



Σχολή Επιστημών Τροφίμων  
Τμήμα Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών  
**ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ, ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

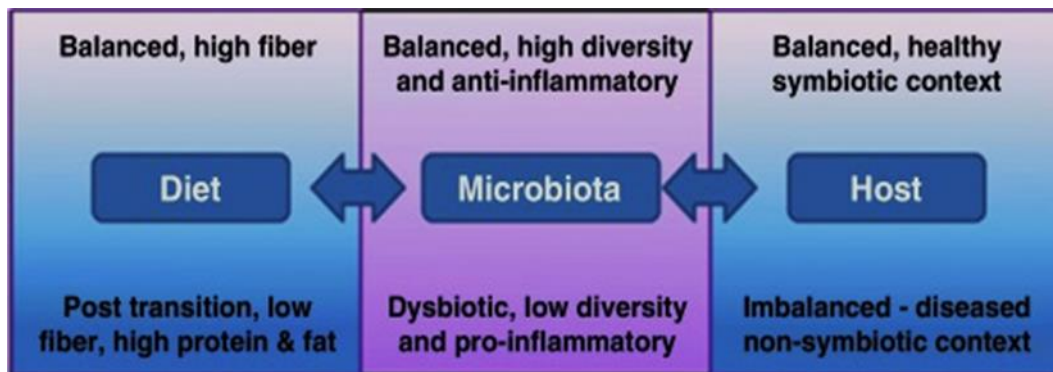
## **Το γαστρεντερικό μικροβίωμα και η διασύνδεσή του με τη διατροφή**

MSc Thesis

The gut microbiome and its connection with nutrition

Διευθυντής

Καθηγητής Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων (ΠΑ.Δ.Α.) Ιωάννης Τσάκνης



ΦΟΙΤΗΤΗΣ/ STUDENT

**Ιωάννης-Νεκτάριος Ελμαλικλής**

Ioannis-Nektarios Elmaliklis

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ/ SUPERVISOR

**Σπυρίδων Ι. Κοντελής**

AIGALEO / AIGALEO 2021



Faculty of Food Sciences  
Department of Food Science and Technology

Master of Science  
**FOOD INNOVATION, QUALITY AND SAFETY**

MSc Thesis

The gut microbiome and its connection with nutrition

STUDENT

Ioannis-Nektarios Elmaliklis

[ioannis.elmaliklis@gmail.com](mailto:ioannis.elmaliklis@gmail.com)

SUPERVISOR

Spyridon J. Konteles

AIGALEO 2021

**Έγινε δεκτή**

**Ο Διευθυντής του ΠΜΣ:**

Οι υπογράφωντες δηλώνουμε ότι έχουμε εξετάσει τη μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία (master thesis) με τίτλο «**Το γαστρεντερικό μικροβίωμα και η διασύνδεσή του με τη διατροφή**» που παρουσιάστηκε από τον κ. **Ελμαλικλή Ιωάννη-Νεκτάριο** υποψηφίου για τον μεταπτυχιακό τίτλο σπουδών στην **ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ, ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ** και βεβαιώνουμε ότι γίνεται δεκτή.

**Ημερομηνία**

*05.02.2021*

**Όνομα επιβλέποντος**



*Κοντελής Σπύρος*

**Ημερομηνία**

*05.02.2021*

**Όνομα μέλους επιτροπής**

*Κανέλλου Αναστασία*

**Ημερομηνία**

*05.02.2021*

**Όνομα μέλους επιτροπής**



*Ζουμπουλάκης Παναγιώτης*

## Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Ιωάννης-Νεκτάριος Ελμαλικλής, του Αθανασίου, με αριθμό μητρώου 19004, φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ, του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής 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». Επιθυμώ την άμεση διάθεση στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου, έπειτα από αίτησή μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο Δηλών



**Ιωάννης-Νεκτάριος Ελμαλικλής**



## Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να αποδώσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους με την πολύτιμη βοήθειά τους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω εκ βάθους καρδιάς τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Κοντελέ Σπυρίδων για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για τη στήριξή του όλο αυτό το χρονικό διάστημα, αλλά και για τις γνώσεις που μου προσέφερε απλόχερα επί του θέματος.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα το οικογενειακό μου περιβάλλον, τους φίλους και την κοπέλα μου τόσο για την κατανόηση που μου έδειξαν, όσο και για τη στήριξη που μου προσέφεραν όλο αυτό το χρονικό διάστημα με σκοπό να έλθει εις πέρας η εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.



## Αφιερώσεις

Η εργασία αυτή είναι αφιερωμένη στην οικογένεια μου και στη μνήμη του παππού μου Δημήτριου Αποστολόπουλου-Λυμπερόπουλου που έφυγε πρόσφατα από τη ζωή.





## Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια, η τεχνολογική πρόοδος αποτελεί πολύτιμο εργαλείο με σκοπό η εικόνα των μικροβίων που διαβιούν στο γαστρεντερικό μας σύστημα να γίνεται όλο και πιο σαφής. Χρησιμοποιώντας πλέον μια σειρά τεχνικών της μοριακής βιολογίας, παρέχεται η δυνατότητα διευκρίνησης ολοένα και περισσότερων μικροβίων της γαστρεντερικής οδού που δεν είχαν ανακαλυφθεί στο παρελθόν, με σκοπό να προκύπτουν συνεχώς νέα εντυπωσιακά ευρήματα. Αναμφισβήτητα η σύνθεση του μικροβιώματος του γαστρεντερικού συστήματος είναι μοναδική για κάθε άτομο. Το γαστρεντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου είναι αποτελούμενο από ένα σύνολο μικροοργανισμών, που περιλαμβάνει βακτήρια, αρχαία, μύκητες, πρωτόζωα και ιούς. Η επικρατέστερη κατηγορία μικροοργανισμών είναι τα βακτήρια, με κυρίαρχα φύλλα βακτηρίων στο εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπινου οργανισμού τα *Firmicutes* και τα *Bacteroidetes* που αλληλεπιδρούν τόσο μεταξύ τους όσο και με τον ξενιστή, παρέχοντας σε αυτόν βασικές λειτουργίες για το μεταβολισμό των τροφών και συμβάλλοντας στην προστασία του από σοβαρές λοιμώξεις και ασθένειες. Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη ανασκόπηση πρωτογενών επιστημονικών πηγών που αφορούν την διασύνδεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος του ανθρώπου με την υγεία του. Το γενικό συμπέρασμα είναι ότι πράγματι η υγεία του ξενιστή επηρεάζεται από ένα σύνολο παραγόντων, με κυριότερο τη διατροφή η οποία μπορεί να συσχετιστεί αφενός μεν θετικά με τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και κατά συνέπεια με την ανθρώπινη υγεία, αφετέρου δε και αρνητικά με τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας, επάγοντας διάφορες παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή.

**Λέξεις-Κλειδιά:** Γαστρεντερικό (εντερικό) μικροβίωμα, Διασύνδεση, Διατροφή



## Abstract

In recent years technological progress is a valuable tool in order to make a clearer image of the microbes that live in our gastrointestinal tract. Using a range of molecular biology techniques nowadays, it is possible to elucidate more intestinal microbes that have not been discovered in the past, with a view to constantly coming up with impressive new findings. Undoubtedly, the composition of the gut microbiome is unique to each individual. The human gastrointestinal microbiome is made up of a set of microorganisms that include bacteria, archaea, fungi, and viruses. The predominant class of microorganisms is bacteria with predominant phyla in the intestinal microbiome of the human organism are Firmicutes and Bacteroidetes that interact with each other and with the host, providing it with basic functions for food metabolism and helping to protect it against serious infections and diseases. The present study, is a review of scientific sources regarding the interconnection of the human gastrointestinal microbiome with its health. The general conclusion is that human health is affected by a set of factors, among them is the diet which can be positively correlated on the one hand with the composition of the intestinal microbiome and consequently with human health, and on the other hand negatively with the composition of intestinal microflora, inducing various pathological conditions of the host.

**Key words:** Gastrointestinal (gut) microbiome, Connection, Nutrition (diet)

## Περιεχόμενα

|   |      |
|---|------|
| Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας .....   | III  |
| Ευχαριστίες.....  | V    |
| Αφιερώσεις.....   | VII  |
| Περίληψη.....   | IX   |
| Abstract .....  | XI   |
| Συνομογραφίες.....  | XVII |
| Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....   | 1    |
| 1.1 ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ.....   | 1    |
| 1.2 ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ.....                    | 3    |
| 1.3 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....  | 4    |
| 1.4 ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....   | 5    |
| Κεφάλαιο 2: Μικροοργανισμοί .....   | 7    |
| 2.1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ.....                                       | 7    |
| 2.2. ΟΜΑΔΕΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.....  | 7    |
| 2.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.....                      | 8    |
| 2.3.1 Βιοτικοί και Αβιοτικοί παράγοντες.....  | 8    |
| 2.4. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΙΣΤΗ.....                              | 9    |
| Κεφάλαιο 3: Μικροβίωμα.....   | 12   |
| 3.1. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....  | 12   |
| 3.2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ .....  | 12   |
| 3.3. ΜΕΤΑΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ .....                          | 15   |
| Κεφάλαιο 4: Γαστρεντερικό μικροβίωμα .....  | 19   |
| 4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....   | 19   |
| 4.2. ΕΝΝΟΙΑ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ..... | 20   |
| 4.3. ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ .....                                | 22   |
| 4.4. ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΑΠΟ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ ΜΕΧΡΙ ΤΟ ΓΗΡΑΣ .....                 | 25   |
| 4.5. ΠΡΟΦΙΛ ΥΓΙΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....   | 28   |
| 4.6. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΥΓΙΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ .....                                     | 32   |
| 4.7. ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .....                                  | 39   |
| 4.8. ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ.....   | 44   |
| 4.8.1 Τροφικός ρόλος.....   | 44   |
| 4.8.2 Μεταβολικές διεργασίες.....   | 44   |

