευτικών φαρμάκων, επηρεάζοντας τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και τις μικροβιακές λειτουργίες (Pant et al., 2023). Για παράδειγμα, η παρακρεσόλη, ένας μικροβιακός μεταβολίτης, αναστέλλει ανταγωνιστικά τις ηπατικές σουλφοτρανσφεράσες, επηρεάζοντας την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει την ακεταμινοφαίνη (Clayton et al., 2009). Αυτές οι περίπλοκες αλληλεπιδράσεις

υπογραμμίζουν τον καθοριστικό ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στον μεταβολισμό των φαρμάκων και στα θεραπευτικά αποτελέσματα.

2.2.4 Ανάπτυξη ανοσοποιητικού συστήματος

Ο ανθρώπινος οργανισμός έρχεται αντιμέτωπος με διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς από το περιβάλλον πέρα από εκείνους που αποτελούν την εντερική μικροχλωρίδα του. Αρχικά, οι μελέτες για το ανοσοποιητικό σύστημα διερευνούσαν κυρίως τους μηχανισμούς του έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών, προσφέροντας προστασία στον οργανισμό. Ωστόσο, είναι πλέον κατανοητό ότι το μικροβίωμα του εντέρου διαμορφώνει ενεργά το ανοσοποιητικό σύστημα. Καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα εξελίσσεται, διευκολύνει τον αποικισμό των ενδιδαιτημάτων του οργανισμού από ολοένα και πιο σύνθετες βακτηριακές κοινότητες, σχηματίζοντας συμβιωτικές σχέσεις με τον ξενιστή, διατηρώντας παράλληλα την ικανότητα καταπολέμησης των παθογόνων βακτηρίων (Jandhyala et al., 2015).

Τα βασικά «εργαλεία» του ανοσοποιητικού συστήματος που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία περιλαμβάνουν τους εκκριτικούς λεμφοειδείς ιστούς (gut associated lymphoid tissue, GALT), κύτταρα-ενεργοποιητές, ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (Tregs), B λεμφοκύτταρα που παράγουν IgA (ανοσοσφαιρίνες), έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα της ομάδας 3 (ILC3s), καθώς και διάφορα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα στον εντερικό συνδετικό ιστό. Ο σημαντικός ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στη διαμόρφωση ενός φυσιολογικού GALT είναι εμφανής στη δυσανάλογη ανάπτυξη των πλακών του Peyer και των απομονωμένων λεμφαδένων, που χαρακτηρίζονται από αφθονία IgE+ B κυττάρων σε σύγκριση με τα τυπικά IgA+ B κύτταρα (Durkin et al., 1981).

Η εντερική μικροχλωρίδα διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων (Tregs), αν και οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Ορισμένες τάξεις *Clostridium* μπορεί να λειτουργούν ανεξάρτητα στην επαγωγή της ανάπτυξης των Tregs, όπως και το *Bacillus fragilis* μέσω της σηματοδότησης TLR2 από τον πολυσακχαρίτη A (Round et al., 2011). Παράλληλα, τα SCFAs, ιδίως το βουτυρικό οξύ, που προέρχονται από τον μεταβολισμό των μικροβιακών υδατανθράκων, συμβάλλουν στην ανάπτυξη και λειτουργία των Treg ενεργοποιώντας τους υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνες και εκφράζονται από τα

εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, ρυθμίζοντας τα Tregs μέσω επιγενετικών μεταβολών (Smith et al., 2013).

Στην μελέτη των Wang και συν. (2015) αναλύθηκε η ανοσολογική απόκριση ποντικών με ανεπάρκεια σε συγκεκριμένα γονίδια. Η απουσία της πρωτεΐνης-προσαρμογέα MyD88, η οποία είναι ζωτικής σημασίας στην ανοσολογική απόκριση που προκαλείται από το βακτήριο *Brucella abortus*, οδήγησε σε ανεπάρκεια εντερικών Treg, ραγδαία αύξηση των Th17 κυττάρων και κολίτιδα με τη μεσολάβηση της IL-17. Ειδικότερα, τα ποντίκια χωρίς μικρόβια παρουσίασαν λιγότερους και μικρότερους μεσεντέριους λεμφαδένες και μειωμένο αριθμό CD4+ σε σύγκριση με ποντίκια με φυσιολογική εντερική χλωρίδα. Επιπλέον, οι μεταβολές των T-κυττάρων μνήμης στο εντερικό επιθήλιο υποδηλώνουν ανοσολογική απόκριση τύπου Th2, παράλληλα με τη μειωμένη έκκριση μικροβίων (Mazmanian et al., 2005).

Επιπρόσθετα, η συμμετοχή του εντερικού μικροβιώματος στη φυσιολογική ανάπτυξη του περιφερικού ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοκατασταλμένους ξενιστές είναι σημαντική, αν και οι μηχανισμοί βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση. Ειδικότερα, διαλυτοί παράγοντες από εντερικά βακτήρια μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος και να ενεργοποιήσουν πρωτογενή ανοσοκύτταρα, όπως καταδείχθηκε στη μελέτη των Clarke και συν. (2010). Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και του ανοσοποιητικού συστήματος, ρίχνοντας φως στον ουσιαστικό ρόλο του στη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης και της άμυνας του ξενιστή.

2.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος

Το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην υγεία του ανθρώπου, καθώς και στην εμφάνιση ασθενειών. Οποιαδήποτε ανισορροπία στο μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ανθρώπινη φυσιολογία. Ως εκ τούτου, ο χαρακτηρισμός του μικροβιώματος σε υγιείς και ασθενείς καταστάσεις αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την θεραπεία διαφόρων παθολογικών καταστάσεων (Jovel et al., 2018). Η ποικιλότητα του μικροβιώματος σε ένα δεδομένο σημείο του σώματος καθορίζεται από τον αριθμό και την κατανομή της αφθονίας των ποικίλων μικροοργανισμών. Μεταβολές στη σύσταση του «υγιούς» μικροβιώματος έχουν

συσχετιστεί, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, με σειρά ασθενειών στον άνθρωπο, όπως είναι η παχυσαρκία και η φλεγμονώδης νόσος. Μελέτες αναφορικά με το ανθρώπινο μικροβίωμα υποδεικνύουν την ύπαρξη σημαντικών διαφορών αυτού ακόμη και μεταξύ των υγιών ατόμων. Δεν υπάρχει μόνο μια σύσταση υγιούς μικροβιώματος. Αντιθέτως, ποικίλες διαμορφώσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του μικροβιώματος μπορεί να συνάδουν με την υγεία. Αυτοί οι παράγοντες οφείλουν να ληφθούν υπόψιν πριν το καθορισμό της μικροχλωρίδας του ατόμου ως υγιή ή μη (Shanahan et al., 2021).

Η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τρόπου γέννησης, της διατροφής (συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων διατροφής, του θηλασμού και της λήψης μητρικού ή όχι γάλακτος), των αντιβιοτικών και άλλων φαρμάκων, του ιστορικού λοιμώξεων, της ημερήσιας έκθεσης σε περιβαλλοντικό μικροβιακό φορτίο το οποίο αποτελεί και παράγοντα υψηλού κινδύνου στην παιδική ηλικία λειτουργώντας ως υποκινητής για την εκδήλωση παχυσαρκίας και αλλεργιών, ενώ τέλος εξίσου σημαντικός είναι και ο καρδιακός ρυθμός που ακολουθεί ο κάθε οργανισμός (Yousuf & Mishra, 2019). Γίνεται κατανοητή λοιπόν, η σχετική επίδραση αυτών των παραγόντων στη σύνθεση και λειτουργία του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος.

2.5.1. Στάδιο ζωής

Το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει εξελιχθεί και διαμορφωθεί με το πέρασ του χρόνου και την επίδραση της φυσικής επιλογής, ωστόσο συνεχίζει ακόμη να αναπτύσσεται, καθώς και να διαφοροποιείται κατά τη διάρκεια της ζωής του ίδιου του ατόμου (Shanahan et al., 2021; Yousuf & Mishra, 2019). Ο αποικισμός του ανθρώπινου συστήματος από μικροοργανισμούς ξεκινά από τη στιγμή της γέννησης του ατόμου με γοργό ρυθμό, αμέσως μετά την ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών. Ο αποικισμός του εντέρου συμβαίνει σε διαδοχικές φάσεις (Montalto et al., 2009; Lynch & Penderson, 2016). Σε πρώτη φάση, εμφανίζονται προαιρετικά αναερόβια βακτήρια (facultative anaerobes), όπως είναι τα εντεροβακτήρια, τα κολοβακτηρίδια και οι γαλακτοβάκιλλοι. Σε επόμενη φάση, ακολουθεί ο αποικισμός από αερόβια γένη, όπως είναι το *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* και *Eubacterium* (Huure et al., 2007).

Μέχρι πρόσφατα, υπήρχε η θεώρηση ότι το έμβρυο αναπτύσσεται σε ένα άσηπτο περιβάλλον, με αποτέλεσμα η πρώτη επαφή με μικροοργανισμούς να πραγματοποιείται αμέσως μετά την γέννηση. Ωστόσο, μελέτες της μικροχλωρίδας με βάση το DNA υποδεικνύουν την ύπαρξη βακτηριακών στελεχών στον πλακούντα υγιών εγκύων, στο αμνιακό υγρό, καθώς και στο μηκόνιο (Aagaard et al., 2014); Lynch & Penderson, 2016). Σε γενικές γραμμές, οι μικροβιακές κοινότητες στα νεογνά είναι αδιαφοροποίητες και η ίδια σύσταση φαίνεται να επικρατεί στην πλειονότητα των ενδαιτημάτων εντός του οργανισμού, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες μικροβιακές κοινότητες της μητέρας που εμφανίζουν έντονη διαφοροποίηση (Dominguez-Bello et al., 2010). Η σύσταση του μικροβιώματος γίνεται πιο ποικιλόμορφη με την αύξηση της ηλικίας του ατόμου, παρουσιάζοντας υψηλό δείκτη ποικιλομορφίας μεταξύ των ατόμων. Ωστόσο, παρατηρείται μια σχετική σταθερότητα στο μικροβίωμα σε μεμονωμένα άτομα, παρά τη συνεχή αλληλεπίδραση του οργανισμού τους με τους μικροοργανισμούς που συναντώνται στο περιβάλλον (Montalto et al., 2009).

Κατά την γέννα, η πρακτική τοκετού που επιλέγεται, είτε πρόκειται για φυσιολογικό τοκετό είτε για καισαρική τομή, καθορίζει την μεταγεννητική διαμόρφωση του μικροβιώματος. Ειδικότερα, στα νεογνά που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό, οι μικροοργανισμοί που αποικίζουν πρώτοι το έμβρυο ανήκουν κυρίως στα γένη των *Bacteroides*, *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* (Dominguez-Bello et al., 2010; Coehlo et al., 2021). Το μικροβίωμα αυτών των νεογνών είναι παρόμοιο με το σύνολο των μικροοργανισμών που προέρχονται από την κολπική μικροχλωρίδα της μητέρα, στην οποία κυριαρχούν οι βακτηριακές κοινότητες με *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Streptococcus* (Coehlo et al., 2021). Τα νεογνά αυτά εμφανίζουν υψηλή μικροβιακή ποικιλότητα τις εβδομάδες μετά την γέννησή τους. Από την άλλη, τα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή χαρακτηρίζονται από χαμηλότερης ποικιλότητας μικροβίωμα. Τα κυρίαρχα είδη ανήκουν κυρίως στα γένη *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, και *Propionibacterium* (Dominguez-Bello et al., 2010; Coehlo et al., 2021). Οι μικροβιακές κοινότητες που αναπτύσσονται στο σύστημα τους φέρουν παρόμοια σύσταση με εκείνων που αναπτύσσονται στην επιφάνεια του δέρματος της μητέρας, καθώς και στο περιβάλλον του νοσοκομείου.

Στην μελέτη των Huure και συν. (2007) μελετήθηκε η πιθανή σύνδεση της μεθόδου τοκετού με την ανάπτυξη και σύσταση του εντερικού μικροβιώματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή συσχέτιση μεταξύ του τρόπου γέννησης του εμβρύου, της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος και της ανοσολογικής απόκρισης. Ένα μήνα μετά τον τοκετό, τα μωρά δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την αφθονία των κλοστριδίων, των γαλακτοβακίλλων ή των βακτηριδίων, όμως παρατηρήθηκαν διαφορές στον αριθμό των bifidobacteria, που ήταν 1.300 φορές υψηλότερος στα μωρά που γεννήθηκαν φυσιολογικά έναντι αυτών που προέκυψαν με καισαρική τομή. Επιπρόσθετα, διαφορές παρατηρήθηκαν στη συνολική αφθονία των βακτηρίων, όπου και καταγράφηκε τριπλάσιος αριθμός βακτηριακών κυττάρων στα μωρά που γεννήθηκαν φυσιολογικά. Το φαινόμενο αυτό περιορίστηκε με την αύξηση της ηλικίας, με αποτέλεσμα σε ηλικία έξι μηνών να μην καταγράφονται πλέον αυτές οι διαφορές.

Το είδος του τοκετού που επιλέγεται μπορεί να οδηγήσει σε διαφορές στην ανάπτυξη και ωρίμανση του μικροβιώματος (Huure et al., 2007; Dominguez-Bello et al., 2010; Bokulich et al., 2016). Η χαμηλότερη αφθονία βακτηρίων είναι πιθανόν να δυσκολεύει τη διαδοχή των μικροβιακών πληθυσμών, επιδρώντας ίσως στην μετέπειτα διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος. Αυτό μπορεί να μεταβάλλει την συνολική σύνθεση του μικροβιώματος και να επιδράσει στην φυσιολογία του ατόμου, μεταβάλλοντας τις ανοσολογικές αποκρίσεις κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης περιόδου ανάπτυξης του οργανισμού. Για παράδειγμα, τα μωρά που γεννιούνται φυσιολογικά φαίνεται να διαθέτουν ισχυρότερη μη ειδική χυμική ανοσία (Huure et al., 2007). Παράλληλα, τα είδη των γενών *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter* και *Enterococcus*, τα οποία εντοπίζονται πιο συχνά σε νεογνά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή, αποτελούν βακτήρια ανθεκτικά σε αντιβιοτικά και αναπτύσσονται σε χώρους νοσοκομείων (Coehlo et al., 2021). Επιπρόσθετα, οι καισαρικές τομές φαίνεται να προκαλούν αποτελέσματα ανάλογα με την αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών, επιδρώντας δραστικά στα πρότυπα ανάπτυξης και διαμόρφωσης του μικροβιώματος στο μέλλον (Bokulich et al., 2016).

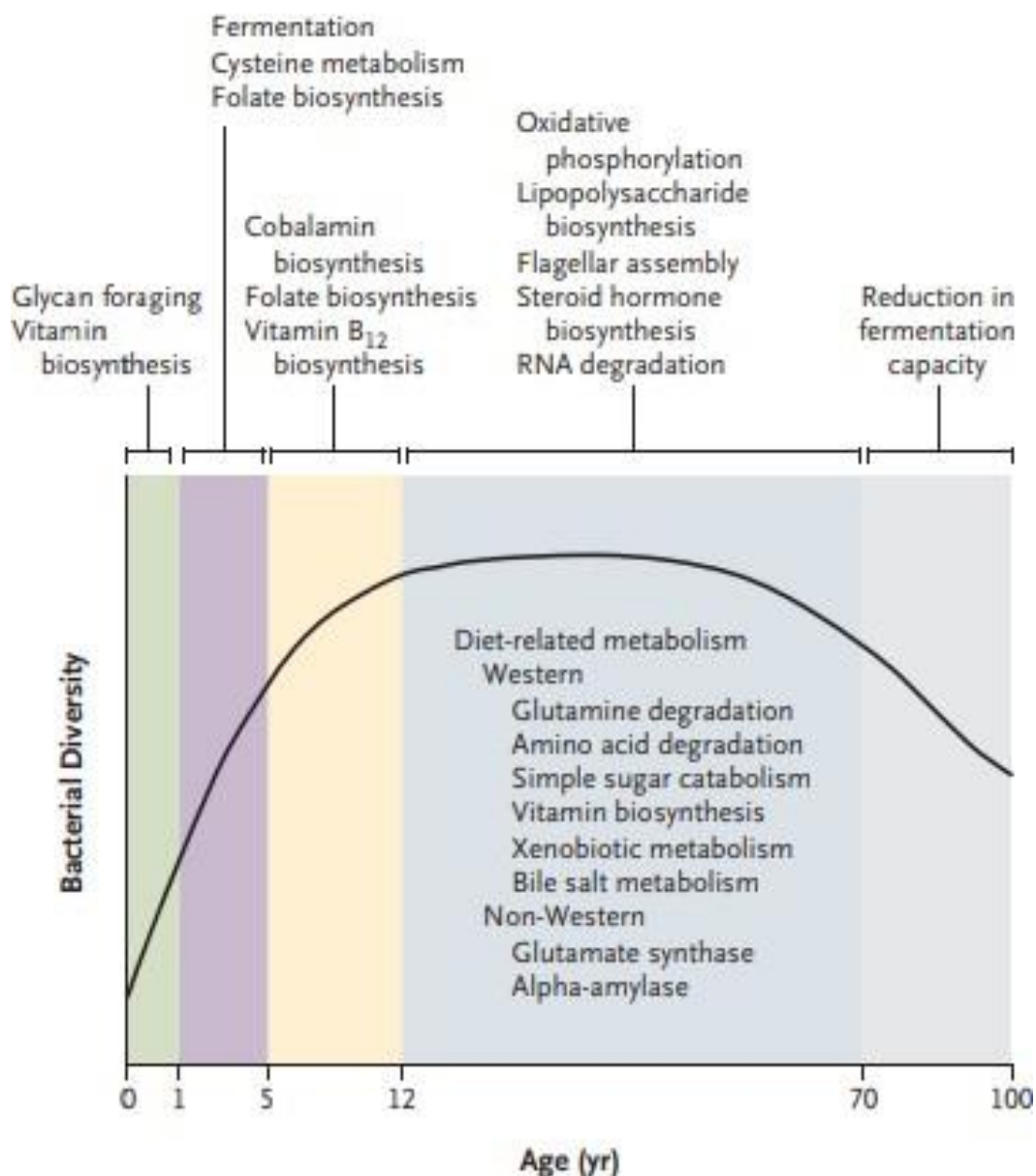
Κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων μετά την γέννηση του ατόμου, η βακτηριακή ποικιλομορφία και η λειτουργική ικανότητα του ατόμου εμπλουτίζονται (Yatsunenkov et al., 2012). Αυτή η ενίσχυση του μικροβιώματος συνδέεται με τον βελτιωμένο μεταβολισμό της κυστεΐνης και τα ανεπτυγμένα μονοπάτια ζύμωσης, τα

οποία συντονίζονται από τα ένζυμα ακετολολακτική αποκαρβοξυλάση και αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης που κωδικοποιούνται από τους γαλακτοβάκιλλους, όπως και με την αποτελεσματικότερη ικανότητα των βακτηρίων να αναζητούν τροφή στους βλεννογόνους του εντέρου (Lynch & Pedersen, 2016). Η ραγδαία αύξηση του βακτηριακού μικροβιώματος περιορίζεται κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, μεταξύ του ενός και πέμπτου έτους ζωής (Cheng et al., 2016). Σε αυτή την ηλικία, η ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος παραμένει χαμηλότερη από την αντίστοιχη ενός ενήλικα. Σημαντικό είναι ότι κατά την παιδική ηλικία σταθεροποιείται η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος και χαρακτηριστική είναι η εγκατάσταση μελών των *Bacteroidetes*, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ικανότητα παραγωγής βουτυρικού οξέος (Cheng et al., 2016).

Μεταξύ των ηλικιών επτά και δώδεκα ετών, ο αριθμός των βακτηριακών ταξινομικών ομάδων και των λειτουργικών γονιδίων που απαρτίζουν το εντερικό μικροβίωμα παρομοιάζει εκείνο του ενήλικου οργανισμού. Ωστόσο, οι μικροβιακές κοινότητες μεταξύ των ηλικιακών ομάδων διαφέρουν ταξινομικά και λειτουργικά. Στα προεφήβους, σε σύγκριση με τους ενήλικες, η εντερική μικροχλωρίδα είναι εμπλουτισμένη με *Anaerovorax*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* και *Lachnospiraceae*, τα οποία συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος (Cheng et al., 2016). Από την άλλη, το εντερικό μικροβίωμα υγιών ενηλίκων κυριαρχείται από *Bacteroidetes* και *Firmicutes*, περιλαμβάνοντας επίσης μικρότερα ποσοστά *Actinobacteria*, *Proteobacteria* και *Verrucomicrobia*, καθώς και μεθανογόνα αρχαία (κυρίως *Methanobrevibacter smithii*), *Eucarya* (κυρίως ζύμες) και πολλαπλούς φάγους (Hollister et al., 2015). Τέλος, στους ηλικιωμένους η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος είναι ασταθής και λιγότερο ποικιλόμορφη, γεγονός που οφείλεται σε τυχόν παθήσεις του οργανισμού και στην μείωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού λόγω προχωρημένης ηλικίας (Claesson et al., 2012).

Το ηλικιακό προφίλ του ατόμου δεν επιδρά μόνο στην ποικιλότητα της εντερικής μικροχλωρίδας, αλλά και στις ποικίλες λειτουργίες που αυτή επιτελεί. Παρότι έχει αναφερθεί ότι οι πρωτεΐνες και τα ένζυμα που ρυθμίζουν τη λειτουργία του οργανισμού είναι παρόμοια τόσο στα βρέφη όσο και στους ενήλικες, ο αριθμός των μη χαρακτηρισμένων ενζύμων είναι μεγαλύτερος στους τελευταίους, γεγονός που υποδηλώνει την αύξηση της ποικιλομορφίας με την ηλικία (Yaysunen et al., 2012).