|   |  |           |
|---|--|-----------|
| 4.8.3   | Αντίσταση στον αποικισμό από παθογόνα .....                            | 45        |
| 4.8.4   | Ανοσοβιολογικές δράσεις .....  | 45        |
| <b>Κεφάλαιο 5: Εμπλοκή του εντερικού μικροβιώματος σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή .....</b>      |  | <b>48</b> |
| <b>5.1. ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ .....</b>     |  | <b>48</b> |
| <b>5.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ .....</b>                                   |  | <b>49</b> |
| 5.2.1   | Καρκίνος παχέος εντέρου.....   | 49        |
| 5.2.2   | Παχυσαρκία.....  | 51        |
| 5.2.3   | Ηπατοχολικές παθήσεις .....  | 53        |
| 5.2.4   | Αλλεργίες.....   | 54        |
| 5.2.5   | Σακχαρώδης διαβήτης.....   | 54        |
| 5.2.6   | Αυτισμός, νόσος Parkinson και παθήσεις άξονα εντέρου – εγκεφάλου ..... | 55        |
| <b>Κεφάλαιο 6: Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και εντερικό μικροβίωμα.....</b>                          |  | <b>60</b> |
| <b>6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΕΡΙ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ....</b>                             |  | <b>60</b> |
| <b>6.2. ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ .....</b>              |  | <b>61</b> |
| <b>Κεφάλαιο 7: Παράγοντες που επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα και προκαλούν σοβαρά χρόνια νοσήματα .....</b>    |  | <b>70</b> |
| <b>7.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ .....</b>   |  | <b>70</b> |
| <b>7.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ .....</b>                                     |  | <b>72</b> |
| <b>7.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΥΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....</b>                     |  | <b>75</b> |
| 7.3.1   | Γενετικοί παράγοντες .....   | 75        |
| 7.3.2   | Ανοσολογικοί παράγοντες.....   | 79        |
| 7.3.3   | Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....                                       | 80        |
| <b>Κεφάλαιο 8: Η διασύνδεση στοιχείων της διατροφής με το εντερικό μικροβίωμα και την υγεία του ξενιστή .....</b> |  | <b>81</b> |
| <b>8.1. ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ .....</b>  |  | <b>81</b> |
| 8.1.1   | Διατροφή σε αστικές και αγροτικές περιοχές .....                       | 84        |
| 8.1.2   | Χορτοφαγικού τύπου διατροφή .....                                      | 85        |
| 8.1.3   | Διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες .....                                 | 86        |
| 8.1.4   | Διατροφή πλούσια σε λίπος .....  | 86        |
| 8.1.5   | Διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνη.....                                      | 87        |
| 8.1.6   | Διατροφή άνευ γλουτένης.....   | 87        |
| 8.1.7   | Δυτική διατροφή .....  | 88        |

|                                    |   |            |
|------------------------------------|---|------------|
| 8.1.8                              | Μεσογειακή διατροφή .....   | 88         |
| <b>8.2</b>                         | <b>ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....</b>  | <b>89</b>  |
| <b>8.3</b>                         | <b>ΘΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....</b>  | <b>91</b>  |
| <b>8.4.</b>                        | <b>ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ .....</b>                                    | <b>94</b>  |
| <b>8.5.</b>                        | <b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ «ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ» ΕΝΤΟΣ ΤΩΝ ΠΛΑΙΣΙΩΝ ΜΙΑΣ ΙΣΟΡΡΟΠΗΜΕΝΗΣ/ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΕΝΟΣ ΥΓΙΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....</b> | <b>98</b>  |
| 8.5.1.                             | Επίδραση των προβιοτικών και πρεβιοτικών στο μικροβίωμα του εντέρου .....   | 101        |
| 8.5.2.                             | Επίδραση της Μαστίχας Χίου στο εντερικό μικροβίωμα και στην υγεία του ξενιστή .   | 105        |
| <b>8.6.</b>                        | <b>Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΕΝΤΟΣ ΤΩΝ ΠΛΑΙΣΙΩΝ ΜΙΑΣ ΙΣΟΠΟΠΗΜΕΝΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ .</b>           | <b>106</b> |
| <b>Κεφάλαιο 9:</b>                 | <b>Συμπεράσματα και προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.....</b>   | <b>108</b> |
| <b>Βιβλιογραφία-Αναφορές .....</b> |   | <b>113</b> |