Ωστόσο, το μικροβίωμα στις μικρές ηλικίες είναι πλούσιο με γονίδια που διευκολύνουν τη χρήση του γαλακτικού ως πηγή άνθρακα και σταδιακά παρουσιάζονται γονίδια που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των φυτικών πολυσακχαριτών κατά την εισαγωγή στερεών τροφών (Koenig et al., 2011). Τα βρέφη παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα ενζύμων που παράγουν φυλλικό οξύ σε σχέση με τους ενήλικες, ενώ η ικανότητα βιοσύνθεσης των βιταμινών κοβαλαμίνη, θειαμίνη και βιοτίνη αυξάνεται με την ηλικία.



Εικόνα 4. Μεταβολή της ποικιλότητας και των λειτουργιών του εντερικού μικροβιώματος ανάλογο με το στάδιο της ζωής του ατόμου. (Πηγή: (Lynch & Penderson, 2016)

2.5.2. Βιολογικό φύλο

Το ηλικιακό προφίλ του ατόμου επηρεάζει την ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος, με χαρακτηριστική αύξηση κατά την παιδική ηλικία, και μετέπειτα σταθεροποίηση. Ωστόσο, παρά την πρόοδο των τεχνολογιών διερεύνησης, οι γνώσεις σχετικά με το ρόλο και τους μηχανισμούς επίδρασης του φύλου στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος είναι περιορισμένες. Φαίνεται ότι το ορμονικό προφίλ του ατόμου αποτελεί ένα από τους παράγοντες που συμβάλλουν στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος (Valeri & Endres, 2021). Μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια έδειξαν ότι οι διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα μεταξύ των αρσενικών και θηλυκών εμφανίζονται κατά την έναρξη της εφηβείας όπου καταγράφονται αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών του φύλου (Markle et al., 2013; Yurkovetskiy et al., 2013). Τα αρσενικά ποντίκια έδειξαν μεγαλύτερη αφθονία *Porphyromonadaceae* (phylum Bacteroidetes), *Veillonellaceae*, *Peptococcaceae*, *Lactobacillaceae* (phylum Firmicutes) και *Enterobacteriaceae* (phylum Proteobacteria) σε σύγκριση με τα θηλυκά. Αυτές οι διαφορές εξαφανίστηκαν όταν τα αρσενικά ποντίκια υποβλήθηκαν σε ευνουχισμό (Yurkovetsky et al., 2013).

Σε γενικές γραμμές, φαίνεται ότι τα θηλυκά άτομα κυριαρχούνται από *Ruminococcaceae* και *Bacteroidetes*, ενώ απουσιάζουν βακτήρια *Prevotella* από την μικροχλωρίδα τους. Από την άλλη, στα αρσενικά κατά κύριο λόγο χαρακτηρίζονται από υψηλότερη συγκέντρωση *Prevotella* και χαμηλότερη συγκέντρωση *Bacteroides* (Ding, 2018). Κατά τη φάση της εμμηνόπαυσης, τόσο τα αρσενικά όσο και τα θηλυκά έχουν παρόμοια και σταθερή ποικιλότητα. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται μέχρι την ηλικία των 70 ετών, και έπειτα ακολουθεί η μείωση της. Παράλληλα, κατά την εμμηνόπαυση, στις γυναίκες αυξάνεται ο αριθμός των βακτηρίων που μεταβολίζει και παράγει SCFAs (Santos-Marcos et al., 2018).

2.5.3. Αντιβιοτικά

Παρότι τα αντιβιοτικά έχουν σώσει εκατομμύρια ζωές και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων εδώ και δεκαετίες, η ευρεία χρήση και κατάχρησή τους έχουν αλλοιώσει σημαντικά το μικροβίωμα και αποτελούν

σοβαρή απειλή για την παγκόσμια υγεία (Langdon et al., 2016). Η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών έχει προκαλέσει ανησυχητική αύξηση της συσσώρευσης ανεπιθύμητων μικροβίων στον ανθρώπινο οργανισμό, οδηγώντας στην απώλεια ενός υγιούς μικροβιώματος του εντέρου, οδηγώντας τελικά σε δυσβίωση (Klingensmith & Coopersmith, 2016). Μια τέτοια διαταραχή του μικροβιώματος οδηγεί στην απώλεια της βασικής φυσιολογικής ισορροπίας, επηρεάζει έντονα το ανοσοποιητικό σύστημα και πιθανώς συμβάλλει στην εκδήλωση διαφόρων ασθενειών (Langdon et al., 2016).

Οι Ge και συν. (2017) διαπίστωσαν ότι η χορήγηση αντιβιοτικών επηρεάζει τον δευτερογενή μεταβολισμό των χολικών οξέων και της σεροτονίνης στο παχύ έντερο, οδηγώντας σε επιβράδυνση της εντερικής κινητικότητας και επακόλουθη μείωση του μικροβιώματος. Επιπλέον, τα αντιβιοτικά διακόπτουν την αρχή της ανταγωνιστικής εκτόπισης των βακτηρίων, η οποία αποτελεί μια βασική κατάσταση κατά την οποία οι ίδιοι οι μικροοργανισμοί εξαλείφουν παθογόνα μικρόβια που εμφανίζονται (Hehemann et al., 2010). η οποία είναι η βασική συνθήκη κατά την οποία οι ίδιοι οι μικροοργανισμοί εξαλείφουν τα παθογόνα μικρόβια. Η διαταραχή αυτή ευνοεί την ανάπτυξη άλλων παθογόνων μικροοργανισμών, όπως το *Clostridium difficile* το οποίο σχετίζεται με εντερική κολίτιδα (Ramnani et al., 2012).

Διάφορα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων της κλινδαμυκίνης, της κλαριθρομυκίνης, της μετρονιδαζόλης και της σιπροφλοξασίνης, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν σημαντικά τη σύνθεση του μικροβιώματος για μεγάλες χρονικές περιόδους (Jernberg et al., 2007; Jakobsson et al., 2010; Dethlefsen & Relman, 2010). Για παράδειγμα, η κλινδαμυκίνη μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας που μπορεί να διαρκέσουν έως και 2 χρόνια, εμποδίζοντας την αποκατάσταση της ποικιλομορφίας των πληθυσμών *Bacteroides* (Jernberg et al., 2007). Παρομοίως, η θεραπεία του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με κλαριθρομυκίνη μειώνει τον πληθυσμό των ακτινόβακτηρίων, ενώ η σιπροφλοξασίνη μειώνει τον αντίστοιχο πληθυσμό των *Ruminococcus* (Jakobsson et al., 2010; Dethlefsen et al., 2008). Η βανκομυκίνη, η οποία χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία της λοίμωξης από *C. difficile* (CDI), μεταβάλλει επίσης τον εντερικό μικροβιόκοσμο, προκαλώντας υποτροπιάζουσα λοίμωξη από *C. difficile* ή προκαλώντας την ανάπτυξη παθογόνων στελεχών *Escherichia coli* (Zar et al., 2007; Lewis et al., 2015). Είναι εξίσου σημαντικό ότι η επίδραση των αντιβιοτικών στο μικροβίωμα του εντέρου και ο χρόνος που

απαιτείται για την ανάκαμψη της μικροχλωρίδας εξαρτάται από το άτομο (Jernberg et al., 2007).

Επιπλέον, τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ευρέως στη γεωργία σε ορισμένες χώρες, ιδίως στην εντατική πτηνοτροφία και κτηνοτροφία, όπου τα ζώα συνήθως λαμβάνουν χαμηλές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών για την προώθηση της ανάπτυξης και της αύξησης του βάρους (Blaser, 2016). Ωστόσο, μελέτες σε ανθρώπους και τρωκτικά δείχνουν ότι ακόμη και οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε αντιβιοτικά μπορούν να ενισχύσουν τις τάσεις παχυσαρκίας (Blaser, 2016). Επιπλέον, η συνήθης χρήση φυτοφαρμάκων και άλλων χημικών ουσιών στα φυτά τροφίμων εγείρει ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις τους στην υγεία του εντέρου και τα οφέλη της κατανάλωσης βιολογικών τροφίμων (Lee et al., 2017).

2.5.4. Διατροφή – Περιβάλλον

Αμέσως μετά τη γέννηση, η τροφή του μωρού, είτε πρόκειται για μητρικό γάλα είτε για φόρμουλα, έχει την πρώτη σημαντική επίδραση στο μικροβιόκοσμο του εντέρου (Groer et al., 2014). Η σύνθεση του μητρικού γάλακτος επηρεάζει σημαντικά το πρώιμο εντερικό μικροβίωμα, ευνοώντας την κυριαρχία των ειδών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Τα είδη αυτά μεταβολίζουν εύκολα το μητρικό γάλα και τους ολιγοσακχαρίτες, αυξάνοντας την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA). Αυτή η μεταβολική αλλαγή κατευθύνει το ανοσοποιητικό σύστημα να αυξήσει την έκφραση της ανοσοσφαιρίνης G (Ouwehand et al., 2002). Αντίθετα, τα βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα τείνουν να φέρουν κυρίαρχα είδη όπως *Enterococcus*, *Enterobacteria*, *Bacteroides*, *Clostridia* και *Streptococcus* (Yoshioka et al., 1983). Το επίκτητο μικροβίωμα του βρέφους διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της πρωτογενούς ανοσίας, προστατεύοντας τα βρέφη από ασθένειες που σχετίζονται με ανεπαρκή ανοσία (Groer et al., 2014; Sherman et al., 2014). Σε σύγκριση με τη διατροφή με φόρμουλα, ο μητρικός θηλασμός έχει συσχετιστεί με μια πιο σταθερή μικροχλωρίδα και την ανάπτυξη μιας ισχυρής εντερικής βλεννογονικής ανοσολογικής απάντησης (Bezirtzoglou et al., 2011).

Μετά την παιδική ηλικία, οι διατροφικές επιλογές συνεχίζουν να διαμορφώνουν την ανάπτυξη του μικροβιώματος του εντέρου. Οι Bäckhed και συν. (2015)

διαπίστωσαν ότι η σύνθεση του μικροβιώματος του βρέφους και του εντέρου αρχίζει να μοιάζει με εκείνη των ενηλίκων μετά τη διακοπή του θηλασμού και όχι μόνο μετά την κατανάλωση στερεών τροφών. Οι διαφορετικές δίαιτες επηρεάζουν διαφορετικά το μικροβίωμα. Μια φυτική διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες προάγει ένα ποικιλόμορφο μικροβίωμα που χαρακτηρίζεται από είδη ικανά να μεταβολίζουν αδιάλυτους υδατάνθρακες, όπως το *Ruminococcus*, το *Roseburia* και το *Eubacterium*. Αντίθετα, μια δυτική διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικά προϊόντα και χαμηλή σε φυτικές ίνες συσχετίστηκε με αυξημένα στελέχη *Bacteroides* και μειωμένα στελέχη *Firmicutes* (David et al., 2014). Η ζύμωση των αμινοξέων που προέρχονται από το μικροβίωμα στη δυτική διατροφή παράγει λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας που χρησιμεύουν ως πηγές ενέργειας, αλλά μπορεί να παράγουν και επιβλαβείς ενώσεις (Windey et al., 2012).

Μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μεταβάλλει σημαντικά τη σύνθεση του μικροβιώματος. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μειώνουν τους πληθυσμούς των *Bacteroidetes* και αυξάνουν τους πληθυσμούς των *Proteobacteria* και *Firmicutes* (Hildebrandt et al., 2009). Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να οδηγήσει σε υπεραφθονία πρωτεοβακτηρίων, όπως το *Bilophila wadsworthia* (Devkota et al., 2012). Αντίθετα, μια μεσογειακή διατροφή πλούσια σε δημητριακά ολικής αλέσεως, ξηρούς καρπούς, λαχανικά, φρούτα και μέτριες ποσότητες ζωικών προϊόντων παρέχει πολλά οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου κινδύνου νευρολογικών, ψυχιατρικών, καρκινικών και καρδιαγγειακών παθήσεων (Karstens et al., 2019). Ομοίως, η κετογονική δίαιτα (κετο), που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση λίπους και χαμηλή κατανάλωση υδατανθράκων, έχει αποκτήσει δημοτικότητα επειδή μπορεί να αυξήσει την κατανάλωση λίπους. Οι Olson και συν. (2018) διαπίστωσαν αλλαγές στους μικροβιακούς πληθυσμούς σε ποντίκια που ακολουθούσαν δίαιτα κετό, με αυξημένα επίπεδα *Akkermansia*, *Parabacteroides*, *Sutterella* και *Erysipelotrichaceae* και βελτιωμένη προστασία έναντι οξέων προσβολών.

Οι διατροφικές συνήθειες που επηρεάζονται από την εθνοτική καταγωγή διαμορφώνουν έμμεσα το μικροβίωμα του εντέρου. Οι Deschasaux και συν. (2018) διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα ανθρώπων που ζουν στην ίδια πόλη αλλά έχουν διαφορετική εθνοτική καταγωγή. Τα άτομα αυτά είχαν

διαφορετικές κυρίαρχες διατροφικές συνήθειες με βάση την εθνικότητα, γεγονός που επηρέασε την ποικιλομορφία του μικροβιώματος. Οι διαφορές μεταξύ ατόμων και εθνών επηρεάζονται από την εθνικότητα, τον τρόπο ζωής ή τη διατροφή και όχι από τον μεταβολισμό.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΥΣΒΙΩΣΗΣ ΤΟΥ
ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ – ΕΜΠΛΟΚΗ ΤΟΥ
ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

2.1 Παράγοντες που επηρεάζουν εντερικό μικροβίωμα

Η δυσβίωση του εντέρου είναι μια ανισορροπία ή διαταραχή στη σύνθεση και τη λειτουργία της εντερικής μικροχλωρίδας (Belizário & Faintuch, 2018). Μπορεί να χαρακτηρίζεται είτε από απώλεια της συνολικής μικροβιακής ποικιλότητας είτε από παροδικές ή μόνιμες μεταβολές στη σύσταση του μικροβιώματος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η εντερική μικροχλωρίδα ενός υγιούς ατόμου αποτελείται από μια ποικίλη σειρά βακτηρίων, ιών, μυκήτων και άλλων μικροοργανισμών που διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της συνολικής υγείας του ξενιστή. Οι κύριες λειτουργίες του μικροβιώματος περιλαμβάνουν μεταβολικές δραστηριότητες που έχουν ως αποτέλεσμα τη παραγωγή και φύλαξη ενέργειας, την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, στην προστασία του ξενιστή από την εισβολή παθογόνων μικροβίων, τις τροφικές επιδράσεις στο εντερικό επιθήλιο, την ομοιόσταση του εντερικού επιθηλίου και τη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων (Huure et al., 2007).

Η εγκαθίδρυση μιας "υγιούς" σχέσης μεταξύ του μικροβιώματος και του γαστρεντερικού συστήματος νωρίς στη ζωή του ατόμου φαίνεται να είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης και την αποφυγή εμφάνισης παθογόνων καταστάσεων. Η δυσβίωση εμφανίζεται όταν υπάρχει μετατόπιση της φυσιολογικής ισορροπίας αυτών των μικροοργανισμών. Αυτή η ανισορροπία μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ή απώλεια των ωφέλιμων ή «καλών» βακτηρίων και σε αύξηση των πληθυσμών των δυνητικά επιβλαβών ή «κακών» βακτηρίων. Αυτή η διαταραχή μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στην ποικιλομορφία, την αφθονία και τη συνολική δομή του εντερικού μικροβιοκόσμου. Αναμφισβήτητα, η ισχυρότερη ένδειξη της άμεσης συμμετοχής του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεια των ασθενειών προέρχεται από μελέτες που χρησιμοποιούν μοντέλα ανθρώπινων αυτοάνοσων ασθενειών σε ποντίκια χωρίς μικρόβια.

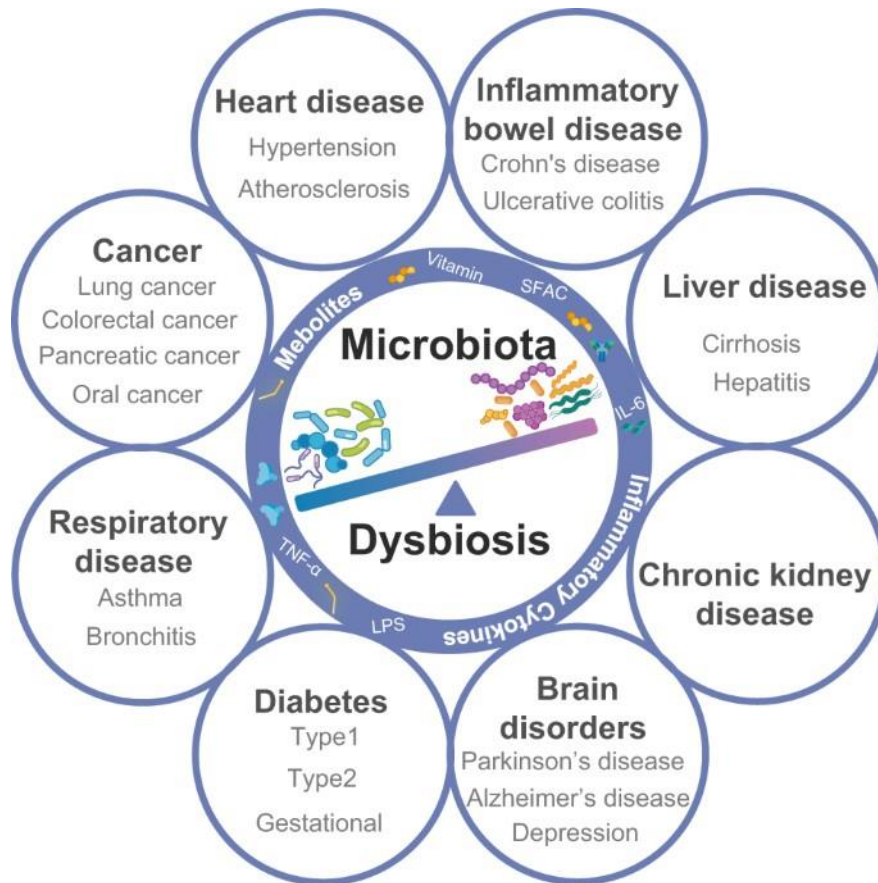
Φαίνεται ότι η έκθεση και ο αποικισμός από συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς μικροοργανισμούς συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη μιας νόσου (Mazmanian et al., 2005; Hsiao et al., 2013). Στην πλειονότητα των μελετών, η σοβαρότητα και οι επιπτώσεις της νόσου εξαλείφονται σε συνθήκες δίχως μικρόβια, γεγονός που συνάδει με το ότι το μικροβίωμα αποτελεί κινητήριο δύναμη για την εξέλιξη της νόσου. Μεταβολές στο μικροβίωμα μπορούν να προκύψουν ύστερα από την έκθεση σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, των

τοξινών, των φαρμάκων και των παθογόνων μικροοργανισμών, όπως αναλύθηκε παραπάνω.

Ουσιαστικά, ο όρος δυσβίωση αντανακλά μια διαταραχή στη φυσιολογική ομοιόσταση του εντερικού μικροβιώματος, η οποία χαρακτηρίζεται από ανισορροπία στη βακτηριακή σύνθεση, αλλαγές στη μεταβολική δραστηριότητα και αλλαγές στη βακτηριακή κατανομή στο έντερο (Carding et al., 2015; DeGruttola et al., 2016). Υπάρχουν τρεις τύποι μικροβιακής δυσβίωσης: α) απώλεια ωφέλιμων βακτηρίων, β) υπερανάπτυξη δυνητικά παθογόνων βακτηρίων και γ) απώλεια βακτηριακής ποικιλότητας (DeGruttola et al., 2016). Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτοί οι τρεις τύποι συνυπάρχουν, με αποτέλεσμα την αύξηση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων και τη μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων (DeGruttola et al., 2016).

Όλο και πληθαίνουν οι ενδείξεις ότι η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος συσχετίζεται με την παθογένεια τόσο εντερικών όσο και εξω-εντερικών διαταραχών. Πράγματι, η δυσβίωση του μικροβιώματος εμπλέκεται στην παθογένεση αρκετών διαταραχών του ανθρώπινου οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης των φλεγμονώδων νόσων του εντέρου (Inflammatory bowel disease, IBD), της παχυσαρκίας και διάφορων καρδιαγγειακών παθήσεων (Blumberg & Powrie, 2012). Αρκετές μελέτες συνδέουν τη δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος με την εμφάνιση διαταραχών του φάσματος του αυτισμού (Tomova et al., 2015; Ding et al., 2016). Τα συμβιωτικά βακτήρια επηρεάζουν μια ποικιλία σύνθετων συμπεριφορών, συμπεριλαμβανομένων κοινωνικών, συναισθηματικών και αγχώδεις συμπεριφορών, ενώ συμβάλλουν στην ανάπτυξη και λειτουργία του εγκεφάλου (Tillisch et al., 2013).

Στην Εικόνα 5 απεικονίζονται οι ασθένειες που επάγονται από τη δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος, ορισμένες εκ των οποίων θα αναλυθούν παρακάτω.



Εικόνα 5. Η δυσβίωση του ανθρώπινου μικροβιώματος και οι ασθένειες με τις οποίες άμεσα συνδέεται και επάγει. (Πηγή: Hou et al., 2022)

2.2 Εμπλοκή εντερικού μικροβιώματος σε συγκεκριμένα νοσήματα

2.2.1 Δυσβίωση και ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιγράφονται ως μια χρόνια και υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης κατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα, που περιλαμβάνει διάφορους τύπους (Kochar et al., 2021). Η νόσος του Crohn (CD) και η ελκώδης κολίτιδα (UC) είναι οι επικρατέστεροι τύποι φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD), που χαρακτηρίζονται από επίμονη φλεγμονή που επηρεάζει τον εντερικό βλεννογόνο. Αν και τα ακριβή αίτια αυτών των παθήσεων είναι άγνωστα, υπάρχουν ολοένα και περισσότερα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι ανισορροπίες στο εντερικό μικροβίωμα παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ΙΦΝΕ (Baumgart & Carding, 2007). Οι ασθενείς εμφανίζουν γενικά μείωση του μικροβιακού πληθυσμού, καθώς και μείωση της ποικιλομορφίας και της σταθερότητας του εντερικού μικροβιώματος. Οι

συγκεκριμένες αλλαγές περιλαμβάνουν μείωση των *Firmicutes* και παράλληλη αύξηση των *Bacteroidetes* και των προαιρετικών αναερόβιων, όπως *Enterobacteriaceae* (Hansen et al., 2010). Ειδικότερα, έχουν παρατηρηθεί διαφοροποιήσεις στο μικροβίωμα μεταξύ ασθενών με CD και UC (Frank et al., 2007; Sokol et al., 2008).

Μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν μειωμένη βακτηριακή ποικιλότητα και μειωμένη αφθονία *Firmicutes* και *Bacteroidetes* και αυξημένη αφθονία *Proteobacteria* σε σύγκριση με υγιή άτομα (Manichanh et al., 2007). Στη νόσο του Crohn, η πρωταρχική μικροβιακή ανισορροπία συνδέεται με πέντε βακτηριακά είδη, με μεταβολές στην αφθονία του *Faecalibacterium prausnitzii* να σχετίζονται με παρατεταμένη ύφεση της νόσου (Sokol et al., 2008). Αντίθετα, τα διεισδυτικά *E. coli* και τα *Mycobacterium paratuberculosis* έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της CD, αν και δεν έχει αποδειχθεί η ακριβής αιτιώδης σχέση (Darfeuille-Michaud et al., 2004). Ο άμεσος ρόλος της εντερικής μικροβιακής δυσβίωσης στην πρόκληση της φλεγμονής των ΙΦΝΕ παραμένει ασαφής- δεν είναι βέβαιο αν αποτελεί άμεση αιτία ή συνέπεια ενός διαταραγμένου περιβάλλοντος στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Μια μελέτη των Gevers και συν. (2014) προσπάθησε να εξετάσει το εντερικό μικροβίωμα σε περιπτώσεις CD πρώιμης διάγνωσης. Αναλύοντας μια μεγάλη ομάδα νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με CD, η μελέτη διαπίστωσε διακριτές διαφορές στους βακτηριακούς πληθυσμούς μεταξύ των ασθενών με CD και των υγιών ατόμων. Οι ασθενείς με CD παρουσίασαν αυξημένη αφθονία των *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* και *Fusobacteriaceae*, μαζί με μειωμένη αφθονία των *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales* και *Clostridiales* σε σύγκριση με τους υγιείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι διαφορές ήταν εμφανείς μόνο κατά την ανάλυση των δειγμάτων βλεννογόνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα βακτήρια που βρίσκονται στο στρώμα του βλεννογόνου μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο στην αιτιολογία της νόσου.

Το εντερικό μικροβίωμα εμπλέκεται σε διάφορες άλλες χρόνιες γαστρεντερικές παθήσεις, όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS), η κοιλιοκάκη και ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC). Το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου αποτελεί μια από τις πιο εκτενώς μελετημένες ανθρώπινες παθογενήσεις που σχετίζονται με το μικροβίωμα του εντέρου. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος διαφέρει μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με ΙΦΝΕ τόσο ως προς τον πλούτο των ειδών (δηλαδή τον

αριθμό των βακτηριακών ειδών) όσο και ως προς την αφθονία των ειδών (δηλαδή τον αριθμό των ατόμων ανά είδος) (Arson & Sanderon, 2017). Στο IBS, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου μεταξύ των διαφόρων υποτύπων της νόσου σε σύγκριση με άτομα χωρίς την πάθηση, αν και οι μεταβολές αυτές δεν είναι συνεπείς σε όλες τις περιπτώσεις (Salonen et al., 2010)

Η κοιλιόκακη και ο καρκίνος του παχέος εντέρου έχουν επίσης συσχετιστεί με αλλαγές στη σύσταση του μικροβιώματος, που χαρακτηρίζονται από αυξημένη ποικιλομορφία και πλούτο σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου (De Palma et al., 2010; Shen et al., 2010). Παρά τα ευρήματα αυτά, δεν έχει ακόμη παρατηρηθεί καθολικά ένα σταθερό πρότυπο μεταβολών στο μικροβίωμα σε αυτές τις νόσους. Αναφορικά με την κοιλιόκακη, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει την αλληλεπίδραση μεταξύ του γενετικού υποβάθρου του ατόμου και της σύνθεσης του μικροβιώματος. Η έκφραση του λευκοκυτταρικού γονιδίου DQ2 λειτουργεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κοιλιόκακης. Τα παιδιά που κατέχουν αυτόν τον γονότυπο παρουσιάζουν τροποποιημένη σύνθεση του μικροβιώματος, πριν από την έναρξη της νόσου, σε αντίθεση με άτομα χωρίς τον γενετικό δείκτη HLA DQ2 (Olivares et al., 2014). Η κοιλιόκακη προκύπτει από την ενεργοποίηση των CD4 T-κυττάρων έναντι της πρωτεΐνης γλιαδίνης. Βέβαια, ορισμένα είδη βακτηρίων έχουν την ικανότητα να αφομοιώνουν τη γλιαδίνη, μειώνοντας δυνητικά την ανοσοπαθogenεία της προσλαμβανόμενης γλιαδίνης (Carding et al., 2015).

2.2.1 Δυσβίωση και μεταβολικά νοσήματα

Σημαντική αύξηση των επιπέδων των *Firmicutes* καθώς και μείωση των επιπέδων των *Bacteroidetes* έχει παρατηρηθεί σε παχύσαρκα άτομα, αν και τα ευρήματα αυτά δεν αναπαράγονται με συνέπεια σε όλες τις μελέτες (Collado et al., 2008; Zhang et al., 2009). Αξίζει εξίσου να σημειωθεί ότι οι διαγνωστικοί ή προγνωστικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για διάφορα μεταβολικά νοσήματα, όπως η παχυσαρκία ή ο διαβήτης τύπου 2 (T2D), δεν περιλαμβάνουν την εντερική δυσβίωση ως παράγοντα κινδύνου. Σε παχύσαρκα άτομα έχουν παρατηρηθεί ανεπαίσθητες αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, οι οποίες παρουσιάζουν μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία σε σύγκριση με τα αδύνατα άτομα (Turnbaugh et al., 2009). Πρόσθετα στοιχεία που υποστηρίζουν τη συμμετοχή του εντερικού μικροβιώματος

στην παχυσαρκία προέρχονται από μελέτες που αφορούν παχύσαρκα ποντίκια με έλλειψη έκφρασης λεπτίνης. Η θεραπεία με αντιβιοτικά σε αυτά τα ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα μεταβολές στον εντερικό μικροβίωμα, οδηγώντας σε μειωμένη μεταβολική ενδοτοξαιμία, φλεγμονή και ενίσχυση τιμών-παραμέτρων που σχετίζονται με την παχυσαρκία (Cani et al., 2008).

Στους ανθρώπινους πληθυσμούς, ιδιαίτερα τους δυτικοποιημένους, η ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2 έχει συνδεθεί με τη διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και την υπερκατανάλωση τροφής, προκαλώντας μεταβολές στο μεταβολισμό του ξενιστή και την ανοσολογική ομοιόσταση μέσω των αλλαγών που προκαλούνται από τη διατροφή στον εντερικό μικροβίωμα. Μελέτες με ποντίκια GF (Germ-Free) υποδηλώνουν μια άμεση συσχέτιση μεταξύ της σύνθεσης της εντερικής μικροχλωρίδας και του σωματικού βάρους, καθώς η απουσία εντερικών μικροβίων φαίνεται να προστατεύει από την επαγόμενη από τη δίαιτα παχυσαρκία. Οι μελέτες αυτές προτείνουν ότι τα παχύσαρκα άτομα είναι πιο αποτελεσματικά στη μετατροπή της τροφής σε αξιοποιήσιμη ενέργεια και στην αποθήκευσή της στο λίπος, γεγονός που ενδεχομένως επηρεάζεται από τη δράση του εντερικού μικροβιώματος (Turnbaugh et al., 2006; Ridaura et al., 2013). Οι έρευνες για τη λειτουργική μικροβιακή ποικιλομορφία, και όχι μόνο για τη φυλογενετική ποικιλομορφία, αποκαλύπτουν μεταβολές στη σύσταση των βακτηριακών γονιδίων και μεταβολικών οδών που σχετίζονται με την παχυσαρκία (Turnbaugh et al., 2006). Η ποσότητα των SCFAs που παράγονται από το εντερικό μικροβίωμα θεωρείται σημαντική για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (Scwiertz et al., 2010).

Παρόμοιες μεταβολές στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος έχουν παρατηρηθεί και στον διαβήτη τύπου 2 (T2D) (Larsen et al., 2010), με μελέτες μεταγονιδιωματικής ανάλυσης να εντοπίζουν διακριτικούς δείκτες που μπορεί να διαφέρουν μεταξύ ασθενών διαφορετικών εθνικοτήτων (Qin et al., 2012). Το ερώτημα παραμένει αν η δυσβίωση στον εντερικό μικροβιόκοσμο προκαλεί άμεσα διαταραχές που σχετίζονται με τον μεταβολισμό ή αν οι αλλαγές στις μικροβιακές κοινότητες αποτελούν προσαρμογές στις μεταβολές της διατροφής του ξενιστή.

Η πιθανή αλληλεξάρτηση μεταξύ της φυσιολογίας του οργανισμού, της συμπεριφοράς, του μικροβιώματος και της διατροφής είναι εμφανής σε μελέτες που αφορούν τη χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης Roux-en-Y (RYGB), στην

κοινή γαστρικό bypass με απώτερο στόχο την απώλεια βάρους, τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, η οποία οδηγεί σε ταχείες αλλαγές στη σύσταση του μικροβιώματος (Zhang et al., 2009; Kong et al., 2013). Σε μοντέλα μη παχύσαρκων αρουραίων, η χειρουργική επέμβαση RYGB προκάλεσε σημαντικές μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων χαμηλότερων συγκεντρώσεων ολιγοσακχαριτών, υψηλότερων συγκεντρώσεων SCFAs και αυξημένων επιπέδων μεταβολιτών πρωτεϊνικής ζύμωσης του παχέος εντέρου σε δείγματα κοπράνων που ελήφθησαν μετά την επέμβαση (Li et al., 2011). Η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων μεταβολιτών ζύμωσης αμινοξέων και της αυξημένης κυτταροτοξικότητας σε δείγματα κοπράνων απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση για να διαπιστωθεί αιτιώδης σχέση. Η αμφίδρομη λειτουργική σχέση μεταξύ του παχέος εντέρου και των νεφρών είναι επίσης αξιοσημείωτη, με την ουραιμία να επηρεάζει τον μικροβιακό μεταβολισμό του παχέος εντέρου και τους μεταβολίτες που σχετίζονται με τα μικρόβια να συμβάλλουν στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου (Evenspoel et al., 2009). Συγκεκριμένοι μεταβολίτες όπως το θειικό p-κρεσύλιο και το θειικό ινδοξύλιο που παράγονται από την βακτηριακή ζύμωση αρωματικών αμινοξέων έχουν συνδεθεί με τη συνολική θνησιμότητα, την καρδιαγγειακή νόσο (CVD) και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (Poesen et al., 2018).

2.2.2 Δυσβίωση και νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος

Τελευταία, όλο και περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν τη συμμετοχή του εντερικού μικροβιώματος στην εμφάνιση και εξέλιξη διαφόρων διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA), η νόσος Parkinson, η σχιζοφρένεια και η νόσος του Alzheimer. Είναι προφανές το γεγονός ότι η εντερική μικροχλωρίδα συμμετέχει στη ρύθμιση της λειτουργίας του εγκεφάλου μέσω της επίδρασής του στην ανοσία του ξενιστή (Sherwin et al., 2016).

Αν και η PD (Parkinson's Disease) θεωρείται κινητική διαταραχή, οι ασθενείς της εμφανίζουν επίσης νευρολογικά συμπτώματα. Όπως έχει ήδη σημειωθεί, οι περισσότεροι ασθενείς με PD υποφέρουν από δυσκοιλιότητα πολλά χρόνια πριν από την έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων (Savica et al., 2009). Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι οι νευροτοξικές ενώσεις που προκαλούν εκφυλισμό των ντοπαμινεργικών νευρώνων εμφανίζονται αρχικά στο έντερο και τελικά φτάνουν στο κεντρικό νευρικό

σύστημα μέσω του Gut Brain Axis (GBA) και του πνευμονογαστρικού νεύρου, το μεγαλύτερο νεύρο του ανθρώπου σε έκταση και καθοριστικό για την σωστή λειτουργία της καρδιάς, των πνευμόνων και του πεπτικού σωλήνα. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η μικροβιακή δυσβίωση, και όχι απλώς η ύπαρξη παθογόνων ή περιβαλλοντικών τοξινών, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση συσσωματωμάτων α -Synuclein, μιας πρωτεΐνης που έχει σημαντικό βοηθητικό ρόλο στην σύναψη των νευρώνων (Hawkes et al., 2009). Η α -Synuclein στην περίπτωση της νόσου του Πάρκινσον αλλάζει τρισδιάστατη μορφή και συσσωρεύεται, με αποτέλεσμα να σχηματίζουν χαρακτηριστικά σώματα, γνωστά και ως Lewy bodies και συνδέονται άμεσα με την εκδήλωση Parkinson's.

Η νόσος Alzheimer (AD) είναι η πιο κοινή άνοια στους ηλικιωμένους και χαρακτηρίζεται από απώλεια μνήμης, μείωση της εκτελεστικής λειτουργίας και νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, παρατηρούνται πολλές αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου, οι οποίες μπορεί να ευθύνονται για φλεγμονή στον εγκέφαλο. Η διατροφή φαίνεται να είναι ο κύριος παράγοντας που σχετίζεται με αυτές τις αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου, κατέχοντας σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου του Alzheimer.

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (CVS) αποτελεί μια νευρολογική πάθηση που σχετίζεται με προβλήματα στη λειτουργία των νευρώνων και εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών, οδηγώντας σε αναπηρία αλλά και σε θάνατο. Ποντίκια στα οποία είχε προκληθεί τεχνητά CVS παρουσίασαν μειωμένη ποικιλία βακτηριακών ειδών και αυξημένη ανάπτυξη *Bacteroidetes*. Η «μεταμόσχευση» κοπράνων φυσιολογικού εντερικού μικροβιώματος (η οποία έγινε δυνατή μέσω της συλλογής κοπράνων από germ-free ποντίκια, η διάλυση τους σε απιονισμένο νερό με στόχο την δημιουργία ορού και εν τέλει της χορήγησης του στα ποντίκια με CVS) περιόρισε τη δυσβίωση του εντέρου, καθώς και τις επιπτώσεις του εγκεφαλικού επεισοδίου (Singh et al., 2016). Παράλληλα, στην μελέτη των Houlden και συν. (2016) καταγράφηκε σημαντική μεταβολή του μικροβιώματος, ύστερα από τραυματισμό του εγκεφάλου, που αφορούσε τα *Prevotellaceae* και τα *Peptococcaceae*, που αποτελούν βασικό μέρος του μικροβιώματος των ποντικών. Επιπρόσθετα, το stress που προκαλείται από το εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να προωθήσει την μετακίνηση από τον εντερικό χώρο

στο αίμα διαφόρων βακτηρίων, προκαλώντας ανοσολογικές αντιδράσεις.(Caso et al., 2009).

2.2.3 Δυσβίωση και ψυχολογικά νοσήματα

Η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της ψυχικής υγείας έχει αναδειχθεί ως ένας ενδιαφέρον τομέας έρευνας, ρίχνοντας φως στην επίδραση που ασκούν τα βακτήρια του εντέρου μας στην ψυχολογία, σε διάφορες νευρικές αναπτυξιακές διαταραχές, όπως για παράδειγμα ο αυτισμός, καθώς και στην ψυχική ευεξία, ιδιαίτερα στην εκδήλωση άγχους. Μελέτες υποδεικνύουν τη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με τη γνωστική λειτουργία, το άγχος, την εκδήλωση κατάθλιψης, καθώς και τις οδούς ανταμοιβής/εθισμού των ποντικών (de Theije et al., 2014). Η συσχέτιση της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος με την ψυχολογία του ατόμου δεν πρέπει να προκαλεί έκπληξη, αφού η μικροχλωρίδα φαίνεται να επιδρά στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών (Barandouzi et al., 2022).

Η ανισορροπία των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών ή τα ανεπαρκή επίπεδα τους μπορεί να οδηγήσουν στη συναισθηματική δυσφορία. Στην μελέτη των Barandouzi και συν. (2022) μελετήθηκαν τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών, της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα ανθρώπων, καθώς και το προφίλ της εντερικής τους μικροχλωρίδας σε υγιή άτομα και σε άτομα που έπασχαν από IBS. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων νορεπινεφρίνης και της ποικιλομορφίας της μικροχλωρίδας στα άτομα με IBS. Πιο αναλυτικά, τα επίπεδα σεροτονίνης, της οποίας μεγάλο ποσοστό παράγεται στο έντερο, συσχετίστηκαν θετικά με την αφθονία των *Proteobacteria* και η νορεπινεφρίνη συσχετίστηκε εξίσου θετικά με τα *Bacteroidetes*, αλλά συσχετίστηκαν αρνητικά με τα *Firmicutes*.

Οι πιο σημαντικές διαταραχές του εγκεφάλου, όπως είναι η κατάθλιψη και το άγχος φαίνεται ότι επηρεάζονται από τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA-axis), το οποίο θεωρείται ότι ρυθμίζεται από την εντερική μικροχλωρίδα.(Luo et al., 2018). Είναι γνωστό ότι οι εντερικές λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν άγχος, αίσθηση κατάθλιψης και γνωστική δυσλειτουργία, επιδρώντας στον άξονα εντέρου–εγκεφάλου μέσω ενδοκρινικών (κορτιζόλης), ανοσοποιητικών (κυτοκινών) και

νευρικών (εντερικού νευρικού συστήματος) οδών σηματοδότησης (Carding et al., 2015). Τα ποντίκια που είναι αποστειρωμένα από μικρόβια και δεν έχουν εντερικό μικροβίωμα εμφανίζουν μεταβολές στην ανταπόκριση στο στρες, και στη ενδεικτική συμπεριφορά μείωσης του άγχους σε σύγκριση με τα ποντίκια με εντερική μικροχλωρίδα (Olivares et al., 2014). Για παράδειγμα, σε ποντίκια χωρίς μικρόβια, η υπερβολική συμπεριφορά που μοιάζει με άγχος έχει συσχετιστεί με αλλαγές στην παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων και ορμονών και στην έκφραση των υποδοχέων τους (Neufeld et al., 2011). Επιπρόσθετα, σε ποντίκια, η μόλυνση από το παθογόνο *Campylobacter jejuni*, που προκαλεί την κοινή γαστρεντερίτιδα, μπορεί να προκαλέσει αγχώδεις διαταραχές (Lyte et al., 2006). Επίσης, τα συμβιωτικά βακτήρια μπορεί να επηρεάσουν το νευρικό σύστημα μέσω του αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), το οποίο επιδρά με άμεσο τρόπο με τους υποδοχείς του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Το GABA είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής του ΚΝΣ και εμπλέκεται στη ρύθμιση των φυσιολογικών και ψυχολογικών διεργασιών. Οι μεταβολές στην έκφραση του κεντρικού υποδοχέα GABA εμπλέκονται στην παθογένεση του άγχους και της κατάθλιψης (Bravo et al., 2011).

Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει μια διαφοροποιημένη μικροχλωρίδα του εντέρου σε παιδιά που πάσχουν από διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (Autism Spectrum Disorders, ASD), σε σχέση με παιδιά δίχως αυτού (Ding et al., 2016; Tomona et al., 2015). Το ASD αποτελεί μια ευρέως γνωστή αναπτυξιακή διαταραχή του νευρικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από κοινωνικές διαταραχές, δυσκολίες στην επικοινωνία και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές. Δεδομένα από μελέτες με την χρήση ζωικών μοντέλων υποδεικνύουν ότι ορισμένες μεταβολές της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές στη συμπεριφορά ανάλογες με αυτές που καταγράφονται κατά την κλινική εικόνα του ASD. Οι μηχανισμοί που φαίνεται να υποκινούν την εκδήλωση αυτού του φαινομένου αφορούν την παραγωγή τοξινών, παρεκκλίσεις από την φυσιολογική διαδικασία της ζύμωσης και της παραγωγής προϊόντων, καθώς και σε ανοσολογικές και μεταβολικές ανωμαλίες (Ding et al., 2016).

Στην μελέτη των Tomona et al. (2015) οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος των παιδιών με και χωρίς ASD. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η μικροχλωρίδα των κοπράνων παιδιών με και χωρίς αυτισμό, κάποια από τα οποία ήταν και αδέρφια. Τα αποτελέσματα έδειξαν

σημαντική μείωση της αναλογίας *Bacteroidetes/Firmicutes* και αύξηση της ποσότητας του *Lactobacillus spp* στα παιδιά με αυτισμό. Παράλληλα, καταγράφηκε αυξημένη εμφάνιση *Desulfovibrio spp.* σε παιδιά με αυτισμό και η συγκέντρωση αυτών των πληθυσμών φαίνεται να συνδέεται με την σοβαρότητα του αυτισμού. Διαφορές στο περιεχόμενο της μικροχλωρίδας μεταξύ υγιών και παιδιών με αυτισμό προέκυψαν και στην μελέτη των Ding και συν. (2016). Στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε υψηλή συγκέντρωση ορισμένων εντερικών βακτηρίων τα οποία μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση του ASD, περιλαμβάνοντας μεταξύ άλλων βακτήρια του γένους *Clostridium* και *Sutterella*.