## Κατάλογος Πινάκων

|  |    |
|--|----|
| Πίνακας 1. Ομάδες μικροοργανισμών (Αναστασίου κ.α., 2013; Wylie et al., 2014) .....  | 8  |
| Πίνακας 2. Μεταβολές της εντερικής χλωρίδας του ανθρώπου στα διάφορα ηλικιακά στάδια της ζωής του (Γύπας κ.α., 2013) .....   | 29 |
| Πίνακας 3. Αλλαγές στη δομή και τη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου που είναι συνδεδεμένες με συγκεκριμένα νοσήματα (Clemente et al., 2012) .....                                   | 58 |
| Πίνακας 4. Αλλαγές στη δομή και τη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου που είναι συνδεδεμένες με τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (Clemente et al., 2012).....              | 69 |
| Πίνακας 5. Η επίδραση διαφόρων τύπων διατροφής στο εντερικό μικροβίωμα (De Filippo et al., 2010; Moschen al., 2012; Singh et al., 2017).....   | 84 |
| Πίνακας 6.Θετική διασύνδεση διατροφικών στοιχείων μιας ισορροπημένης διατροφής με το εντερικό μικροβίωμα και κατά συνέπεια τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας (Nagpal et al., 2019) ..... | 95 |



## Κατάλογος Εικόνων

|   |     |
|---|-----|
| Εικόνα 1. Το μικροβιακό προφίλ του ανθρώπινου μικροβιώματος.....  | 13  |
| Εικόνα 2.Ορισμένα αριθμητικά στοιχεία του μικροβιώματος του ανθρώπου .....  | 14  |
| Εικόνα 3. Μεταβολές στον αριθμό και τη σύνθεση της μικροχλωρίδας κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού .....   | 20  |
| Εικόνα 4. Φύλα βακτηρίων με παραδείγματα βακτηρίων σε επίπεδα γένους που αποικίζουν το άτομο .....  | 23  |
| Εικόνα 5. Διαφορές στο ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου μεταξύ βλεννογόνου (όπου τα βακτήρια είναι προσκολλημένα) και εντερικού αυλού .....   | 24  |
| Εικόνα 6.Η μικροβιακή σύνθεση του μικροβιώματος στις διάφορες ηλικίες .....   | 30  |
| Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση κυτταρικών τύπων και μεσολαβητών εμπλεκόμενων στην ανοσοδιαμόρφωση στο έντερο [Μαύρο βέλος: φυσιολογική έκκριση ή ενεργοποίηση, Κόκκινο βέλος: παθολογικό συμβάν, Μπλέ βέλη με στρογγυλεμένα άκρα: παθογόνο παράγοντα] ..... | 38  |
| Εικόνα 8. Απεικόνιση της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας και της εντερικής δυσβίωσης .....  | 41  |
| Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση των αλληλεπιδράσεων ξενιστή-μικροβιώματος στο υγιές περιβάλλον εντέρου και στο αλλοιωμένο περιβάλλον εντέρου .....   | 43  |
| Εικόνα 10. Οι εμπλεκόμενοι παράγοντες στον καρκίνο του παχέος εντέρου.....  | 51  |
| Εικόνα 11. Ταξινομική κατανομή βακτηρίων της χλωρίδας εντέρου των ατόμων με φυσιολογικό βάρος (nw1, nw2, nw3), των παχύσαρκων ατόμων (ob1, ob2, ob3) και των ατόμων που υπεβλήθησαν σε γαστρική παράκαμψη (gb1, gb2, gb3) .....                             | 53  |
| Εικόνα 12. Οι βλάβες στο έντερο σε ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα .....   | 61  |
| Εικόνα 13. Τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας σε φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου.....  | 68  |
| Εικόνα 14. Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής .....   | 89  |
| Εικόνα 15. Η παθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου .....   | 98  |
| Εικόνα 16. Οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών στην εντερική μικροχλωρίδα .....  | 103 |
| Εικόνα 17. Η επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στο εντερικό μικροβίωμα και στην υγεία του ξενιστή.....  | 107 |

## Συντομογραφίες

- **DNA** (Deoxyribonucleic acid): Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
- **rRNA** (Ribonucleic acid): Ριβοσωμικό Ριβονουκλεϊκό οξύ
- **CPT-11**: Ιρινοτεκάνη (αντικαρκινικό χημειοθεραπευτικό φάρμακο)
- **IgA**: Ανοσοσφαιρίνη Α
- **IgE**: Ανοσοσφαιρίνη Ε
- **(p-cresol)**: p-κρεσόλης
- **DCs** (Dendritic cells): Δενδριτικά Κύτταρα
- **My – D88** (Myeloid differentiation primary response 88): είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο My D88
- **IECs** (Intestinal epithelial cells): Εντερικά Επιθηλιακά Κύτταρα
- **p 40** (protein 40): πρωτεΐνη 40
- **p 75** (protein 75): πρωτεΐνη 75
- **LPS** (Lipopolysaccharide): Λιπολυσακχαρίδια
- **Th** (T helpers): T Βοηθητικά κύτταρα
- **ATP** (Adenosine Triphosphate): Τριφωσφορική Αδενοσίνη
- **CD4**: Βοηθητικά T Κύτταρα
- **CD8**: Κυτταροτοξικά T Κύτταρα
- **Tregs** (Regulatory T cells): Ρυθμιστικά T Κύτταρα
- **PAMPs** (Pathogen Associated Molecular Patterns): Παθογόνα Μοριακά πρότυπα
- **PRPs** (Platelet Rich Plasmas): Πλούσια σε Αιμοπετάλια Πλάσματα
- **TLRs** (Toll – like receptors): Δέκτες / Υποδοχείς τύπου διοδίων (είναι μια κατηγορία πρωτεϊνών που παίζουν βασικό ρόλο στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα)
- **Th 17** (T helper 17 cells): T βοηθητικά κύτταρα τύπου 17
- **Th1** (T helper 1 cells): T βοηθητικά κύτταρα τύπου 1
- **Th2** (T helper 2 cells): T βοηθητικά κύτταρα τύπου 2
- **SCFAs** (Short-Chain Fatty Acids): Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου
- **MAMPs** (Microbe associated molecular Patterns): Μικροβιακά Μοριακά πρότυπα
- **NF-κB** (Nuclear Factor-κβ): Πυρηνικός Παράγοντας – κB
- **H<sub>2</sub>**: Υδρογόνο
- **nw** (normal weight): φυσιολογικό βάρος

- **ob** (obesity): παχυσαρκία
- **gb** (gastric bypass): γαστρική παράκαμψη
- **NOD2** (Nucleotide-Binding and Oligomerization Domain containing protein 2) / **CARD 15** (Caspase Recruitment Domain-containing protein 15): (Περιοχή Σύνδεσης Γονιδίων και Ολιγομερισμού, περιέχοντας την πρωτεΐνη 2) / Περιοχή Πρόσληψης Αμινοτερματικής Κασπάσης, περιέχοντας την πρωτεΐνη 15)
- **NOD1** (Nucleotide-Binding and Oligomerization Domain containing protein 1) / **CARD 4** (Caspase Recruitment Domain-containing protein 4): (Περιοχή Σύνδεσης Γονιδίων και Ολιγομερισμού, περιέχοντας την πρωτεΐνη 1) / Περιοχή Πρόσληψης Αμινοτερματικής Κασπάσης, περιέχοντας την πρωτεΐνη 4)
- **GRP 41** (Glucose-Regulated Protein 41): Γλυκοζυλιωμένη- Ρυθμιζόμενη Πρωτεΐνη 41
- **GRP 43** (Glucose-Regulated Protein 41): Γλυκοζυλιωμένη- Ρυθμιζόμενη Πρωτεΐνη 43
- **IFN – γ** (Interferon – γ): Ιντερφερόνη – γ
- **TNF α, β** (tumor necrosis factor α, β): Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α, β
- **IL 1α, 1B, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13** (Interleukin 1α, 1B, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13): Ιντερλευκίνη 1α, 1B, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13
- **ATG16L1** (Autophagy related protein 16 - 1): Πρωτεΐνη 16-1 που σχετίζεται με την αυτοφαγία
- **GRP78** (Glucose-Regulated Protein 78): Γλυκοζυλιωμένη – Ρυθμιζόμενη Πρωτεΐνη 78
- **pelF 2α** (phospho – eIF 2α): φωσφο – eIF 2α
- **PCR** (Polymerase Chain Reaction): Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης
- **gp** (glycoprotein 130): γλυκοπρωτεΐνη 130
- **TNFSF15** (Tumor Necrosis Factor ligand Superfamily member 15): μέλος της Υπεροικογένειας του Παράγοντα Νέκρωσης όγκου 15
- **GRP109A** (G Protein-Coupled Receptor 109A): G συζευγμένη πρωτεΐνη υποδοχέας 109A
- **sIL-6R**: υποδοχέας διαλυτής ιντερφερίνης

- **QIIME** (Quantitative Insights Into Microbial Ecology): Ποσοτικές πληροφορίες για τη μικροβιακή οικολογία
- **PICRUSt** (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States): Φυλογενετική Έρευνα των Κοινοτήτων από την Ανασυγκρότηση των μη Παρατηρούμενων Κρατών → Πακέτο λογισμικού βιοπληροφορικής (χρήσιμο εργαλείο στον τομέα της μεταγονιδιωματικής)
- **STAMP** (Statistical Analysis of Metagenomic Profiles): Στατιστική Ανάλυση Μεταγονιδιωματικών προφίλ
- **GABA** (Gamma Amino Butyric Acid): Γ Αμινο Βουτυρικό Οξύ
- **IBD** (Inflammatory Bowel Diseases): Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα εντέρου

# Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

## 1.1 ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ

Είναι ήδη γνωστό από την αρχαιότητα ότι η κακή πέψη είναι η ρίζα όλων των δεινών, σύμφωνα με τον Ιπποκράτη, ενώ ιστορικά η συσχέτιση μεταξύ των μικροβίων του εντέρου και της υγείας παρατηρήθηκε το 1907 από τον Metchnikoff που υποστήριξε ότι η αντικατάσταση των σηπτικών βακτηρίων του εντερικού συστήματος από γαλακτικά βακτήρια δύναται να συντελέσει αφενός στην ομαλή λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος και αφετέρου στην επιμήκυνση του χρόνου της ανθρώπινης ζωής.