Στην μελέτη των Hsiao και συν. (2013) βρέθηκε ότι το εντερικό μικροβίωμα επάγει την ανάπτυξη ASD, γεγονός που αποδείχθηκε με την χρήση ποντικών και ενός μοντέλου μητρικής ανοσολογικής ενεργοποίησης (maternal immune activation, MIA). Σε έγκυα ποντίκια χορηγήθηκε ο ικός μιμητής poly(I:C), με αποτέλεσμα τα ποντίκια-απόγονοι να εμφανίσουν αυξημένη εντερική διαπερατότητα, καθώς και στερεοτυπικές ανωμαλίες στη συμπεριφορά, την κοινωνική αλληλεπίδραση και την επικοινωνία οι οποίες παρομοιάζουν το ASD. Ταυτόχρονα, τα ποντίκια αυτά εμφανίζουν και τη νευροπαθολογία του αυτισμού, παρουσιάζοντας τοπική μείωση των κυττάρων Purkinje στην παρεγκεφαλίδα (Malkova et al., 2012). Παράλληλα, καταγράφηκαν και αλλαγές στην αφθονία των ταξινομικών ομάδων των Clostridia και Bacteroidia, που αποτελούν τους κύριους παράγοντες των διαφορών των μικροβίων του εντέρου μεταξύ των απογόνων MIA και των μαρτύρων. Στους απόγονους MIA εμφανίστηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις από την οικογένεια *Lachnospiraceae* των Clostridia.

Αρκετές μελέτες καταγράφουν ομοιότητες στο μικροβίωμα κοπράνων ατόμων με IBS και ατόμων που πάσχουν από κατάθλιψη, μιας και παρατηρείται συνήθως υψηλή αφθονία *Proteobacteria* και χαμηλή αφθονία *Bifidobacteria*. Η κατάσταση αυτή τονίζει την αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ του εγκεφάλου και του εντέρου, καθώς και συννοσηρότητα, δηλαδή την ταυτόχρονη νόσηση από IBS και κάποιου είδους ψυχολογικού νοσήματος (Peter et al., 2018). Η μελέτη των Jiang et al. (2015) έδειξε ότι το μικροβίωμα στα κόπρανα ασθενών με μείζων καταθλιπτική διαταραχή έχουν δείξει αυξημένα *Bacteroides*, *Proteobacteria* και *Actinobacteria* σε σύγκριση με δείγματα κοπράνων από υγιείς αντικείμενα. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια κατάθλιψη στον άνθρωπο συνοδεύεται από αυξημένη ανοσολογική απόκριση

(αποκρίσεις IgM και IgA στον ορό) έναντι προϊόντων λιποπολυσακχαρίτη (LPS) που παράγονται από αρνητικά κατά Gram εντεροβακτηρίων του εντέρου, δηλαδή από *Hafnia alvei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas putida*, *Citrobacter koseri* και *Klebsiella pneumonia* (Maes et al., 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Προβιοτικά και εντερική ευζωία

3.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τα προβιοτικά και σε μικρότερο βαθμό για τα πρεβιοτικά, ως πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις για διάφορες γαστρεντερικές παθήσεις. Ζώντας αρμονικά στο πολύπλοκο οικοσύστημα του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος με αμέτρητους άλλους μικροοργανισμούς, τα προβιοτικά προσφέρουν μια σειρά από οφέλη που εκτείνονται πέρα από την υγεία του εντέρου. Ο κεντρικός τους ρόλος επικεντρώνεται στη βελτίωση της εντερικής υγείας, στην καλύτερευση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη δυσανεξία στη λακτόζη και στη μείωση του κινδύνου διαφόρων γαστρεντερικών ασθενειών αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο (Kechagia et al., 2012; Toma & Pokrotniks, 2006; Salminen et al., 2005). Επιπλέον, τα προβιοτικά έχουν καταστεί πολλά υποσχόμενοι ρυθμιστές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, ενισχύοντας αποτελεσματικά τόσο την έμφυτη όσο και την προσαρμοστική ανοσία, προωθώντας αλλαγές στη σύνθεση και τη δραστηριότητα του μικροβιακού προφίλ του εντέρου, ενισχύοντας την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και συνθέτοντας αντιμικροβιακές ενώσεις πρώτης γραμμής με σκοπό την προστασία από επιτιθέμενους παθογόνους μικροοργανισμούς (Bantayehu et al., 2022).

Παρόλο που ορισμένα προβιοτικά στελέχη, όπως το *Lactobacillus*, το *Bifidobacterium* και το *Saccharomyces*, είναι γνωστά για την αποδεδειγμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη διερεύνηση των θεραπευτικών ικανοτήτων λιγότερο γνωστών στελεχών, όπως το είδος *Roseburia spp.*, το *Akkermansia Propioniprum. spp.* και το *Faecalibacterium spp.*, τα οποία είναι πολλά υποσχόμενα ως μελλοντικές προσθήκες στο προβιοτικό σύμπλεγμα. Ειδικότερα, το πεδίο εφαρμογής των προβιοτικών και πρεβιοτικών επεκτείνεται πέρα από τους παραδοσιακούς γαστρεντερικούς στόχους, καθώς οι τρέχουσες μελέτες διερευνούν τα πιθανά οφέλη τους σε διάφορες ανατομικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της στοματικής κοιλότητας, του κόλπου και του δέρματος (Collins et al., 2018; Sanders et al., 2019).

Δεδομένου ότι η ευαίσθητη ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος είναι ιδιαίτερα εύαλωτη σε διαταραχές που προκαλούνται από πολλούς παράγοντες, από φαρμακευτικές παρεμβάσεις έως συμπληρώματα διατροφής και επιλογές του τρόπου ζωής, υπάρχει απόλυτη ανάγκη προληπτικής εξασφάλισης της ρύθμισης αυτής της

ισορροπίας. Παρά τον σημαντικό όγκο επιστημονικών ερευνών που συσσωρεύτηκαν με την πάροδο των ετών, τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά εξακολουθούν να αποτελούν ένα ελκυστικό πεδίο έρευνας, με πολλούς τομείς εφαρμογής που εξακολουθούν να διερευνώνται και να αναπτύσσονται. Παρακάτω, εμβαθύνονται βασικά θέματα, όπως οι διαφοροποιημένοι ορισμοί των προβιοτικών, οι ευρείες εφαρμογές τους σε διαφορετικά κλινικά πλαίσια και η ποικιλία των ευεργετικών ιδιοτήτων τους, ώστε να διερευνηθεί το πλήρες θεραπευτικό δυναμικό τους.

3.2 Ετυμολογία και ορισμός των προβιοτικών

Η ετυμολογία του όρου "προβιοτικό" έχει τις ρίζες της στην ελληνική διάλεκτο, όπου "προπ" σημαίνει "υπέρ" και "βίος" σημαίνει "ζωή" και τονίζει την εγγενή σύνδεσή του με την προώθηση της ζωτικότητας και της γενικής ευεξίας. Η κατανόηση των μικροβίων έχει εξελιχθεί, όπως και ο ορισμός των προβιοτικών, αντανακλώντας τόσο το αυξανόμενο ενδιαφέρον για αυτά τα ευεργετικά βακτήρια όσο και για την προοδευτική κατανόηση των μηχανισμών δράσης τους. Ο όρος επινοήθηκε αρχικά το 1965, όταν οι Lilly και Stillwell τον χρησιμοποίησαν για να περιγράψουν ουσίες που παράγονται από έναν μόνο μικροοργανισμό και διεγείρουν την ανάπτυξη άλλων. Οι μεταγενέστερες συνεισφορές του Spert το 1971 επέκτειναν την έννοια αυτή για να συμπεριλάβει τις εκκρίσεις που προέρχονται από ιστούς, οι οποίες προάγουν τη μικροβιακή ανάπτυξη και συμβάλλουν στην πολύπλοκη ισορροπία του μικροβιώματος του εντέρου (Fuller, 1999- Smolyansky, 2010- Kechagia et al., 2012).

Μέχρι πρόσφατα, ο επικρατέστερος ορισμός των προβιοτικών που δημοσιεύθηκε από τον Fuller το 1989 είχε το σημαντικότερο αντίκτυπο στη συζήτηση σχετικά με αυτά τα μικροβιολογικά συμπληρώματα. Σύμφωνα με τον Fuller, τα προβιοτικά είναι ζωντανά μικροβιακά συμπληρώματα που έχουν θετική επίδραση στον ξενιστή βελτιώνοντας τη μικροβιακή ισορροπία (Fuller, 1989- Fuller, 1992- Kechagia et al., 2012). Αυτός ο ορισμός έπαιξε καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της έρευνας και των κλινικών εφαρμογών των προβιοτικών, καθοδηγώντας τους επιστήμονες και τους επαγγελματίες υγείας στην κατανόηση των πιθανών ιδιοτήτων τους για την υγεία.

Ωστόσο, το πεδίο των προβιοτικών συνέχισε να εξελίσσεται, οδηγώντας σε επαναξιολόγηση και τελειοποίηση του εννοιολογικού τους πλαισίου. Ο πιο σύγχρονος

ορισμός, που υιοθετήθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας των Ηνωμένων Εθνών, προσφέρει μια ευρύτερη προοπτική για τα προβιοτικά. Σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό, τα προβιοτικά ορίζονται ως ζωντανοί μικροοργανισμοί που, σε επαρκή ποσότητα, παρέχουν ένα ευεργετικό για την υγεία όφελος στον ξενιστή (FAO/WHO, 2001- Kechagia et al., 2012). Αυτός ο επικαιροποιημένος ορισμός περιλαμβάνει τον πολύπλευρο ρόλο των προβιοτικών στην προώθηση της υγείας του ξενιστή και τονίζει τη σημασία του ακριβούς χαρακτηρισμού για την αποτελεσματική καθοδήγηση της θεραπευτικής τους χρήσης.

Αυτή η εξέλιξη στον ορισμό των προβιοτικών αντικατοπτρίζει τη βαθύτερη κατανόηση των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων τους εντός του μικροβιώματος του εντέρου και των πιθανών επιπτώσεών τους στην ανθρώπινη υγεία. Καθώς τα προβιοτικά συνεχίζουν να κερδίζουν την προσοχή για τις ικανότητές τους να προάγουν την ευεξία και να αντιμετωπίζουν ασθένειες, πρόκειται για έναν προηγμένο ορισμό για τους ερευνητές, τους κλινικούς ιατρούς και τους καταναλωτές που περιηγούνται στο πολύπλοκο τοπίο της επιστήμης και των εφαρμογών των προβιοτικών.

3.3 Ιστορική αναδρομή

Παρότι η λέξη «προβιοτικό» συνδεόμενη με την έννοια των διατροφικών συμπληρωμάτων χρονολογείται μόνο από το 1974 και έπειτα, η ιστορία των ζωντανών μικροβιακών συμπληρωμάτων διατροφής ξεκίνησε αρκετές χιλιάδες χρόνια πριν από αυτό (Fuller, 1992). Στην αρχαιότητα, οι νομάδες βοσκοί της Ανατολής που ταξίδευαν, συχνά μετέφεραν αποθέματα φρέσκου γάλακτος αποθηκευμένα σε σακούλες, όταν κάποια στιγμή ανακάλυψαν τυχαία ότι το γάλα ορισμένες φορές ζυμωνόταν σε ένα αφρώδες και γευστικό ρόφημα. Το τελευταίο ονομάστηκε από τους νομάδες «κεφίρ», όνομα το οποίο πιστεύεται ότι προέρχεται από το «keif», που σημαίνει «καλό συναίσθημα» στα τούρκικα. Επίσης, σε μέρη των Καυκάσιων βουνών, ο μύθος λέει ότι οι ιθαγενείς χρησιμοποιούσαν κόκκους κεφίρ, μαζί με τους ζυμωτικούς μικροοργανισμούς του, στο φρέσκο γάλα και το κατανάλωναν όταν ξίνιζε. Είναι άγνωστος ο αριθμός των πολιτισμών που είχαν γνώση του κεφίρ, αλλά είναι γνωστό ότι ο ίδιος ο Marco Polo αναφέρθηκε σε αυτό στα ταξίδια του στην Ανατολή (Lilly & Stillwell, 1965; Smolyansky, 2010).

Στα μέσα του 19ου αιώνα, προέκυψε ένα ενδιαφέρον στους μικροοργανισμούς που αφορούσε στην ανακάλυψη των «βακτηρίων του γαλακτικού οξέος» (lactic acid bacteria/LAB), και έκτοτε τα γαλακτοκομικά προϊόντα που ζυμώνονται από αυτά τα βακτήρια, έχουν αναγνωριστεί ως πηγές με ποικιλία οφελών στην υγεία. Τα τελευταία 150 χρόνια, έρευνες έδειξαν πως ορισμένοι μικροοργανισμοί είναι ωφέλιμοι στην ανθρώπινη υγεία και έτσι, όχι μόνο κατεύθυναν τους επιστήμονες στην ιδέα χρήσης τους ως βιοθεραπευτικά και προφυλακτικά μέσα, αλλά και την εκτεταμένη χρήση των προβιοτικών στον σημερινό κόσμο. Μετά την δήλωση του Louis Pasteur, το 1857, ότι η διαδικασία της ζύμωσης πραγματοποιείται από μικροοργανισμούς, δεν καθυστέρησε να ακολουθήσει και η πρώτη επιτυχής απομόνωση ενός LAB. Συγκεκριμένα, ο Joseph Lister απομόνωσε το στέλεχος *Bacterium lactis* σε ζυωμένο γάλα το 1873 (Lister, 1873; Smolyansky, 2010).

Έπειτα, πυροδοτήθηκε μια σειρά από ανακαλύψεις που αφορούσαν μικροοργανισμούς και την στενή σχέση τους με την ανθρώπινη υγεία. Οπότε, το 1885 ανακαλύφθηκε το *Escherichia coli* από τον Theodor Escherich, του οποίου οι αποικίες υπάρχουν φυσιολογικά στο γαστρεντερικό μικροβίωμα (Goktepe et al., 2006; Smolyansky, 2010). Μερικά χρόνια αργότερα, βγήκαν στο προσκήνιο τα bifidobacteria, τα οποία, όπως αναφέραμε και προηγουμένως, αποτελούν μέρος της εντερικής πανίδας των βρεφών που βρίσκονται σε φάση θηλασμού, από τον Henri Tissier, ο οποίος τα πρότεινε την χορήγηση τους σε βρέφη που έπασχαν από διάρροια (Schrezenmeir, 2001; Smolyansky, 2010). Ο βραβευμένος με Nobel Elie Metchnikoff, θεωρείται συχνά ο πατέρας των προβιοτικών, και είναι αυτός που έγραψε για τα πλεονεκτήματα των LAB στην υγεία, αλλά και την επέκταση του χρόνου ζωής στον άνθρωπο που έγκειται σε αυτά. Βασιζόμενος, στην παρατήρηση ότι οι Βούλγαροι αγρότες που κατανάλωναν άφθονες ποσότητες ξινού γάλακτος ζούσαν περισσότερο από τον μέσο όρο των ανθρώπων, ονόμασε λίγο καιρό αργότερα τα βακτήρια του ξινού γάλακτος *Lactobacillus bulgaricus* (Metchnikoff, 1907; Smolyansky, 2010).

Στις αρχές του 20ου αιώνα πλέον, ανακαλύφθηκαν και άλλα ωφέλιμα βακτήρια, όπως τα *Lactobacillus acidophilus* (από τον Moro, 1900), *Lactobacillus casei* (από Dr. Minoru Shirota, 1930), και άλλα πολλά (Smolyansky, 2010). Τέλος, ο όρος «προβιοτικά» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην ιστορία από τον Kollath, το 1953, για την σύγκριση ορισμένων ευεργετικών διατροφικών σκευασμάτων που

περιείχαν αντιβιοτικά με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες (Goktepe et al., 2006; Smolyansky, 2010). Το 1965, από την άλλη, όπως προαναφέρθηκε, οι Lilly και Stillwell χρησιμοποίησαν τον όρο για να γενικεύσουν τον ορισμό του (Lilly & Stillwell, 1965; Smolyansky, 2010).

3.4 Μηχανισμός δράσης

Τα προβιοτικά αποτελούν έναν τύπο βακτηρίων που ζουν φυσιολογικά στην εντερική περιοχή του ανθρώπινου οργανισμού, και πολλές φορές χαρακτηρίζονται ως «όργανο» μεταβολισμού, χάρη στις ωφέλιμες επιδράσεις τους στην ανθρώπινη υγεία, και κυρίως στην μεταβολική και ανοσολογική λειτουργία του οργανισμού (Sanders et al., 2019). Επομένως, ως μέρος του εντερικού μικροβιώματος, τα προβιοτικά σχηματίζουν τις αποικίες τους αμέσως μόλις γεννηθεί ο άνθρωπος, μαζί με άλλους μικροοργανισμούς, όπως μύκητες, βακτήρια, ιούς, προκαρυωτικούς μικροοργανισμούς και μικροευκαρυωτικά κύτταρα (Silva et al., 2020). Τα περισσότερα είναι βακτήρια Gram-θετικά, και η κύρια λειτουργία τους βασίζεται στην ρύθμιση και την διατήρηση της υγείας της εντερικής οδού (*Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) (Silva et al., 2020). Πιο αναλυτικά, τα Gram-θετικά βακτήρια του γαλακτικού οξέος (ανήκουν γενικά στο γένος *Lactococcus*), αποτελούν καταλάσες, με την ικανότητα να δημιουργούν γαλακτικό οξύ ως κύριο τελικό προϊόν της υδατανθρακικής ζύμωσης. Όσον αφορά στο γένος *Bifidobacterium* τώρα, αυτό κατατάσσεται με τα παραπάνω κατά βάση παραδοσιακά και όχι φυλογενετικά, καθώς ακολουθούν διαφορετική μεταβολική οδό. (Kechagia et al., 2012). Ωστόσο, για να χαρακτηριστεί ένα στέλεχος ως προβιοτικό, αλλά και να μπορεί να ασκήσει τις ευεργετικές επιδράσεις του, είναι αναγκαίο να κατέχει ορισμένες επιθυμητές ιδιότητες. Αυτή τη στιγμή έχουν εντοπιστεί με τη βοήθεια *in vitro* δοκιμών οι παρακάτω αναγραφόμενες (Kechagia et al., 2012):

Ανθεκτικότητα στο γαστρεντερικό περιβάλλον. Τα αποτελέσματα των γαστρεντερικών συνθηκών, όπως του pH, της χολής και των πεπτικών ενζύμων, στις ικανότητες επιβίωσης και προσκόλλησης των προβιοτικών βακτηρίων έχουν τεκμηριωθεί σε μεγάλο βαθμό (Isolauri et al., 1991; Ouwehand et al., 2001). Κάθε βακτήριο δείχνει διαφορετικά επίπεδα ανθεκτικότητας στις διάφορες γαστρεντερικές συνθήκες (Salminen et al., 2005). Για παράδειγμα, η ικανότητα προσκόλλησης του *L. rhamnosus* GG και του *Lactobacillus johnsonii* La1 στη βλέννα της εντερικής περιοχής μειώθηκε

στο 1/10 και 1/3 αντίστοιχα, μετά από κατεργασία με τα ένζυμα της αμυλάσης και της πεψίνης, τα χολικά ένζυμα και την παγκρεατίνη.[27] Τέτοιου είδους ιδιότητες πρέπει να διερευνηθούν για κάθε προβιοτικό στέλεχος, καθώς είναι κρίσιμες για την στοματική χορήγηση των τελευταίων (Salminen et al., 2005; Kechagia et al., 2012).

Προσκόλληση-πρόσφυση. Η πρόσφυση στις εντερικές επιφάνειες (βλεννογόνος και επιθήλιο) επεκτείνει το χρονικό διάστημα πρόσδεσης ενός προβιοτικού, κάτι το οποίο παίζει πολύ σημαντικό ρόλο ιδίως για το λεπτό έντερο, λόγω του ότι το εντερικό υλικό προσμένει ελάχιστα σε αυτό (Salminen et al., 2005). Επιπλέον, αυτή η ιδιότητα είναι πολύ σημαντική για την εύστοχη ρύθμιση του ανοσοποιητικού, τον ανταγωνιστικό αποκλεισμό, καθώς και την πρόληψη από την προσκόλληση και τον πολλαπλασιασμό παθογόνων μικροβίων (Kechagia et al., 2012). Παράδειγμα αποτελούν τα στελέχη *L. rhamnosus* GG και *Lactobacillus bulgaricus*. Το πρώτο αναφέρεται ότι προσφύεται και αποικίζει στο λεπτό έντερο, πράγμα το οποίο είναι αποδοτικό στην αντιμετώπιση της βρεφικής διάρροιας. Ενώ, το δεύτερο στέλεχος, που δεν μπορεί να προσκολληθεί και να αποικίσει στο έντερο, δεν είχε κάποια επίδραση στην ίδια ασθένεια (Schell et al., 2002). Αξίζει να αναφερθεί βέβαια και το ότι η ικανότητα των προβιοτικών να προσδένονται στη γλυκοπρωτεΐνη της εντερικής βλεννογόνου πιθανόν αντικατοπτρίζει την ιδιότητα ενός προβιοτικού να εξακολουθεί να μένει μέσα στο έντερο, αλλά όχι απαραίτητα και την ιδιότητα τους να προσκολλούν επιτυχώς στον εντερικό ιστό. (Lee et al., 2000).