Τα μικρόβια των μικροχλωρίδων αποικίζουν το δέρμα, τους αναπνευστικούς ιστούς, την ουρογεννητική και γαστρεντερική οδό όπως και σχεδόν οποιαδήποτε επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος (Γύπας κ.α., 2013; Sekirov et al., 2010). Οι μικροβιακοί πληθυσμοί που αποικίζουν στον ανθρώπινο οργανισμό συνιστούν το όρο ανθρώπινη μικροχλωρίδα ή ανθρώπινο μικροβίωμα, που πρόκειται για ένα πολύπλοκο οικοσύστημα αποτελούμενο περίπου από  $10^{14}$  βακτηριακά κύτταρα, ένας αριθμός κυττάρων αρκετά υψηλότερος σε σχέση με το συνολικό αριθμό κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα (Γύπας κ.α., 2013; Tan et al., 2015).

Από ολόκληρη την ανθρώπινη μικροχλωρίδα, η μικροχλωρίδα της γαστρεντερικής οδού (*gut microbiota*) είναι το σύνολο της μικροβιακής κοινότητας που διαβιεί στη γαστρεντερική περιοχή κάθε ανθρώπου και πρόκειται για ένα σύνθετο οικοσύστημα αποτελούμενο από βακτήρια, μύκητες, ζύμες, αρχαία και ιούς. Από τον εν λόγω μικροβιακό πληθυσμό, τα βακτήρια των φύλλων *Firmicutes* και *Bacteroidetes* είναι σε μεγαλύτερη αφθονία στη φύση και αποτελούν τα κυρίαρχα φύλλα εντός του εντερικού μικροβιώματος. Στη συνέχεια ακολουθούν τα Πρωτεοβακτήρια (*Proteobacteria*), Ακτινοβακτήρια (*Actinobacteria*), Φουσοβακτήρια (*Fusobacteria*) και Βερουκομικρόβια (*Verrucomicrobia*). Επιπλέον μια σημαντική διευκρίνιση για την αποφυγή της σύγχυσης μεταξύ των όρων εντερική μικροχλωρίδα (*gut microbiota*) και εντερικό μικροβίωμα (*gut microbiome*), είναι ότι σύμφωνα με τον τελευταίο γίνεται προσδιορισμός του συνόλου των γονιδίων των μικροβίων της ανθρώπινης εντερικής μικροχλωρίδας (Γύπας κ.α., 2013; Tan et al., 2015; Fraher et al., 2014).

Γενικά το εντερικό μικροβίωμα κάθε ανθρώπου είναι μοναδικό και μεταβάλλεται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του από τη γέννηση του μέχρι και το γήρας. Συγκεκριμένα ο αποικισμός του γαστρεντερικού μικροβιώματος ξεκινά από τη γέννηση των ανθρώπων και η σύνθεσή του διαμορφώνεται από τα πρώτα κιόλας χρόνια της ζωής τους, με το 60 – 70% του συνόλου του εντερικού μικροβιώματος να παραμένει σταθερό. Ωστόσο το υπόλοιπο 30-40 % της εντερικής μικροχλωρίδας δύναται να μεταβληθεί από διάφορους παράγοντες όπως την ηλικία, την κατάσταση υγείας, το επίπεδο φυσικής (σωματικής) δραστηριότητας, τη λήψη φαρμάκων (αντιβιοτικών), τις διατροφικές συνήθειες και περιβαλλοντικούς παράγοντες (κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο, γεωγραφικοί παράγοντες κ.λπ.). Επίσης σημαντικοί παράγοντες που φαίνεται ότι επηρεάζουν την ανθρώπινη εντερική μικροχλωρίδα είναι ο τρόπος γέννησης (με φυσιολογικό τοκετό ή με καισαρική τομή) καθώς και ο μητρικός θηλασμός (λόγω των περιεχόμενων μικροοργανισμών στο μητρικό γάλα που συνιστούν την αρχική μικροχλωρίδα του νεογνού, με συμμετοχή σε μεταβολικές διεργασίες και στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος) (Γύπας κ.α., 2013; Tan et al., 2015; Landman et al., 2015, Kashtanova et al., 2016).