Εκλεκτικότητα σε τμήματα στοχευμένων σημείων του εντέρου. Μόλις καταναλωθούν, τα προβιοτικά περνούν κατά μήκος ολόκληρης της γαστρεντερικής οδού, όπου ελέγχονται από τα ήδη υπάρχοντα μέλη του κανονικού μικροβιώματος. Ο έλεγχος αυτός αφορά κυρίως στην προαπαιτούμενη επιβιωτική ικανότητα και ειδικότητα που μπορεί να διαθέτουν τα προβιοτικά, ανάλογα βέβαια και την περιοχή από την οποία απομονώθηκαν. Ένα αποτελεσματικό προβιοτικό πρέπει να προσμένει στους επιθυμητούς υποδοχείς της στοχευμένης τοποθεσίας στην εντερική κοιλότητα για επαρκές χρονικό διάστημα και σε επαρκείς συγκεντρώσεις, ώστε να αποδώσουν οι προβιοτικές επιδράσεις. Επιπρόσθετα, η πρόσφυση, ακόμα και ο προσωρινός πολλαπλασιασμός, των προαναφερόμενων βακτηρίων στις κατάλληλες θέσεις του στόχου θα οδηγήσει στον εμπλουτισμό της συγκέντρωσής τους, επιτυγχάνοντας τις

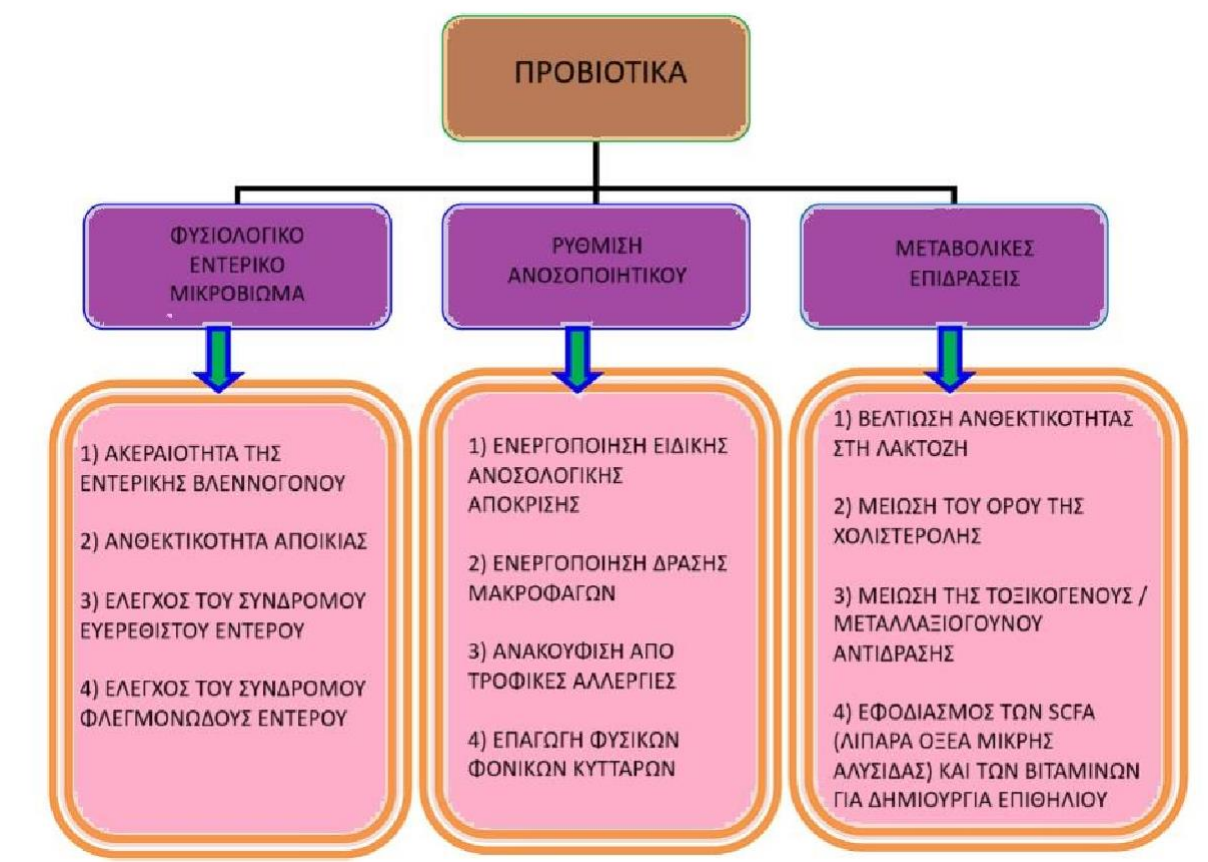
επιθυμητές αποκρίσεις ακόμα και σε χαμηλότερη δόση (Lee et al., 2000; Pessi et al., 2000; Ouwehand et al., 2001).

Ανάπτυξη και μεταβολική δραστηριότητα. Χωρίς την προσκόλληση στην εντερική βλεννογόνο, η συγκέντρωση των προβιοτικών βακτηρίων θα ελαττωνόταν σε πάρα πολύ μικρά επίπεδα μετά από ένα γεύμα ή ένα ποτό. Υπάρχουν ακόμα αμφιβολίες για το αν όλα τα προβιοτικά μπορούν να ευημερήσουν στο εντερικό περιβάλλον. Γενικότερα, δεν έχει βρεθεί εμπορικό προβιοτικό σκεύασμα που να διαθέτει την ικανότητα να εγκατασταθεί μόνιμα στο ανθρώπινο έντερο, ως συμπέρασμα προκύπτει ότι ακόμα και αν υπάρχει κυτταρική διαίρεση, οι ρυθμοί ανάπτυξης των προβιοτικών δεν είναι επαρκώς γρήγοροι ώστε να αναπληρώσουν τα αποσπασμένα από την εντερική επιφάνεια κύτταρα τους (Salminen et al. 1998). Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να γίνουν περαιτέρω μελέτες σε βάθος χρόνου που αφορούν στον αποικισμό, για μεγαλύτερη κατανόηση των επιδράσεων στο μικροβίωμα μετά από πρόωμη χορήγηση προβιοτικών (Salminen et al., 2005).

Όσον αφορά τώρα τον πολλαπλασιασμό μέσα στην εντερική οδό, αυτός θα προκαλούσε αύξηση του μεγέθους ενός προβιοτικού πληθυσμού και κατ' επέκταση και της συγκέντρωσης των μεταβολικών προϊόντων του, με αποτέλεσμα την αύξηση της ικανότητας μετατροπής των γαστρεντερικών βακτηρίων. Τα μεταβολικά προϊόντα παίζουν μεγάλο ρόλο στη βιωσιμότητα. Η βακτηριακή παραγωγή οξέων και υπεροξέων συνδέεται με την ανάπτυξη, ωστόσο μπορούν να σχηματιστούν και δευτερεύοντες μεταβολίτες που δεν συνδέονται με αυτήν, ακόμα και όταν τα κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι πιθανό να είναι απαραίτητοι στην τοπική ρύθμιση του γαστρεντερικού μικροβιώματος (Salminen et al., 2005).

Με λίγα λόγια, τα προβιοτικά στελέχη σε συμπληρωματικά σκευάσματα θα πρέπει ιδανικά να πηγάζουν από τον ανθρώπινο οργανισμό, να είναι ανθεκτικά σε οξέα και τη χολή, να προσδένονται στις εσωτερικές επιφάνειες της γαστρεντερικής οδού, να ανταγωνίζονται με παθογόνα βακτήρια, και να μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια, στην κατάλληλη δόση στον άνθρωπο (Ahmad & Khalid, 2018; Bantayehu et al., 2022). Επομένως, τα κριτήρια επιλογής τους περιλαμβάνουν: 1) όφελος στον ξενιστή, 2) ικανότητα επιβίωσης κατά τη διέλευση μέσω της εντερικής οδού, 3) δυνατότητα προσκόλλησης στις μεμβράνες των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, 4) δυνατότητα

δημιουργίας αντιβιοτικών ουσιών κατά ασθενειών, και 5) ικανότητα σταθεροποίησης της εντερικής μικροχλωρίδας (Korpp-Hoolihan, 2001; Bantayehu et al., 2022).



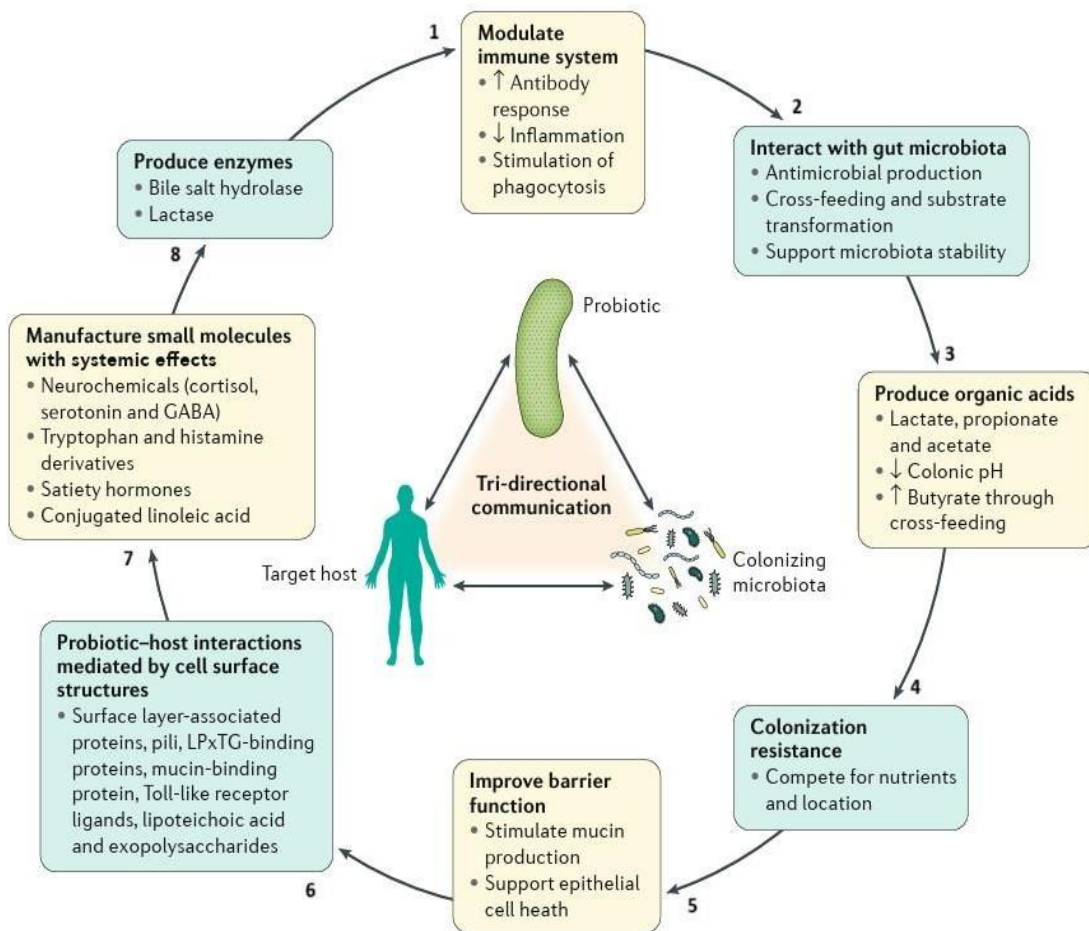
Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση των διαφορετικών ρόλων που επιτελούν τα προβιοτικά (Πηγή: Banerjee et al., 2018).

Τα προβιοτικά έχουν ποικίλους μηχανισμούς δράσης, παρόλο που δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως ο ακριβής τρόπος με τον οποίο ασκούν τις επιδράσεις τους. Αυτοί περιλαμβάνουν ένα μεγάλο εύρος χαρακτηριστικών, από την παραγωγή βακτηριοσίνης και λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας (Short-Chain Fatty Acids – SCFA), τη μείωση του pH του εντέρου, και τον διατροφικό ανταγωνισμό, μέχρι και την διέγερση της λειτουργίας του βλεννογόνου φραγμού και της ρύθμισης του ανοσοποιητικού. Το τελευταίο συγκεκριμένα αποτελεί θέμα πολυάριθμων μελετών και υπάρχουν

αξιοσημείωτα δεδομένα σύμφωνα με τα οποία τα προβιοτικά επηρεάζουν τόσο την επίκτητη όσο και την έμφυτη ανοσολογική απόκριση (φαγοκυττάρωση, απόκριση T-κυττάρων) (Guarner & Malagelada, 2003).

Ουσιαστικά, ο τρόπος δράσης των προβιοτικών συνδέεται με την βελτίωση της «μικροβιακής ισορροπίας» του ξενιστή ή την περιβαλλοντική ισορροπία. Βέβαια, οι μοριακοί μηχανισμοί δεν ερευνώνται διεξοδικά, καθώς υπάρχουν αμέτρητες εναλλακτικές διαδικασίες που τους περιγράφουν. Τα στελέχη των προβιοτικών αποτελούν ασπίδα για τις επιθηλιακές μεμβράνες ενάντια στους βλαβερούς μικροοργανισμούς, διασχίζοντας το στομάχι και τις βλεννογόνους επιφάνειες, κατά την στοματική χορήγηση. Προβιοτικά βακτήρια, όπως τα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, παράγουν οξέα σαν το γαλακτικό, το προπιονικό και το οξικό οξύ, που χαμηλώνουν το pH και βοηθούν στην αναστολή της ανάπτυξη βλαβερών βακτηρίων (Kopp-Hoolihan, 2001; Ahmad & Khalid, 2018).

Στην Εικόνα 7 υπάρχει μια επικοινωνία τριπλής αμφίδρομης κατεύθυνσης μεταξύ του στόχου ξενιστή, των προβιοτικών και των μικροβιακών αποικιών, ενώ γύρω από αυτήν υπάρχει ένας αριθμημένος κύκλος, όπου φαίνονται οι λειτουργίες και οι μηχανισμοί των προβιοτικών στελεχών, που θα αναλυθούν. Σημαντικός αριθμός μηχανισμών είναι πιθανό να οδηγήσουν σε προβιοτικά οφέλη για την υγεία του ξενιστή. Σε μερικές περιπτώσεις, όπως είναι η παραγωγή αντιμικροβιακών προϊόντων, αυτοί οι μηχανισμοί καθοδηγούνται άμεσα από τις αλληλεπιδράσεις με την «μόνιμη» μικροχλωρίδα. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως η απευθείας αλληλεπίδραση με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα επιδράσεις τους μπορεί να προέρχονται απευθείας μέσω αλληλεπίδρασης με τα κύτταρα του ξενιστή. Συνολικά, κλινικά οφέλη που παρέχονται από τα προβιοτικά μπορούν να προκύψουν από συνδυασμό δράσεων αρκετών μηχανισμών (Sanders et al., 2019).



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση των διάφορων μηχανισμών δράσης των προβιοτικών.(Πηγή: Sanders et al., 2019).

Ένα σημαντικό μέρος της κατανόησης των μηχανισμών των προβιοτικών βασίζεται σε μελέτες που χρησιμοποιούν μοντέλα *in vitro*, ζωικούς οργανισμούς, κυτταρικές καλλιέργειες και ανθρώπινα μοντέλα *ex vivo*. Το σχήμα της Εικόνα 7 δείχνει γνωστούς μηχανισμούς που κατανέμονται μεταξύ διαφόρων προβιοτικών στελεχών. Δεν έχουν εξακριβωθεί όλοι οι μηχανισμοί στους ανθρώπινους οργανισμούς, αλλά ούτε και όλα τα προβιοτικά στελέχη τους διαθέτουν. Μολονότι πολλαπλοί μηχανισμοί ίσως να συνεκφράζονται σε ένα στέλεχος, η σημασία κάθε μηχανισμού εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η φυσιολογική κατάσταση του οργανισμού κατά τη στιγμή της χορήγησης. Για παράδειγμα, σε ένα φλεγμαίνον έντερο, η ικανότητα μείωσης των κυττάρων που ευθύνονται για τη φλεγμονή και ενίσχυσης της λειτουργίας του επιθηλιακού φραγμού μπορεί να είναι πιο σημαντική από τη σημασία της αύξησης των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA) και της

ενυδάτωσης του παχέος εντέρου, η οποία θα ήταν πιο σημαντική κατά τη διάρκεια της εντερικής φάσης ομαλοποίησης της κινητικότητας (Mujagic et al., 2017).

- 1. Ρύθμιση των κυτταρικών και χυμικών ανοσοποιητικών λειτουργιών.** Μερικά προβιοτικά έχουν παρουσιάσει δυνατότητα ενίσχυσης της φαγοκυττάρωσης ή της δραστηριότητας «φονικών» κυττάρων, και αλληλεπιδρούν απευθείας με τα δενδριτικά κύτταρα (Klaenhammer et al., 2012). Επίσης, μερικά εκδήλωσαν την ικανότητα να αυξάνουν την έκκριση αντισωμάτων που οδηγεί σε καλύτερη άμυνα έναντι παθογόνων μικροοργανισμών και αύξηση της ανταπόκρισης στα εμβόλια (Przemska-Kosicka et al., 2016; Vitetta et al., 2017). Τα προβιοτικά στελέχη φαίνεται να συνδράμουν και στην καταπολέμηση του καρκίνου του παχέος εντέρου και της κολίτιδας, καθώς διαθέτουν την ιδιότητα αύξησης των επιπέδων των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF (Tumor Necrosis Factor-Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου) (Klaenhammer et al., 2012; Rowland et al., 2018).
- 2. Αλληλεπίδραση με το εντερικό μικροβίωμα.** Τα προβιοτικά στελέχη μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το εντερικό μικροβίωμα μέσω των θρεπτικών ουσιών, του ανταγωνισμού, της διασταυρούμενης σίτισης (cross-feeding) και της υποστήριξης της μικροβιακής σταθερότητας (van Baarlen et al., 2013). Πολυάριθμα προβιοτικά μικρόβια ανταγωνίζονται άλλους μικροοργανισμούς, εν μέρει λόγω του σακχαρολυτικού μεταβολισμού, από τον οποίο παράγονται οργανικά οξέα, όπως επίσης και της παραγωγής βακτηριοσίνης (Hegarty et al., 2016). Αυτές οι αντιμικροβιακές ενώσεις μπορούν να καταπολεμήσουν παθογόνα βακτήρια στο ανθρώπινο ουροποιητικό σύστημα και το έντερο των ανθρώπων και των ζώων (Bali et al., 2016; Mokoena et al., 2017).
- 3. Παραγωγή οργανικών οξέων.** Είδη προβιοτικών, που ανήκουν στα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, παράγουν γαλακτικό και οξικό οξύ ως κύρια τελικά προϊόντα του υδατανθρακικού μεταβολισμού. Η *in situ* παραγωγή των παραπάνω οργανικών οξέων έχει ως επακόλουθο τη μείωση του pH στο τμήμα του εντέρου και την αναστολή της ανάπτυξης παθογόνων, όπως δείχνουν διάφορα συστήματα-μοντέλα (Flint et al., 2015; Aoudia et al., 2016; Rios-Covian et al., 2016). Επειδή, όμως, τα παραπάνω είδη προβιοτικών δεν παράγουν βουτυρικό οξύ, χρησιμοποιούν την οδό της διασταυρούμενης σίτισης άλλων συγγενών μικροβίων (για παράδειγμα, *Faecalibacterium*), για να ενισχυθούν τα επίπεδα του βουτυρικού

και άλλων SCFAs στο έντερο, ενδεχομένως επηρεάζοντας τον καρδιομεταβολικό φαινότυπο, αλλά και πολλές άλλες πτυχές της φυσιολογίας του ανθρώπου (Canfora et al., 2015). Το γεγονός αυτό μπορεί να σχηματιστεί από μεγάλη παραγωγή βουτυρικού οξέος, που συσχετίζεται με την βελτιωμένη ανταπόκριση της ινσουλίνης (Sanna et al., 2019).

4. **«Αντίσταση» αποικίας.** Η ιδέα της «αντίσταση της αποικίας», είναι ουσιαστικά η κατάσταση κατά την οποία τα εγγενή εντερικά μικρόβια προστατεύουν τον ξενιστή από πιθανή μόλυνση από παθογόνα μικρόβια (που είτε ζουν ήδη στον οργανισμό είτε έχουν εισβάλει σε αυτόν), καταλαμβάνοντας τους ιστούς τους, και αποτελεί έναν επιπρόσθετο μηχανισμό που αποδίδεται στα προβιοτικά (Chiu et al., 2017; Sorbara & Pamer, 2018).
5. **Βελτίωση στη λειτουργία του φραγμού.** Ένας από τους τρόπους λειτουργίας αυτού του μηχανισμού είναι η αύξηση της έκφρασης των γονιδίων έκκρισης βλέννας, και κατ' επέκταση η παρεμπόδιση επαφής παθογόνων μικροοργανισμών με τα επιθηλιακά κύτταρα (στήριξη της υγείας των επιθηλιακών κυττάρων) (Mack et al., 1999; Yan et al., 2013). Ένας επιπλέον παράγοντας που συνδράμει στην βελτίωση της λειτουργίας του φραγμού είναι η μείωση των φλεγμονωδών κυττάρων (Sanders et al., 2018). Ας σημειωθεί ότι, η ικανότητα βελτίωσης της φρακτικής λειτουργίας είναι μια διαδικασία που δεν εμφανίζεται σε όλες τις ομάδες προβιοτικών για λόγους που ακόμα δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως (Stadlbauer et al., 2015).
6. **Αλληλεπίδραση προβιοτικού-ξενιστή.** Οι αλληλεπιδράσεις των προβιοτικών στελεχών με τους ιστούς του ξενιστή γίνονται διαμέσου μακρομορίων της κυτταρικής επιφάνειας. Τέτοια μόρια είναι πρωτεΐνες (που συνδέονται με το επιφανειακό στρώμα, που προσδέονται στη βλέννα, πρωτεϊνώματα (τα λεγόμενα pili), και αυτές που δεσμεύονται σε αλληλουχίες LPxTG (Leu-Pro-any-Thr-Gly)- και άλλα μη-πρωτεϊνικά συστατικά (όπως λιποτεϊχοϊκό οξύ, πεπτιδογλυκάνη, εξοπολυσακχαρίτες). Αυτές οι δομές αποδείχθηκε ότι έχουν αντίκτυπο στην σύνδεση με τα εντερικά και κολπικά κύτταρα, τη βλέννα, και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, με αποτέλεσμα να μεγαλώνει ο χρόνος διέλευσης και έτσι να επωφελείται η ακεραιότητα του φραγμού (Sanders et al., 2018). Δυνατό παράδειγμα των διαφορετικών επιφανειακών δομών είναι η γονιδιακή σύγκριση

του *Lactobacillus rhamnosus* GG που χρησιμοποιεί πρωτεΐνώματα για την αλληλεπίδραση με το έντερο, και του *L. rhamnosus* GR-1 που διαθέτει μια μοναδική ομάδα εξοπολυσακχαριτών που συμβάλουν στην κοιλιακή δραστηριότητα (Petrova et al., 2018).