Από τους εν λόγω παράγοντες, η διατροφή φαίνεται ότι έχει εξαιρετικά σημαντική επίδραση όσον αφορά στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος διότι τα εντερικά βακτήρια τείνουν να αλληλεπιδρούν όχι μόνο μεταξύ τους αλλά και με τον ξενιστή, εξηγώντας με αυτόν τον τρόπο το λόγο που η διατροφή συνδέεται με την τροποποίηση της ανθρώπινης εντερικής μικροχλωρίδας. Ο ρόλος του ξενιστή είναι ότι λειτουργεί ως χώρος ανάπτυξης και διατροφής των συμβιωτικών εντερικών βακτηρίων τα οποία με τη σειρά τους ευνοούν τον ίδιο τον ξενιστή, διευκολύνοντας την απορρόφηση τροφών που έχουν υποστεί πέψη και προωθώντας την αντίσταση σε διάφορου τύπου λοιμώξεις. Η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη συσχέτιση των διατροφικών συνηθειών με τη σύνθεση της μικροβιακής εντερικής κοινότητας αποτελεί την κύρια βάση που επεξηγεί ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορεί να διασυνδεθούν θετικά με τη διαμόρφωση της μικροβιακής ποικιλότητας και λειτουργίας (Γύπας κ.α., 2013; Tan et al., 2015; Flint et al., 2012). Υπάρχουν επίσης επιστημονικές ενδείξεις που υποστηρίζουν τη σύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με διάφορου είδους νοσήματα. Συγκεκριμένα, μεταβολές (διαταραχές) στη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας που αποτελούν ένδειξη της δυσβίωσης (της ανισορροπίας του μικροβιακού πληθυσμού του

εντέρου) έχουν συνδεθεί με σύνθετα και πολυπαραγοντικά νοσήματα (συμπεριλαμβανομένου και των αυτοάνοσων) όπως την παχυσαρκία, τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, τον καρκίνο του παχέος εντέρου καθώς και διαφόρου τύπου αλλεργίες (Landman et al., 2015). Τα παραπάνω νοσήματα συνδέονται με υψηλά επίπεδα ανεπιθύμητων μικροοργανισμών, των οποίων η μείωση επέρχεται, σύμφωνα με μελέτες, από την υιοθέτηση μιας Μεσογειακού τύπου Διατροφής που παράλληλα προωθεί την ανάπτυξη των ευεργετικών μικροοργανισμών, δηλαδή ωφέλιμων μικροβίων για τη σύνθεση της ομαλής εντερικής μικροβιακής κοινότητας (De Filippis et al., 2016).

Συνοψίζοντας την τελευταία δεκαετία, η εισαγωγή τεχνολογιών ανάγνωσης της αλληλουχίας του DNA με ακόλουθη βιο-πληροφορική επεξεργασία συντελεί στον ενδελεχή χαρακτηρισμό της τεράστιας βιοποικιλότητας των μικροχλωρίδων, της σύστασής τους, της σύνδεσής τους με τη φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού, όπως επίσης και της εμπλοκής τους σε παθολογικές καταστάσεις. Ταυτόχρονα, η εκτενής αξιολόγηση της συσχέτισης ορισμένων ομάδων τροφίμων και γενικότερα η διερεύνηση της επίδρασης της διατροφής, είτε της Μεσογειακής είτε Δυτικού τύπου, στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να συγκροτήσουν τους πυλώνες για μια νέα ερευνητική διαδρομή βασιζόμενη σε αξιόπιστα βιβλιογραφικά δεδομένα, αποτελώντας κατευθυντήριο οδηγό στην αδιάλειπτη προσπάθεια παρακολούθησης των ραγδαίων εξελίξεων στον τομέα αυτό (Γύπας κ.α., 2013).

## **1.2 ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ**

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι το μικροβίωμα του ανθρώπου είναι ένα πρωτοποριακό ζήτημα, το οποίο έχει αποτελέσει το επίκεντρο ερευνητικού ενδιαφέροντος στις μέρες μας, λόγω της πολυπλοκότητάς του, της εμπλοκής του σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις όπως επίσης και της άρρηκτης σύνδεσής του με τη διατροφή του ανθρώπου. Η ανάγκη για διαλεύκανση και εκτενή τεκμηρίωση άγνωστων μέχρι τώρα στοιχείων του γαστρεντερικού μικροβιώματος, των συσχετίσεων του με τη διατροφή και την υγεία πυροδοτεί ολοένα και περισσότερο την ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω έρευνας και μελέτης. Επιπρόσθετα η ελλιπής ύπαρξη ερευνών στην επιστημονική κοινότητα με αξιόπιστα και σαφή ευρήματα επί του εν λόγω θέματος αποτέλεσε

έναυσμα προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ανά χείρας ανασκόπηση πρωτογενών πηγών.