7. **Παραγωγή μικρών μορίων με τοπικές και μη-τοπικές επιδράσεις.** Στη βιβλιογραφία που αφορά τα προβιοτικά, έχουν ερευνηθεί γενικά μικρά μόρια που παράγονται από ορισμένα στελέχη και διαθέτουν διαφορετικούς τρόπους επιδράσεων στον ξενιστή και το μικροβίωμά του (Yan et al., 2013). Ίσως ένα από τα πιο αξιοσημείωτα ευρήματα είναι η παραγωγή νευροδιαβιβαστών, όπως είναι η οξυτοκίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, η σεροτονίνη η οποία προαναφέρθηκε, η τρυπταμίνη, η νοραδρεναλίνη, η ντοπαμίνη και η ακετυλοχολίνη, που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την εγκεφαλική λειτουργία (Kim et al., 2018).
8. **Παραγωγή ενζύμων.** Μικροβιακά ένζυμα, όπως παραδείγματος χάρη η β-γαλακτοσιδάση και η υδρολάση των χολικών αλάτων, τα οποία σχηματίζονται και διανέμονται από ορισμένα προβιοτικά, συμβάλλουν στην πέψη της λακτόζης και στα λιπιδικά προφίλ του αίματος στον άνθρωπο, αντίστοιχα (Kotz et al., 1994; Costabile et al., 2017; Sanders et al., 2019).

3.5 Πρεβιοτικά

Η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ προβιοτικών και πρεβιοτικών αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης της υγείας του εντέρου. Τα προβιοτικά, γνωστά για την ικανότητά τους να προάγουν ένα ευνοϊκό μικροβιακό περιβάλλον στο έντερο, συμπληρώνονται από τα πρεβιοτικά, τα οποία χρησιμεύουν για να θρέψουν και να διεγείρουν την ανάπτυξη ή τη δραστηριότητα των ωφέλιμων βακτηρίων που ήδη κατοικούν στο παχύ έντερο. Ο όρος "πρεβιοτικά", που επινοήθηκε το 1995 από τους Gibson και Roberfroid, περιέγραψε αρχικά μη εύπεπτα συστατικά τροφίμων ικανά να προωθήσουν επιλεκτικά την ανάπτυξη ή τη δραστηριότητα συγκεκριμένων βακτηρίων στο παχύ έντερο, προσφέροντας έτσι οφέλη για την υγεία του ξενιστή (Gibson et al., 1995).

Από την ίδρυσή του, ο ορισμός των πρεβιοτικών έχει υποστεί βελτιώσεις και επεκτάσεις. Οι Sanders et al. (2019) πρότειναν έναν ολοκληρωμένο ορισμό που χαρακτηρίζει τα πρεβιοτικά ως μη πτητικές ενώσεις που μεταβολίζονται από τους μικροοργανισμούς του εντέρου, επηρεάζοντας έτσι τη σύνθεση και τη δραστηριότητα του εντερικού μικροβιόκοσμου ώστε να προσδίδουν ευεργετικές φυσιολογικές επιδράσεις στον ξενιστή (Carlson et al., 2018). Αυτή η διευρυμένη προοπτική υπογραμμίζει τη δυναμική φύση των πρεβιοτικών αλληλεπιδράσεων στο γαστρεντερικό οικοσύστημα, αναδεικνύοντας τον καθοριστικό τους ρόλο στην προώθηση της συνολικής υγείας και ευεξίας. Οι πρεβιοτικές διαιτητικές ίνες παρέχουν ποικίλα οφέλη στην υγεία, μερικά από τα οποία σχετίζονται με διάφορες σημαντικές διαδικασίες του οργανισμού, όπως η παραγωγή μεταβολιτών, η απορρόφηση μεταλλικών ιχνοστοιχείων, η πρωτεϊνική ζύμωση, και την άμυνα του ανοσοποιητικού συστήματος (Carlson et al., 2018). Γίνεται αντιληπτό ότι τα πρεβιοτικά, όπως και τα προβιοτικά, παίζουν μεγάλο ρόλο στην υγεία της εντερικής οδού, πράγμα το οποίο πολλές φορές οδηγεί στην συνδυαστική χορήγησή τους. Έτσι, την τελευταία δεκαετία, έχει πυροδοτηθεί πληθώρα ερευνών που αφορούν στη συμβιωτική σχέση των δύο παραπάνω και εμπλουτίζουν την ιδέα παρασκευής τροφίμων και ποτών που ενισχύουν και συμβάλλουν στην καλή υγεία του ξενιστή (Smolyansky, 2010).

3.6 Νέες αναδύομενες λειτουργίες των προβιοτικών

Ένας αυξανόμενος όγκος νέων στοιχείων υποδεικνύει τις πολλές ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της υγείας του εντέρου, της ενίσχυσης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, της ρύθμισης των επιπέδων χοληστερόλης και ενδεχομένως της πρόληψης του καρκίνου. Ωστόσο, τα στοιχεία για άλλες κλινικές καταστάσεις είναι μικτά και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί το πλήρες φάσμα των θεραπευτικών εφαρμογών των προβιοτικών.

Επιπλέον, η έρευνα σχετικά με τον πιθανό ρόλο των προβιοτικών βακτηρίων στην πρόληψη του καρκίνου έχει δώσει πολλά υποσχόμενες πληροφορίες. Μελέτες δείχνουν ότι ορισμένα στελέχη των ειδών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* έχουν αντικαρκινικές επιδράσεις διαμορφώνοντας τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του παχέος εντέρου, ομαλοποιώντας την εντερική διαπερατότητα και βελτιώνοντας τις ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή (Hirayama and Rafter, 1999- Kumar et al., 2010).

Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν τους πολύπλευρους μηχανισμούς με τους οποίους τα προβιοτικά προστατεύουν από την κακοήθεια, υποδεικνύοντας δυναμικούς δρόμους για πρόσθετες στρατηγικές πρόληψης του καρκίνου. Επιπλέον, τα προϊόντα διατροφής εμπλουτισμένα με προβιοτικά βακτήρια υπόσχονται πολλά για την καρδιαγγειακή υγεία και τα προκαταρκτικά στοιχεία υποδηλώνουν τη δυνατότητά τους να μειώσουν τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη δέσμευση της χοληστερόλης στην εντερική κοιλότητα, την άμεση αφομοίωση της χοληστερόλης από τα προβιοτικά στελέχη και την παραγωγή υποπροϊόντων ζύμωσης που διαμορφώνουν τα συστηματικά επίπεδα λιπιδίων και ασκούν υποτασική δράση (Sanders, 1999). Ωστόσο, απαιτούνται αυστηρές μακροχρόνιες μελέτες σε ανθρώπους για να προσδιοριστούν οι ακριβείς επιδράσεις των προβιοτικών στις καρδιαγγειακές εκβάσεις.

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα που περιέχουν προβιοτικά στελέχη έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας σε γυναίκες με βακτηριακή κολπίτιδα, προωθώντας την αποκατάσταση ενός υγιούς κολπικού μικροβιώματος στο οποίο κυριαρχούν οι γαλακτοβάκιλλοι (Falagas et al., 2007). Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την ευελιξία των προβιοτικών παρεμβάσεων στη θεραπεία διαφόρων κλινικών ασθενειών και υπογραμμίζει τις δυνατότητές τους ως ακρογωνιαίος λίθος της ολιστικής υγειονομικής περίθαλψης. Εν κατακλείδι, ο αυξανόμενος όγκος των στοιχείων που υποστηρίζουν τα διάφορα οφέλη των προβιοτικών για την υγεία υπογραμμίζει τις βαθιές θεραπευτικές τους δυνατότητες σε διάφορα κλινικά πλαίσια. Καθώς η έρευνα συνεχίζει να διευκρινίζει τους πολύπλοκους μηχανισμούς που διέπουν την αλληλεπίδραση μεταξύ προβιοτικών και ξενιστή, η ενσωμάτωση των προβιοτικών σε προληπτικά και θεραπευτικά προγράμματα υγειονομικής περίθαλψης υπόσχεται να φέρει επανάσταση στη διαχείριση των ασθενειών και να προωθήσει τη συνολική ευεξία. Γενικότερα, τα προβιοτικά έχουν τόσο προφυλακτική όσο και θεραπευτική χρήση. Είναι αξιόλογο, λοιπόν, να θεωρηθεί ότι στις προφυλακτικές χρήσεις τους υπάγονται τα εξής (Bantayehu et al., 2022):

- προστασία των ασθενών νοσοκομείου από τη λοίμωξη της κολίτιδας από *Clostridium difficile*,
- πρόληψη από μετεγχειρητικές λοιμώξεις,
- πρόληψη θνησιμότητας στα νεογέννητα βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης,

- παρέμβαση στην καρκινογένεση,
- αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας,
- πρόληψη της σήψης με καθυστερημένη έναρξη σε πρόωρα βρέφη,
- προστασία από τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα σε πρόωρα βρέφη, και
- αντιμετώπιση της πνευμονίας που σχετίζεται με το αναπνευστικό.

Επίσης, αξιοσημείωτες είναι και οι θεραπευτικές χρήσεις των προβιοτικών στελεχών στις οποίες κατατάσσονται οι παρακάτω (Bantayehu et al., 2022):

- συμβολή στην εξάλειψη του *Helicobacter pylori* στο στομάχι,
- αντιμετώπιση των αυτοάνοσων και φλεγμονωδών διαταραχών,
- συμμετοχή στην ρύθμιση της υπέρτασης,
- θεραπεία της νόσου του φλεγμονώδους εντέρου,
- αντιμετώπιση της στοματικής καντιντίασης σε χρήστες οδοντοστοιχιών,
- συμβολή στην διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού,
- αντιμετώπιση ημικρανίας, και
- θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 και 2.

Τα τελευταία χρόνια, μεγάλος όγκος μελετών ανέδειξε οφέλη στην χορήγηση προβιοτικών, που επεκτείνονται από την άμεση αναστολή παθογόνων μικροοργανισμών μέχρι την ενίσχυση των λειτουργιών του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή (Sajedinejad et al., 2018). Η χρήση προβιοτικών έχει εντατικοποιηθεί, όμως η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνών τα σχετίζει κυρίως με την εντερική υγεία, αντικείμενο που θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο, που περιλαμβάνει τη χρήση των προβιοτικών βακτηρίων στο εντερικό μικροβίωμα (Underwood, 2019).

3.7 Χρήση των προβιοτικών στο εντερικό μικροβίωμα

Όπως έχει ήδη επανειλημμένα αναφερθεί, είναι πιθανόν να προκληθεί διαταραχή της φυσιολογικής συνύπαρξης του εντερικού μικροβιώματος (δυσβίωση), η οποία πιθανόν να οφείλεται σε μια σειρά παραγόντων, συμβάλλοντας στην εμφάνιση και ανάπτυξης ένα εύρος οξείων και χρόνιων διαταραχών στον άνθρωπο (Canì et al.,

2008; Rowland et al., 2018; Kochar et al., 2021). Στις παθήσεις που προκαλούνται από το εντερικό μικροβίωμα συγκαταλέγονται και η διάρροια που προκαλείται από αντιβιοτικά, η λοιμώδης διάρροια και η δυσανεξία στην λακτόζη (Kechagia et al., 2012). Αυτό επιτρέπει την πιθανή παρέμβαση στη μικροχλωρίδα, ώστε να ελαττωθεί όσο το δυνατό γίνεται ο κίνδυνος παθήσεων, να βελτιωθεί το ανοσοποιητικό και, σε κάποιες περιπτώσεις, να ενισχυθεί η θεραπευτική κατάσταση (Singhi & Baranwal 2008; Tillisch et al., 2013;). Οι διατροφικές συνήθειες αποτελούν βασικό και πολύτιμο συντελεστή στην εντερική ζύμωση και ως εκ τούτου έχουν την ικανότητα να επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό την λειτουργικότητα της ενδογενούς μικροχλωρίδας (Hansen et al., 2018). Στη συνέχεια, αναλύονται οι λόγοι που εμφανίζονται ορισμένες από τις άνωθεν παθήσεις, καθώς και η θετική συνεισφορά των προβιοτικών.

- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD-Inflammatory bowel disease)

Η αιτιολογία των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) παραμένει πολυπαραγοντική, με τη μικροβιακή δυσβίωση να αναδεικνύεται σαν κεντρικό παράγοντα της παθογένειας της νόσου. Δύο επικρατούσες υποθέσεις ρίχνουν φως στην περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του εντερικού μικροβιόκοσμου και της ανοσολογικής απορρύθμισης στην εμφάνιση και την εξέλιξη των ΙΦΝΕ. Πρώτον, οι δυσλειτουργίες στην ανοσολογική αναγνώριση και απόκριση στα κοινά μικρόβια που κατοικούν στο οικοσύστημα του εντέρου μπορούν να πυροδοτήσουν ανώμαλες φλεγμονώδεις αποκρίσεις, διαιωνίζοντας τη βλάβη του βλεννογόνου. Δεύτερον, οι μεταβολές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος ή οι διαταραχές στην ακεραιότητα του βλεννογονικού φραγμού μπορεί να τροφοδοτήσουν μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση κατά των ίδιων των ιστών του ξενιστή, επιδεινώνοντας περαιτέρω τις φλεγμονώδεις διεργασίες εντός του γαστρεντερικού σωλήνα.

Υπό το πρίσμα αυτών των περιπλοκών, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιόκοσμου, στην αποκατάσταση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού και στην άμβλυση των φλεγμονωδών αποκρίσεων υπόσχονται πολλά για τη διαχείριση των ΙΦΝΕ. Οι ιατρικές θεραπείες, οι διατροφικές τροποποιήσεις και η συμπληρωματική χρήση προβιοτικών αναδεικνύονται ως αναπόσπαστα συστατικά της ολοκληρωμένης θεραπευτικής προσέγγισης για τους ασθενείς με ΙΦΝΕ (de Souza et al., 2015; Zaylaa et al., 2019).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το θεραπευτικό δυναμικό των προβιοτικών, με τους γαλακτοβάκιλλους να ξεχωρίζουν ως μια εξέχουσα ομάδα μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται σε προβιοτικά σκευάσματα. Αυτά τα προβιοτικά παρουσιάζουν πολύπλευρες ευεργετικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της απελευθέρωσης αντιοξειδωτικών ενζύμων που μετριάζουν τις βλάβες που προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες εντός του φλεγμονώδους εντερικού περιβάλλοντος.

Επιπλέον, η κατανάλωση γιαουρτιού εμπλουτισμένου με προβιοτικά έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την εντερική λειτουργία και ευνοεί τον πολλαπλασιασμό των ευεργετικών πληθυσμών προβιοτικών βακτηρίων εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, προσφέροντας μια βιώσιμη συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με ΙΦΝΕ που επιδιώκουν να βελτιώσουν τα συμπτώματα και να βελτιώσουν τη συνολική υγεία του εντέρου (Xie et al., 2019).

Στην ουσία, η αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ απαιτεί μια πολυδιάστατη προσέγγιση που αντιμετωπίζει τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ της ανοσολογικής δυσλειτουργίας, της σύνθεσης του εντερικού μικροβιόκοσμου και της ακεραιότητας του βλεννογόνου. Μέσω στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της συνετής χρήσης προβιοτικών, οι κλινικοί γιατροί μπορούν να προσπαθήσουν να ανακουφίσουν τα συμπτώματα, να μετριάσουν την εξέλιξη της νόσου και να βελτιώσουν τη συνολική ποιότητα ζωής των ατόμων που παλεύουν με τις προκλήσεις της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

- Διάρροια συνδεδεμένη με αντιβιοτικά

Η διάρροια που σχετίζεται με αντιβιοτικά αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από την αντιμικροβιακή θεραπεία, ιδίως με τη χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, όπως οι αμινοπενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και η κλινδαμυκίνη. Αυτά τα ισχυρά φάρμακα, ενώ είναι απαραίτητα για την καταπολέμηση των βακτηριακών λοιμώξεων, μπορούν να διαταράξουν ακούσια την ευαίσθητη ισορροπία του εντερικού μικροβιόκοσμου, επισπεύδοντας έναν καταρράκτη γαστρεντερικών διαταραχών.

Ο μηχανισμός που διέπει τη διάρροια που σχετίζεται με τα αντιβιοτικά εξαρτάται από την αδιάκριτη δράση των αντιβιοτικών, τα οποία όχι μόνο στοχεύουν τα παθογόνα βακτήρια, αλλά επίσης αποδεκατίζουν τα ωφέλιμα μικρόβια που κατοικούν στο

γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτή η διαταραχή της φυσικής μικροχλωρίδας του εντέρου, που χαρακτηρίζεται από αξιοσημείωτη μείωση του πληθυσμού των αυτόχθονων μικροοργανισμών, ανοίγει το δρόμο για τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ευκαιριακών παθογόνων μικροοργανισμών, προκαλώντας έτσι γαστρεντερικές διαταραχές στον ξενιστή.

Οι επιπτώσεις αυτής της δυσβίωσης εκτείνονται πέρα από την απλή γαστρεντερική δυσφορία, περιλαμβάνοντας ένα φάσμα δυσμενών επιπτώσεων που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία και την ευημερία του ξενιστή. Η επιστημονική βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων των μελετών των Maziade και συν. (2013), Issa και συν. (2014) και Yadav και συν. (2017), αναδεικνύει τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να εκδηλωθεί η διαταραχή των συμβιωτικών βακτηρίων του εντέρου, από τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος έως τις μεταβολικές διαταραχές.

Σε αυτό το παράδειγμα της γαστρεντερικής αναταραχής που προκαλείται από τα αντιβιοτικά, τα προβιοτικά εμφανίζονται προσφέροντας μια θεραπευτική οδό για τον μετριασμό των επιβλαβών επιπτώσεων της διάρροιας που σχετίζεται με τα αντιβιοτικά. Τα προβιοτικά, που αποτελούνται από ωφέλιμους μικροοργανισμούς όπως οι γαλακτοβάκιλλοι και τα *bifidobacteria*, ασκούν πολύπλευρη επίδραση στην υγεία του εντέρου. Με την αναπλήρωση του εξαντλημένου μικροβιόκοσμου, τα προβιοτικά διευκολύνουν την αποκατάσταση του μικροβιώματος του εντέρου, αποκαθιστούν την ακεραιότητα του βλεννογόνου και μετριάζουν τη φλεγμονή, βελτιώνοντας έτσι τα συμπτώματα της διάρροιας που σχετίζεται με αντιβιοτικά. Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών από την άποψη αυτή υπογραμμίζεται από πρόσφατα ερευνητικά ευρήματα, όπως διευκρινίζεται από τους Bantayehu και συν. (2022), τα οποία καταδεικνύουν τη βαθιά επίδραση της συστηματικής προβιοτικής θεραπείας στην ανακούφιση των γαστρεντερικών διαταραχών που σχετίζονται με αντιβιοτικά.

- Λοιμώδης διάρροια

Ο ροταϊός, ένα εξαιρετικά μεταδοτικό παθογόνο που είναι γνωστό ότι προκαλεί σοβαρή διάρροια, αποτελεί απειλή για τους ευάλωτους πληθυσμούς παιδιών παγκοσμίως. Αυτά τα βακτήρια μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία των προσβεβλημένων βρεφών, προωθώντας εξουθενωτικά συμπτώματα όπως σοβαρή διάρροια, εμετό, πυρετό και αφυδάτωση. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η λοίμωξη από

ροταϊό μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, γεγονός που δείχνει την επείγουσα ανάγκη για στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας.

Σημαντική για την παθογένεια της νόσου από ροταϊό είναι η σύνδεσή της με το λεπτό έντερο, μια σημαντική περιοχή όπου λαμβάνουν χώρα σημαντικές διεργασίες όπως η απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και η ανοσολογική επιτήρηση. Σε αυτό το εντερικό περιβάλλον, οι ροταϊοί εκμεταλλεύονται τα ευάλωτα επιθηλιακά κύτταρα για να ξεκινήσουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις και να διαταράξουν την ευαίσθητη ισορροπία του εντερικού οικοσυστήματος (Salminen et al. 1998). Αλλά σε αυτό το πεδίο μάχης, ο οργανισμός μας διαθέτει μια ισχυρή γραμμή άμυνας με τη μορφή ωφέλιμων μικροοργανισμών που ονομάζονται προβιοτικά.

Νέα έρευνα δείχνει την ικανότητα των προβιοτικών να καταπολεμούν τη λοίμωξη από ροταϊό στα παιδιά. Όταν προστίθενται στο βρεφικό γάλα, τα συγκεκριμένα βακτήρια μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη μολυσματική διαδικασία και να παρέχουν προληπτικά και θεραπευτικά οφέλη. Μεταξύ των προβιοτικών που ξεχωρίζουν από αυτή την ιδιότητα είναι τα *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei* Shirota, και *B. animalis* Bb12, με πιο αποτελεσματικά τα *L. rhamnosus* GG και *B. animalis* Bb12 (Szajewska & Mrukowicz, 2001; Isolauri et al., 2002; Shad, 2007).

Οι μηχανισμοί που διέπουν την προστατευτική αποτελεσματικότητα αυτών των προβιοτικών έναντι της λοίμωξης από ροταϊό είναι πολύπλευροι και πολύπλοκοι. Πρώτον, αυτά τα προβιοτικά ασκούν προστατευτική δράση εμποδίζοντας ανταγωνιστικά την προσκόλληση των σωματιδίων του ροταϊού στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή, εμποδίζοντας έτσι την είσοδο και τον πολλαπλασιασμό. Επιπλέον, τροποποιούν την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, αυξάνοντας την παραγωγή αντιικών κυτταροκινών και ενισχύοντας τη δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος για την καταπολέμηση των ιικών εισβολέων. Επιπλέον, αυτά τα προβιοτικά εκκρίνουν αντιβακτηριακές ενώσεις, οργανικά οξέα, που αναστέλλουν άμεσα την ανάπτυξη του ροταϊού, καταστέλλοντας έτσι την παθογένεια και μειώνοντας τη σοβαρότητα της νόσου (Kechagia et al., 2012).

Εκμεταλλεζόμενοι λοιπόν τη σχέση μεταξύ προβιοτικών και ξενιστή και έμφυτης ανοσίας, οι κλινικοί γιατροί μπορούν να αναπτύξουν ισχυρή ανοσία κατά της λοίμωξης από ροταϊό στα βρέφη. Η αποτελεσματική εφαρμογή της συμπληρωματικής χορήγησης

προβιοτικών στα σχήματα διατροφής των βρεφών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα της ασθένειας και της νόσου που σχετίζονται με τον ροταϊό. Επιπλέον, η κατάλληλη χρήση προβιοτικών αποτελεί μια ασφαλή και οικονομικά αποδοτική στρατηγική για την προαγωγή της υγείας και της ευημερίας των βρεφών και υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο των προβιοτικών στην παιδιατρική υγειονομική περίθαλψη.

- Δυσανεξία στη λακτόζη

Η δυσανεξία στη λακτόζη, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την αδυναμία του οργανισμού να μεταβολίσει αποτελεσματικά τη λακτόζη λόγω ανεπάρκειας του ενζύμου β-γαλακτοσιδάση, αποτελεί μια πολύπλευρη αλληλεπίδραση γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η ανεπάρκεια αυτή διαταράσσει την ενζυμική διαδικασία που είναι απαραίτητη για τη διάσπαση της λακτόζης, του κύριου σακχάρου που βρίσκεται στο γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, στους μονοσακχαρίτες που την αποτελούν, τη γλυκόζη και τη γαλακτόζη. Κατά συνέπεια, η άπεπτη λακτόζη διασχίζει τον γαστρεντερικό σωλήνα, φτάνοντας στο παχύ έντερο όπου συναντά βακτηριακά ένζυμα που τη ζυμώνουν, οδηγώντας στα δυσάρεστα συμπτώματα της οσμωτικής διάρροιας.

Η αιτιολογία της ανεπάρκειας της β-γαλακτοσιδάσης συχνά περιλαμβάνει επίκτητες και αναστρέψιμες αιτίες, διευκρινίζοντας τη δυναμική φύση αυτής της κατάστασης. Η ακτινοθεραπεία της πυέλου, μια θεραπευτική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση διαφόρων κακοηθειών, μπορεί να προκαλέσει ακούσια βλάβη στις ευαίσθητες βλεννογόνες μεμβράνες που επενδύουν τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η βλάβη αυτή παρεμποδίζει την παραγωγή και τη λειτουργία της β-γαλακτοσιδάσης, επιδεινώνοντας έτσι τα συμπτώματα δυσανεξίας στη λακτόζη. Ομοίως, λοιμώξεις όπως αυτές που προκαλούνται από τον ροταϊό, διαβόητες για τις επιβλαβείς επιπτώσεις τους στην υγεία του γαστρεντερικού συστήματος, μπορούν να επιταχύνουν μια σειρά γεγονότων με αποκορύφωμα την εξασθένιση των κυττάρων που παράγουν λακτάση (ένζυμο υπεύθυνο για την προαναφερόμενη διάσπαση) εντός του εντερικού βλεννογόνου. Το προκύπτον σύνδρομο του λεπτού εντέρου θέτει περαιτέρω σε κίνδυνο την πέψη της λακτόζης και επιδεινώνει τις κλινικές εκδηλώσεις της δυσανεξίας στη λακτόζη.

Υπό την πίεση αυτών των προκλήσεων, τα άτομα που πάσχουν από δυσανεξία στη λακτόζη συνήθως συμβουλευόμαστε να απέχουν από την κατανάλωση γάλακτος και των

παραγώγων του για να αποφύγουν τα οδυνηρά επακόλουθα της διάρροιας, της κοιλιακής δυσφορίας και του φουσκώματος. Ωστόσο, εν μέσω αυτού του διαιτητικού περιορισμού, αναδύεται μια εναλλακτική με τη μορφή παραδοσιακών σκευασμάτων γιαουρτιού. Αυτά τα σκευάσματα, που διαθέτουν στελέχη *Streptococcus thermophilus* και *Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus*, αντιπροσωπεύουν ένα παράδοξο στη σφαίρα της διαχείρισης της δυσανεξίας στη λακτόζη. Ενώ είναι παράγωγα γαλακτοκομικών προϊόντων, φιλοξενούν προβιοτικά-ευεργετικά βακτήρια γνωστά για την ικανότητά τους να παρέχουν πλεονεκτήματα για την υγεία του ξενιστή.

Η αποτελεσματικότητα αυτών των προβιοτικών στη βελτίωση των συμπτωμάτων δυσανεξίας στη λακτόζη μπορεί να αποδοθεί, εν μέρει, στην αυξημένη δραστηριότητα της β-γαλακτοσιδάσης. Αυτοί οι μικροοργανισμοί παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ικανότητα να υδρολύουν τη λακτόζη, διευκολύνοντας έτσι την πέψη της και ανακουφίζοντας τις γαστρεντερικές ενοχλήσεις που βιώνουν τα άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη. Κατά συνέπεια, η συμπερίληψη γιαουρτιού πλούσιου σε προβιοτικά στη διαιτητική αγωγή των ατόμων με δυσανεξία στη λακτόζη υπόσχεται μια ρεαλιστική στρατηγική για τη διαχείριση των συμπτωμάτων.

Επιπλέον, τα αναδύμενα στοιχεία υπογραμμίζουν τη σημασία της συμπληρωματικής χορήγησης προβιοτικών ως βιώσιμης συμπληρωματικής θεραπείας στη διαχείριση της δυσανεξίας στη λακτόζη. Κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν από τους de Vrese και συν. (2001) και Levri και συν. (2005) έχουν καταδείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όπου οι ασθενείς παρουσίασαν αξιοσημείωτη βελτίωση της συμπτωματολογίας μετά την παρέμβαση με προβιοτικά. Τα ευρήματα αυτά όχι μόνο τονίζουν το θεραπευτικό δυναμικό των προβιοτικών αλλά υπογραμμίζουν επίσης την επιτακτική ανάγκη για τους επαγγελματίες υγείας να εξετάσουν τη χορήγηση προβιοτικών ως αξιόπιστη εναλλακτική λύση στο οπλοστάσιο κατά της δυσανεξίας στη λακτόζη.

Περαιτέρω έρευνες

Το πεδίο χρήσης των προβιοτικών που είναι το πιο καλά τεκμηριωμένο είναι αυτό που αφορά στην γαστρεντερική οδό. Παρά τις πολυάριθμες χρήσεις των προβιοτικών, μερικές από τις οποίες αναφέρθηκαν προηγουμένως, είναι απαραίτητη η επιπλέον μελέτη πάνω στα πεδία εφαρμογής τους, καθώς ακόμη γίνονται μελέτες για ανακάλυψη νέων μηχανισμών που παίρνουν μέρος η που προκαλούν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Το μικροβίωμα του εντέρου του ανθρώπου αποτελείται από μικροοργανισμούς που υπάρχουν φυσιολογικά στη περιοχή, εμπλουτίζεται από την γέννηση του, και διαμορφώνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων της ζωής του, συγκεκριμένα περίπου μέχρι τα πρώτα 3-5 χρόνια για να μείνει, υπό φυσιολογικές συνθήκες, σταθερό για κάθε άτομο μετά την ενηλικίωση.
- Το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της γενικής υγείας και ευεξίας. Η μεγάλη ποικιλία των μικροοργανισμών που αποικίζουν την γαστρεντερική οδό υποστηρίζουν μια σειρά από ζωτικές διαδικασίες όπως ο έλεγχος του ανοσοποιητικού συστήματος, η πέψη, ακόμη και η ψυχική υγεία.
- Το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεαστεί είτε από ενδογενείς παράγοντες όπως η μεταβολή του pH ή της οξειδοαναγωγικής δράσης των ηλεκτρονίων, είτε από εξωγενείς παράγοντες όπως η διατροφή ή τα φάρμακα.
- Η δυσβίωση ή η πρόκληση κάποιου είδους μεταβολής/ανισορροπίας στην μικροχλωρίδα μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από προβλήματα υγείας, από μεταβολικές ασθένειες και γαστρεντερικές διαταραχές έως συστηματικές φλεγμονές και ψυχικές νόσους.
- Στην αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων, σημαντικό ρόλο έχει η ρύθμιση της εντερική μικροχλωρίδας. Το ρόλο αυτό μπορούν να τον «αναλάβουν» τα προβιοτικά, συμβάλλοντας έτσι στην βελτίωση της υγείας του ξενιστή.
- Τα προβιοτικά δρουν με διάφορους μηχανισμούς, που συμπεριλαμβάνουν παραγωγή οργανικών οξέων (οξικό και γαλακτικό οξύ), αλληλεπίδραση με το εντερικό μικροβίωμα, ενίσχυση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, αλληλεπίδραση προβιοτικού-ξενιστή, παραγωγή ενζύμων κ.ά.
- Οι χρήσεις τους καλύπτουν ένα σημαντικό εύρος αντικειμένων, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για προφυλακτικούς όσο και για θεραπευτικούς σκοπούς. Έτσι, ορισμένες εφαρμογές τους ως προφυλακτικά μέσα είναι η πρόληψη από μετεγχειρητικές λοιμώξεις, η παρέμβαση στην καρκινογένεση, η αντιμετώπιση οξείας παγκρεατίτιδας, ενώ άλλες ως θεραπευτικά μέσα είναι η αντιμετώπιση αυτοάνοσων και φλεγμονωδών διαταραχών, η συμμετοχή στη

ρύθμιση της υπέρτασης, η αντιμετώπιση της ημικρανίας και η θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 και 2. Το πεδίο που είναι πιο καλά τεκμηριωμένο είναι αυτό που αφορά στην γαστρεντερική οδό.

- Θα πρέπει να αρχίσει να εξασθενεί η πεποίθηση που επικρατεί σε ένα ικανό ποσοστό ανθρώπων, πως τα προβιοτικά δεν αποφέρουν ρεαλιστικά θετικά αντίκτυπα στην υγεία και παράλληλα να αναγνωριστεί η αναγκαιότητα χρήσης τους ως ένα εργαλείο ρύθμισης της ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας και κατά συνέπεια στην σφαιρική βελτίωση της υγείας του ξενιστή.
- Είναι πλέον κατανοητή και αποδεδειγμένη η θετική επίδραση των προβιοτικών στον ανθρώπινο οργανισμό σε πολλούς τομείς της υγείας και είναι απαραίτητη η επιπλέον μελέτη πάνω στα πεδία εφαρμογής τους, καθώς ακόμη γίνονται μελέτες για ανακάλυψη νέων μηχανισμών που παίρνουν μέρος η που προκαλούν.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, 6(237), 237ra65-237ra65.
- Ahmad, A., & Khalid, S. (2018). Therapeutic aspects of probiotics and prebiotics. In *Diet, microbiome and health* (pp. 53-91). Academic Press.
- Aoudia, N., Rieu, A., Briandet, R., Deschamps, J., Chluba, J., Jego, G., ... & Guzzo, J. (2016). Biofilms of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus fermentum*: Effect on stress responses, antagonistic effects on pathogen growth and immunomodulatory properties. *Food Microbiology*, 53, 51-59.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., ... & Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*, 473(7346), 174-180.
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., ... & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences*, 101(44), 15718-15723.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., ... & Wang, J. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*, 17(5), 690-703.
- Bali, V., Panesar, P. S., Bera, M. B., & Kennedy, J. F. (2016). Bacteriocins: recent trends and potential applications. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(5), 817-834.
- Banerjee, D., Jain, T., Bose, S., & Bhosale, V. (2018). Importance of probiotics in human health. *Functional Food and Human Health*, 539-554.
- Barandouzi, Z. A., Lee, J., del Carmen Rosas, M., Chen, J., Henderson, W. A., Starkweather, A. R., & Cong, X. S. (2022). Associations of neurotransmitters and the gut microbiome with emotional distress in mixed type of irritable bowel syndrome. *Scientific Reports*, 12(1), 1648.
- Baumgart, D. C., & Carding, S. R. (2007). Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet*, 369(9573), 1627-1640.

- Belizário, J. E., & Faintuch, J. (2018). Microbiome and gut dysbiosis. In *Metabolic interaction in infection* (pp. 459-476). Cham: Springer International Publishing.
- Bezirtzoglou, E., Tsiotsias, A., & Welling, G. W. (2011). Microbiota profile in feces of breast-and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, *17*(6), 478-482.
- Blaser, M. J. (2016). Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*, *352*(6285), 544-545.
- Blumberg, R., & Powrie, F. (2012). Microbiota, disease, and back to health: a metastable journey. *Science translational medicine*, *4*(137), 137rv7-137rv7.
- Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., ... & Blaser, M. J. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science translational medicine*, *8*(343), 343ra82-343ra82.
- Bourriaud, C., Akoka, S., Goupry, S., Robins, R., Cherbut, C., & Michel, C. (2002). Butyrate production from lactate by human colonic microflora. *Reproduction Nutrition Development*, *42*(1), S55-S55.
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., ... & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(38), 16050-16055.
- Canfora, E. E., Jocken, J. W., & Blaak, E. E. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, *11*(10), 577-591.
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, *57*(6), 1470-1481.
- Cantarel, B. L., Lombard, V., & Henrissat, B. (2012). Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PloS one*, *7*(6), e28742.

- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26191.
- Carlson, J. L., Erickson, J. M., Lloyd, B. B., & Slavin, J. L. (2018). Health effects and sources of prebiotic dietary fiber. *Current developments in nutrition*, 2(3), nzy005.
- Caso, J. R., Hurtado, O., Pereira, M. P., Garcia-Bueno, B., Menchén, L., Alou, L., ... & Leza, J. C. (2009). Colonic bacterial translocation as a possible factor in stress-worsening experimental stroke outcome. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(4), R979-R985.
- Cerf-Bensussan, N., & Gaboriau-Routhiau, V. (2010). The immune system and the gut microbiota: friends or foes?. *Nature Reviews Immunology*, 10(10), 735-744.
- Cheng, J., Ringel-Kulka, T., Heikamp-de Jong, I., Ringel, Y., Carroll, I., De Vos, W. M., ... & Satokari, R. (2016). Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *The ISME journal*, 10(4), 1002-1014.. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, et al. Structure and function of the healthy preadolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome* 2015;3:36
- Chibbar, R., & Dieleman, L. A. (2019). The gut microbiota in celiac disease and probiotics. *Nutrients*, 11(10), 2375.
- Childs, C. E., Røytiö, H., Alhoniemi, E., Fekete, A. A., Forssten, S. D., Hudjec, N., ... & Gibson, G. R. (2014). Xylo-oligosaccharides alone or in synbiotic combination with *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* induce bifidogenesis and modulate markers of immune function in healthy adults: a double-blind, placebo-controlled, randomised, factorial cross-over study. *British Journal of Nutrition*, 111(11), 1945-1956.
- Chiu, L., Bazin, T., Truchetet, M. E., Schaeffer, T., Delhaes, L., & Pradeu, T. (2017). Protective microbiota: from localized to long-reaching co-immunity. *Frontiers in immunology*, 8, 1678.

- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O’connor, E. M., Cusack, S., ... & O’toole, P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-184.
- Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2014). Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular endocrinology*, 28(8), 1221-1238.
- Clarke, T. B., Davis, K. M., Lysenko, E. S., Zhou, A. Y., Yu, Y., & Weiser, J. N. (2010). Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nature medicine*, 16(2), 228-231.
- Clayton, T. A., Baker, D., Lindon, J. C., Everett, J. R., & Nicholson, J. K. (2009). Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(34), 14728-14733.
- Coelho, G. D. P., Ayres, L. F. A., Barreto, D. S., Henriques, B. D., Prado, M. R. M. C., & Passos, C. M. D. (2021). Acquisition of microbiota according to the type of birth: An integrative review. *Revista latino-americana de enfermagem*, 29.
- Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 894-899.
- Collins, S. L., McMillan, A., Seney, S., van der Veer, C., Kort, R., Sumarah, M. W., & Reid, G. (2018). Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a lactobacillus-dominated vaginal microbiota. *Applied and environmental microbiology*, 84(5), e02200-17.
- Costabile, A., Buttarazzi, I., Kolida, S., Quercia, S., Baldini, J., Swann, J. R., ... & Gibson, G. R. (2017). An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PloS one*, 12(12), e0187964.
- Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., ... & Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive

Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421.

- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563.
- De Palma, G., Nadal, I., Medina, M., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M., & Sanz, Y. (2010). Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC microbiology*, 10(1), 1-7.
- de Souza, M. D. S. S., Barbalho, S. M., de Alvares Goulart, R., & de Carvalho, A. D. C. A. (2015). The current and future role of drugs and probiotics in the management of inflammatory bowel disease. *Journal of Biosciences and Medicines*, 3(08), 76.
- De Theije, C. G., Wopereis, H., Ramadan, M., van Eijndthoven, T., Lambert, J., Knol, J., ... & Oozeer, R. (2014). Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 37, 197-206.
- de Vrese, M., Stegelmann, A., Richter, B., Fenselau, S., Laue, C., & Schrezenmeir, J. (2001). Probiotics—compensation for lactase insufficiency. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 421s-429s.
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M. L., & Relman, D. A. (2008). The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS biology*, 6(11), e280.
- Devkota, S., Wang, Y., Musch, M. W., Leone, V., Fehlner-Peach, H., Nadimpalli, A., ... & Chang, E. B. (2012). Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10^{-/-}* mice. *Nature*, 487(7405), 104-108.
- Dickson, R. P., & Huffnagle, G. B. (2015). The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS pathogens*, 11(7), e1004923.
- Ding, H. T., Taur, Y., & Walkup, J. T. (2017). Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *Journal of autism and developmental disorders*, 47, 480-489.

- Ding, T., & Schloss, P. D. (2014). Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*, 509(7500), 357-360.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971- 11975.
- Dong, Q., Brulc, J. M., Iovieno, A., Bates, B., Garoutte, A., Miller, D., ... & Shestopalov, V. I. (2011). Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(8), 5408-5413.
- Evenepoel, P., Meijers, B. K., Bammens, B. R., & Verbeke, K. (2009). Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney International*, 76, S12-S19.
- Falagas, M. E., Betsi, G. I., & Athanasiou, S. (2007). Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clinical microbiology and infection*, 13(7), 657-664.
- Falony, G., Lazidou, K., Verschaeren, A., Weckx, S., Maes, D., & De Vuyst, L. (2009). In vitro kinetic analysis of fermentation of prebiotic inulin-type fructans by Bifidobacterium species reveals four different phenotypes. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(2), 454-461.
- Flint, H. J., Duncan, S. H., Scott, K. P., & Louis, P. (2015). Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(1), 13-22.
- Frank, D. N., St. Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the national academy of sciences*, 104(34), 13780-13785.
- Fukiya, S., Arata, M., Kawashima, H., Yoshida, D., Kaneko, M., Minamida, K., ... & Yokota, A. (2009). Conversion of cholic acid and chenodeoxycholic acid into their 7-oxo derivatives by Bacteroides intestinalis AM-1 isolated from human feces. *FEMS microbiology letters*, 293(2), 263-270.
- Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of applied bacteriology*, 66(5), 365-378.

- Fuller, R. (1999). Probiotics for farm animals. *Probiotics: a critical review.*, 15-22.
- Fuller, R. (Ed.). (2012). *Probiotics 2: applications and practical aspects.* Springer Science & Business Media.
- Ge, X., Ding, C., Zhao, W., Xu, L., Tian, H., Gong, J., ... & Li, N. (2017). Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *Journal of translational medicine*, 15(1), 1-9.
- Gentile, C. L., & Weir, T. L. (2018). The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*, 362(6416), 776-780.
- Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L. A., Vázquez-Baeza, Y., Van Treuren, W., Ren, B., ... & Xavier, R. J. (2014). The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell host & microbe*, 15(3), 382-392.
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 125(6), 1401-1412.
- Goktepe, I., Juneja, V. K., & Ahmedna, M. (Eds.). (2005). *Probiotics in food safety and human health.* CRC Press.
- Gorvitovskaia, A., Holmes, S. P., & Huse, S. M. (2016). Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome*, 4, 1-12.
- Gosalbes, M. J., Durban, A., Pignatelli, M., Abellan, J. J., Jimenez-Hernandez, N., Perez-Cobas, A. E., ... & Moya, A. (2011). Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota. *PloS one*, 6(3), e17447.
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2012). The human microbiome: our second genome. *Annual review of genomics and human genetics*, 13, 151-170.
- Groer, M. W., Luciano, A. A., Dishaw, L. J., Ashmeade, T. L., Miller, E., & Gilbert, J. A. (2014). Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome*, 2(1), 1-8.
- Gross, L. (2007). Microbes colonize a baby's gut with distinction. *PLoS Biology*, 5(7), e191.
- Guandalini, S., Pensabene, L., Zikri, M. A., Dias, J. A., Casali, L. G., Hoekstra, H., ... & Weizman, Z. (2000). Lactobacillus GG administered in oral rehydration

solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 30(1), 54-60.

- Guarner, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *The lancet*, 361(9356), 512-519.
- Hansen, J., Gulati, A., & Sartor, R. B. (2010). The role of mucosal immunity and host genetics in defining intestinal commensal bacteria. *Current opinion in gastroenterology*, 26(6), 564.
- Hansen, L. B., Roager, H. M., Søndertoft, N. B., Gøbel, R. J., Kristensen, M., Vallès-Colomer, M., ... & Pedersen, O. (2018). A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nature communications*, 9(1), 4630.
- Harper, A., Naghibi, M. M., & Garcha, D. (2018). The role of bacteria, probiotics and diet in irritable bowel syndrome. *Foods*, 7(2), 13.
- Hegarty, J. W., Guinane, C. M., Ross, R. P., Hill, C., & Cotter, P. D. (2016). Bacteriocin production: a relatively unharnessed probiotic trait?. *F1000Research*, 5.
- Hehemann, J. H., Correc, G., Barbeyron, T., Helbert, W., Czjzek, M., & Michel, G. (2010). Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*, 464(7290), 908-912.
- Hildebrandt, M. A., Hoffmann, C., Sherrill-Mix, S. A., Keilbaugh, S. A., Hamady, M., Chen, Y. Y., ... & Wu, G. D. (2009). High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 137(5), 1716-1724.
- Hooper, L. V., & Gordon, J. I. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 292(5519), 1115-1118.
- Hooper, L. V., Wong, M. H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P. G., & Gordon, J. I. (2001). Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, 291(5505), 881-884.
- Hornef, M. (2015). Pathogens, commensal symbionts, and pathobionts: discovery and functional effects on the host. *ILAR journal*, 56(2), 159-162.
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., ... & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135.

- Houghteling, P. D., & Walker, W. A. (2015). Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health?. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 60(3), 294.
- Houlden, A., Goldrick, M., Brough, D., Vizi, E. S., Lénárt, N., Martinecz, B., ... & Denes, A. (2016). Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain, behavior, and immunity*, 57, 10-20.
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... & Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463.
- Huurre, A., Kalliomäki, M., Rautava, S., Rinne, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2008). Mode of delivery—effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*, 93(4), 236-240.
- Isaac, S., Scher, J. U., Djukovic, A., Jiménez, N., Littman, D. R., Abramson, S. B., ... & Ubeda, C. (2016). Short-and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 128-136.
- Isolauri, E., Kirjavainen, P. V., & Salminen, S. (2002). Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation?. *Gut*, 50(suppl 3), iii54-iii59.
- Isolauri, E., Rautanen, T., Juntunen, M., Sillanauke, P., & Koivula, T. (1991). A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics*, 88(1), 90-97.
- Issa, I., & Moucari, R. (2014). Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict?. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(47), 17788.
- Jakobsson, H. E., Jernberg, C., Andersson, A. F., Sjölund-Karlsson, M., Jansson, J. K., & Engstrand, L. (2010). Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS one*, 5(3), e9836.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787.

- Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *The ISME journal*, 1(1), 56-66.
- Johansson, M. E., Larsson, J. M. H., & Hansson, G. C. (2011). The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host–microbial interactions. *Proceedings of the national academy of sciences*, 108(supplement_1), 4659-4665.
- Karstens, A. J., Tussing-Humphreys, L., Zhan, L., Rajendran, N., Cohen, J., Dion, C., ... & Lamar, M. (2019). Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(2), 361-368.
- Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E. M. (2013). Health benefits of probiotics: a review. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
- Kim, N., Yun, M., Oh, Y. J., & Choi, H. J. (2018). Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *Journal of microbiology*, 56(3), 172-182.
- Kim, Y. S., & Ho, S. B. (2010). Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Current gastroenterology reports*, 12, 319-330.
- Klaenhammer, T. R., Kleerebezem, M., Kopp, M. V., & Rescigno, M. (2012). The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 12(10), 728-734.
- Klingensmith, N. J., & Coopersmith, C. M. (2016). The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Critical care clinics*, 32(2), 203-212.
- Kochar, B., Orkaby, A. R., Ananthakrishnan, A. N., & Ritchie, C. S. (2021). Frailty in inflammatory bowel diseases: an emerging concept. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 14, 17562848211025474.
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., ... & Ley, R. E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing

infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4578-4585.

- Kong, L. C., Tap, J., Aron-Wisnewsky, J., Pelloux, V., Basdevant, A., Bouillot, J. L., ... & Clement, K. (2013). Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *The American journal of clinical nutrition*, 98(1), 16-24.
- Koppel, N., Maini Rekdal, V., & Balskus, E. P. (2017). Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*, 356(6344), eaag2770.
- Kopp-Hoolihan, L. (2001). Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(2), 229-241.
- Koren, O., Knights, D., Gonzalez, A., Waldron, L., Segata, N., Knight, R., ... & Ley, R. E. (2013). A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS computational biology*, 9(1), e1002863.
- Kotz, C. M., Furne, J. K., Savaiano, D. A., & Levitt, M. D. (1994). Factors affecting the ability of a high β -galactosidase yogurt to enhance lactose absorption. *Journal of dairy science*, 77(12), 3538-3544.
- Kumar, M., Kumar, A., Nagpal, R., Mohania, D., Behare, P., Verma, V., ... & Yadav, H. (2010). Cancer-preventing attributes of probiotics: an update. *International journal of food sciences and nutrition*, 61(5), 473-496.
- Langdon, A., Crook, N., & Dantas, G. (2016). The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome medicine*, 8(1), 1-16.
- Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., ... & Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*, 5(2), e9085.
- Lederberg, J., & McCray, A. T. (2001). Ome SweetOmics--A genealogical treasury of words. *The scientist*, 15(7), 8-8.
- Lee, Y. K., Lim, C. Y., Teng, W. L., Ouwehand, A. C., Tuomola, E. M., & Salminen, S. (2000). Quantitative approach in the study of adhesion of lactic

acid bacteria to intestinal cells and their competition with enterobacteria. *Applied and environmental microbiology*, 66(9), 3692-3697.

- Lee, Y. M., Kim, K. S., Jacobs Jr, D. R., & Lee, D. H. (2017). Persistent organic pollutants in adipose tissue should be considered in obesity research. *Obesity Reviews*, 18(2), 129-139.
- Levri, K. M., Ketvertis, K., Deramo, M., Merenstein, J. H., & D'Amico, F. (2005). Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review.(APPLIED EVIDENCE: New research findings that are changing clinical practice. *Journal of Family Practice*, 54(7), 613-621.
- Lewis, B. B., Buffie, C. G., Carter, R. A., Leiner, I., Toussaint, N. C., Miller, L. C., ... & Pamer, E. G. (2015). Loss of microbiota-mediated colonization resistance to *Clostridium difficile* infection with oral vancomycin compared with metronidazole. *The Journal of infectious diseases*, 212(10), 1656-1665.
- Li, J. V. (2011). Ashra fi an H. Bueter M, et al. *Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. Gut*, 60, 1214-1223.
- Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., ... & Wang, J. (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature biotechnology*, 32(8), 834-841.
- Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748.
- Lister, J. B. (1878). *On the lactic fermentation and its bearings on pathology*. JE Adlard.
- Liu, X. (2016). Focus: Microbiome: Microbiome. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(3), 275.
- Luo, Y., Zeng, B., Zeng, L. I., Du, X., Li, B., Huo, R., ... & Xie, P. (2018). Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus. *Translational psychiatry*, 8(1), 187.
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369-2379.
- Lyte, M., Li, W., Opitz, N., Gaykema, R. P., & Goehler, L. E. (2006). Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the

agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiology & behavior*, 89(3), 350-357.

- Macfarlane, S., & Macfarlane, G. T. (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society*, 62(1), 67-72.
- Mack, D. R., Michail, S., Wei, S., McDougall, L., & Hollingsworth, M. A. (1999). Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 276(4), G941-G950.
- Macpherson, A. J., & Uhr, T. (2004). Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*, 303(5664), 1662-1665.
- Maes, M., Kubera, M., Leunis, J. C., & Berk, M. (2012). Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *Journal of affective disorders*, 141(1), 55-62.
- Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., ... & Dore, J. (2005). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*.
- Markle, J. G., Frank, D. N., Mortin-Toth, S., Robertson, C. E., Feazel, L. M., Rolle-Kampczyk, U., ... & Danska, J. S. (2013). Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*, 339(6123), 1084-1088.
- Maziade, P. J., Andriessen, J. A., Pereira, P., Currie, B., & Goldstein, E. J. C. (2013). Impact of adding prophylactic probiotics to a bundle of standard preventative measures for *Clostridium difficile* infections: enhanced and sustained decrease in the incidence and severity of infection at a community hospital. *Current medical research and opinion*, 29(10), 1341-1347.
- Mazmanian, S. K., Liu, C. H., Tzianabos, A. O., & Kasper, D. L. (2005). An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 122(1), 107-118.
- Metchnikoff, E. (1907). The prolongation of life. Optimistic studies [Ôâ€].

- Miyamoto, J., Igarashi, M., Watanabe, K., Karaki, S. I., Mukouyama, H., Kishino, S., ... & Kimura, I. (2019). Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids. *Nature communications*, 10(1), 4007.
- Mokoena, M. P. (2017). Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini-review. *Molecules*, 22(8), 1255.
- Montalto, M., D'onofrio, F., Gallo, A., Cazzato, A., & Gasbarrini, G. (2009). Intestinal microbiota and its functions. *Digestive and Liver Disease Supplements*, 3(2), 30-34.
- Mowat, A. M. (2021). Historical Perspective: Metchnikoff and the intestinal microbiome. *Journal of Leucocyte Biology*, 109(3), 513-517.
- M'Rabet, L., Vos, A. P., Boehm, G., & Garssen, J. (2008). Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. *The Journal of nutrition*, 138(9), 1782S-1790S.
- Mujagic, Z., De Vos, P., Boekschoten, M. V., Govers, C., Pieters, H. J. H., De Wit, N. J., ... & Troost, F. J. (2017). The effects of *Lactobacillus plantarum* on small intestinal barrier function and mucosal gene transcription; a randomized double-blind placebo controlled trial. *Scientific reports*, 7(1), 40128.
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 255-e119.
- Olivares, M., Neef, A., Castillejo, G., De Palma, G., Varea, V., Capilla, A., ... & Sanz, Y. (2015). The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*, 64(3), 406-417.
- Ouwehand, A. C., Tölkö, S., & Salminen, S. (2001). The effect of digestive enzymes on the adhesion of probiotic bacteria in vitro. *Journal of food science*, 66(6), 856-859.
- Ouwehand, A. C., Tuomola, E. M., Lee, Y. K., & Salminen, S. (2001). [13] Microbial interactions to intestinal mucosal models. In *Methods in enzymology* (Vol. 337, pp. 200-212). Academic Press.

- Ouwehand, A., Isolauri, E., & Salminen, S. (2002). The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *European journal of nutrition*, 41, i32-i37.
- Pant, A., Maiti, T. K., Mahajan, D., & Das, B. (2023). Human gut microbiota and drug metabolism. *Microbial Ecology*, 86(1), 97-111.
- Pessi, T. Y. M. E., Sütas, Y., Hurme, M., & Isolauri, E. (2000). Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clinical & Experimental Allergy*, 30(12), 1804-1808.
- Petrova, M. I., Macklaim, J. M., Wuyts, S., Verhoeven, T., Vanderleyden, J., Gloor, G. B., ... & Reid, G. (2018). Comparative genomic and phenotypic analysis of the vaginal probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1. *Frontiers in microbiology*, 9, 1278.
- Poesen, R., Meijers, B., & Evenepoel, P. (2013, May). The colon: an overlooked site for therapeutics in dialysis patients. In *Seminars in dialysis* (Vol. 26, No. 3, pp. 323-332).
- Przemska-Kosicka, A., Childs, C. E., Enani, S., Maidens, C., Dong, H., Dayel, I. B., ... & Yaqoob, P. (2016). Effect of a synbiotic on the response to seasonal influenza vaccination is strongly influenced by degree of immunosenescence. *Immunity & Ageing*, 13, 1-12.
- Qadir, A., Hashmi, M. Z., & Mahmood, A. (2017). Xenobiotics, types, and mode of action. *Xenobiotics in the Soil Environment: Monitoring, Toxicity and Management*, 1-7.
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., ... & Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55-60.
- Rafter, J. J. (1995). The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 30(6), 497-502.
- Ramakrishna, B. S. (2013). Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28, 9-17.
- Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., ... & Gordon, J. I. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341(6150), 1241214.

- Ríos-Covián, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., De Los Reyes-gavilán, C. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Frontiers in microbiology*, 7, 185.
- Rivière, A., Selak, M., Geirnaert, A., Van den Abbeele, P., & De Vuyst, L. (2018). Complementary mechanisms for degradation of inulin-type fructans and arabinoxylan oligosaccharides among bifidobacterial strains suggest bacterial cooperation. *Applied and environmental microbiology*, 84(9), e02893-17.
- Round, J. L., Lee, S. M., Li, J., Tran, G., Jabri, B., Chatila, T. A., & Mazmanian, S. K. (2011). The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*, 332(6032), 974-977.
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57, 1-24.
- Saavedra, J. M., Bauman, N. A., Perman, J. A., Yolken, R. H., & Oung, I. (1994). Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *The lancet*, 344(8929), 1046-1049.
- Sajedinejad, N., Paknejad, M., Houshmand, B., Sharafi, H., Jelodar, R., Shahbani Zahiri, H., & Noghabi, K. A. (2018). *Lactobacillus salivarius* NK02: a potent probiotic for clinical application in mouthwash. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10, 485-495.
- Salminen, S. J., Gueimonde, M., & Isolauri, E. (2005). Probiotics that modify disease risk. *The Journal of nutrition*, 135(5), 1294-1298.
- Salminen, S., Bouley, C., Boutron, M. C., Cummings, J. H., Franck, A., Gibson, G. R., ... & Rowland, I. (1998). Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British journal of nutrition*, 80(S1), S147-S171.
- Salonen, A., de Vos, W. M., & Palva, A. (2010). Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology*, 156(11), 3205-3215.
- Salzman, N. H., Underwood, M. A., & Bevins, C. L. (2007, April). Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. In *Seminars in immunology* (Vol. 19, No. 2, pp. 70-83). Academic Press.

- Samuel, B. S., Shaito, A., Motoike, T., Rey, F. E., Backhed, F., Manchester, J. K., ... & Gordon, J. I. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(43), 16767-16772.
- Sanders, M. E. (1999). Probiotics. *Food technology (Chicago)*, *53*(11), 67-77.
- Sanders, M. E., Benson, A., Lebeer, S., Merenstein, D. J., & Klaenhammer, T. R. (2018). Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current opinion in biotechnology*, *49*, 207-216.
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, *16*(10), 605-616.
- Sanna, S., van Zuydam, N. R., Mahajan, A., Kurilshikov, A., Vich Vila, A., Vösa, U., ... & McCarthy, M. I. (2019). Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nature genetics*, *51*(4), 600-605.
- Santos-Marcos, J. A., Rangel-Zuñiga, O. A., Jimenez-Lucena, R., Quintana-Navarro, G. M., Garcia-Carpintero, S., Malagon, M. M., ... & Camargo, A. (2018). Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas*, *116*, 43-53.
- Schell, M. A., Karmirantzou, M., Snel, B., Vilanova, D., Berger, B., Pessi, G., ... & Arigoni, F. (2002). The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(22), 14422-14427.
- Schrezenmeir, J., & de Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *The American journal of clinical nutrition*, *73*(2), 361s-364s.
- Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, *18*(1), 190-195.
- Segata, N., Haake, S. K., Mannon, P., Lemon, K. P., Waldron, L., Gevers, D., ... & Izard, J. (2012). Composition of the adult digestive tract bacterial

microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome biology*, 13, 1-18.

- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 164(3), 337-340.
- Shah, N. P. (2007). Functional cultures and health benefits. *International dairy journal*, 17(11), 1262-1277.
- Shanahan, F., Ghosh, T. S., & O'Toole, P. W. (2021). The healthy microbiome—what is the definition of a healthy gut microbiome?. *Gastroenterology*, 160(2), 483-494.
- Shen, X. J., Rawls, J. F., Randall, T. A., Burcall, L., Mpande, C., Jenkins, N., ... & Keku, T. O. (2010). Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut microbes*, 1(3), 138-147.
- Sherman, M. P., Zaghouani, H., & Niklas, V. (2015). Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatric research*, 77(1), 127-135.
- Sherwin, E., Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). A gut (microbiome) feeling about the brain. *Current opinion in gastroenterology*, 32(2), 96-102.
- Silva, D. R., Sardi, J. D. C. O., de Souza Pitanguí, N., Roque, S. M., da Silva, A. C. B., & Rosalen, P. L. (2020). Probiotics as an alternative antimicrobial therapy: Current reality and future directions. *Journal of Functional Foods*, 73, 104080.
- Singh, V., Roth, S., Llovera, G., Sadler, R., Garzetti, D., Stecher, B., ... & Liesz, A. (2016). Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *Journal of Neuroscience*, 36(28), 7428-7440.
- Singhi, S. C., & Baranwal, A. (2008). Probiotic use in the critically ill. *The Indian Journal of Pediatrics*, 75, 621-627.
- Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly-y, M., ... & Garrett, W. S. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341(6145), 569-573.
- Smolyansky, J. (2010). Probiotics: a historical perspective. In *Bioactive Foods in Promoting Health* (pp. 43-45). Academic Press.

- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., ... & Langella, P. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(43), 16731-16736.
- Sorbara, M. T., & Pamer, E. G. (2019). Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal immunology*, *12*(1), 1-9.
- Stadlbauer, V., Leber, B., Lemesch, S., Trajanoski, S., Bashir, M., Horvath, A., ... & Sourij, H. (2015). Lactobacillus casei Shirota supplementation does not restore gut microbiota composition and gut barrier in metabolic syndrome: A randomized pilot study. *PloS one*, *10*(10), e0141399.
- Szajewska, H., & Mrukowicz, J. Z. (2001). Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *33*, S17-S25.
- Tegegne, B. A., & Kebede, B. (2022). Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. *Heliyon*.
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., ... & Mayer, E. A. (2013). Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, *144*(7), 1394-1401.
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A. M., Diakogiannaki, E., ... & Gribble, F. M. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, *61*(2), 364-371.
- Toma, M. M., & Pokrotnieks, J. (2006). Probiotics as functional food: microbiological and medical aspects. *Acta Universitatis Latviensis*, *710*, 117-129.
- Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & behavior*, *138*, 179-187.

- Tong, X., Xu, J., Lian, F., Yu, X., Zhao, Y., Xu, L., ... & Zhao, L. (2018). Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial. *MBio*, 9(3), 10-1128.
- Turnbaugh, P. J., & Gordon, J. I. (2009). The core gut microbiome, energy balance and obesity. *The Journal of physiology*, 587(17), 4153-4158.
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., ... & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *nature*, 457(7228), 480-484.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449(7164), 804-810.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 444(7122), 1027-1031.
- Underwood, M. A. (2019). Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery*, 54(3), 405-412.
- Valeri, F., & Endres, K. (2021). How biological sex of the host shapes its gut microbiota. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 61, 100912.
- van Baarlen, P., Wells, J. M., & Kleerebezem, M. (2013). Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends in immunology*, 34(5), 208-215.
- Velagapudi, V. R., Hezaveh, R., Reigstad, C. S., Gopalacharyulu, P., Yetukuri, L., Islam, S., ... & Bäckhed, F. (2010). The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice [S]. *Journal of lipid research*, 51(5), 1101-1112.
- Verstraelen, H., Vilchez-Vargas, R., Desimpel, F., Jauregui, R., Vankeirsbilck, N., Weyers, S., ... & Van De Wiele, T. (2016). Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*, 4, e1602.

- Vitetta, L., Saltzman, E. T., Thomsen, M., Nikov, T., & Hall, S. (2017). Adjuvant probiotics and the intestinal microbiome: enhancing vaccines and immunotherapy outcomes. *Vaccines*, 5(4), 50.
- Vrieze, A., Out, C., Fuentes, S., Jonker, L., Reuling, I., Kootte, R. S., ... & Nieuwdorp, M. (2014). Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *Journal of hepatology*, 60(4), 824-831.
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F., ... & Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4), 913-916.
- Walker, W. A., & Iyengar, R. S. (2015). Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatric research*, 77(1), 220-228.
- Wang, B., Hu, L., & Siahaan, T. J. (2016). *Drug delivery: principles and applications*. John Wiley & Sons.
- Wang, S., Charbonnier, L. M., Rivas, M. N., Georgiev, P., Li, N., Gerber, G., ... & Chatila, T. A. (2015). MyD88 adaptor-dependent microbial sensing by regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism. *Immunity*, 43(2), 289-303.
- WHO, F. (2001). Report on Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. *FAO Food and Nutrition Paper*.
- Windey, K., De Preter, V., & Verbeke, K. (2012). Relevance of protein fermentation to gut health. *Molecular nutrition & food research*, 56(1), 184-196.
- Xie, Y., Zhou, G., Xu, Y., He, B., Wang, Y., Ma, R., ... & Xiao, Z. (2019). Effects of diet based on IgG elimination combined with probiotics on migraine plus irritable bowel syndrome. *Pain Research and Management*, 2019.
- Yadav, A., Chandra, H., & Maurya, V. K. (2017). Probiotics: Recent advances and future prospects. *J. Plant Dev. Sci*, 9(11), 967-975.
- Yan, F., Liu, L., Dempsey, P. J., Tsai, Y. H., Raines, E. W., Wilson, C. L., ... & Polk, D. B. (2013). A *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived soluble protein, p40, stimulates ligand release from intestinal epithelial cells to transactivate

- epidermal growth factor receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 288(42), 30742-30751.
- Yatsunenkov, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... & Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *nature*, 486(7402), 222-227.
 - Yoshioka, H., Iseki, K. I., & Fujita, K. (1983). Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics*, 72(3), 317-321.
 - Yousuf, B., & Mishra, A. (2019). Exploring human bacterial diversity toward prevention of infectious disease and health promotion. In *Microbial Diversity in the Genomic Era* (pp. 519-533). Academic Press.
 - Yurkovetskiy, L., Burrows, M., Khan, A. A., Graham, L., Volchkov, P., Becker, L., ... & Chervonsky, A. V. (2013). Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*, 39(2), 400-412.
 - Zar, F. A., Bakkanagari, S. R., Moorthi, K. M. L. S. T., & Davis, M. B. (2007). A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clinical Infectious Diseases*, 45(3), 302-307.
 - Zaylaa, M., Alard, J., Kassaa, I. A., Peucelle, V., Boutillier, D., Desramaut, J., ... & Grangette, C. (2019). Autophagy: a novel mechanism involved in the anti-inflammatory abilities of probiotics. *Cell Physiol Biochem*, 53(5), 774-793.
 - Zhang, H., DiBaise, J. K., Zuccolo, A., Kudrna, D., Braidotti, M., Yu, Y., ... & Krajmalnik-Brown, R. (2009). Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), 2365-2370.
 - Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., & Goodman, A. L. (2019). Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*, 570(7762), 462-467.
 - Zoetendal, E. G., Rajilić-Stojanović, M., & de Vos, W. M. (2008). High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*, 57(11), 1605-1615.

- Μεντής, Α. Φ. Α., Γύπας, Φ., & Μεντής, Α. Φ. (2013). Ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου. Ο ρόλος του στην υγεία και στη νόσο. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 30(3), 272-288.