### 1.3 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Με αφορμή τα παραπάνω, η παρούσα ανασκόπηση θα επιχειρήσει να συνοψίσει τις νεότερες εξελίξεις σχετικά με τη μελέτη του ανθρώπινου μικροβιώματος, με ιδιαίτερη έμφαση στο μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα, προσπαθώντας επίσης να συσχετίσει το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα όχι μόνο με τη φυσιολογική λειτουργία, αλλά και με τις παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή. Στην προσπάθεια ανάλυσης των παραπάνω συσχετίσεων θα διερευνηθεί η διασύνδεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος με τη διατροφή, ώστε να διερευνηθεί η μεταξύ τους σχέση, εστιάζοντας στον προσδιορισμό των βασικών στοιχείων μιας ισορροπημένης και υγιεινής καθημερινής διατροφής που συμβάλλουν στην προαγωγή της ομαλής λειτουργίας του μικροβιώματος του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και στην επισήμανση των κακών τύπου διατροφικών συνηθειών που μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές του στη σύνθεσή του. Επιμέρους δε, στόχοι της εργασίας αυτής είναι:

**(α)** Η ανάδειξη της διατροφής του ανθρώπου, που πέραν από το γενετικό του υπόβαθρο, λειτουργεί ως κρίσιμος παράγοντας διαμόρφωσης της δομής και σύστασης του εντερικού του μικροβιώματος,

**(β)** Η αναφορά της Μεσογειακής διατροφής ως ένα ισορροπημένο διατροφικό μοντέλο το οποίο είναι ιδανικό για την προαγωγή ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος, λειτουργώντας προστατευτικά για την υγεία του ξενιστή,

**(γ)** Η επισήμανση της δυτικού τύπου διατροφής ως ένα μη ισορροπημένο διατροφικό πρότυπο που προκαλεί διαταραχές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, ένα φαινόμενο γνωστό ως δυσβίωση, το οποίο με τη σειρά του συσχετίζεται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή



#### 1.4 ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Για την επίτευξη του σκοπού αλλά και των επιμέρους στόχων της παρούσας εργασίας ακολουθήθηκε μια επιστημονική δομή μελέτης και έρευνας η οποία περιλαμβάνει τα παρακάτω κεφάλαια.

- Στο **Κεφάλαιο 2** υπογραμμίζονται κάποια εισαγωγικά στοιχεία περί των μικροβίων/ μικροοργανισμών όπου προσδιορίζονται η έννοια και οι ομάδες ταξινόμησής τους, οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξή τους καθώς και οι αλληλεπιδράσεις τόσο μεταξύ τους όσο και με τον ξενιστή. Αφού γίνει πλήρως κατανοητή η έννοια των μικροοργανισμών'
- Στο **Κεφάλαιο 3** ακολουθεί η επεξήγηση της έννοιας του μικροβιώματος του ανθρώπου (που διαφοροποιείται σε σχέση με τη έννοια της μικροχλωρίδας), θέτοντας τη μεταγονιδιωματική μελέτη ως κύριο εργαλείο για τη λεπτομερειακή ανάλυσή του.
- Στο **Κεφάλαιο 4** δίνεται έμφαση στη γαστρεντερική οδό όπου συγκεκριμένα υπογραμμίζονται η έννοια, τα βασικά χαρακτηριστικά και η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος, το προφίλ και λειτουργίες του, η αλληλεπίδρασή του με το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς και ο ρόλος τους στην προαγωγή της ανθρώπινης υγείας.
- Στο **Κεφάλαιο 5** παρουσιάζεται η εμπλοκή του εντερικού μικροβιώματος σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, μέσω επισημάνσεως της συσχέτισης του με την εμφάνιση σοβαρής μορφής νοσημάτων,
- Στο **Κεφάλαιο 6** διαπραγματεύεται η σύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα και νόσος Crohn), που αποτελούν ασθένειες με αξιοσημείωτη αύξηση τα τελευταία χρόνια.
- Στο **Κεφάλαιο 7** αναφέρονται οι παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα, τονίζοντας ότι η διατροφή αποτελεί κεντρικό παράγοντα διαμόρφωσης του μικροβιώματος του εντέρου και κατ' επέκταση κρίσιμη παράμετρο όσον αφορά στην υγεία του ξενιστή, καθώς και στην πιθανότητα εμφάνισης νοσημάτων (όπως των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου).
- Στο **Κεφάλαιο 8** αναδεικνύεται η διασύνδεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος με τη διατροφή, δηλαδή μια μεταξύ τους αλληλεπίδραση όπου αφενός το μικροβίωμα καθορίζει την ενεργειακή απόδοση της προσλαμβανόμενης τροφής και αφετέρου τα στοιχεία της διατροφής διασυνδέονται είτε θετικά είτε αρνητικά με τη σύνθεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο δίνεται έμφαση στη

διασύνδεση στοιχείων διατροφής με το γαστρεντερικό μικροβίωμα, με τις διατροφικές συνήθειες που προσεγγίζουν τη Δυτικού τύπου Διατροφή να συσχετίζονται με την εμφάνιση ενός δυσβιωτικού εντερικού μικροβιώματος, έχοντας αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία του ξενιστή, ενώ η υιοθέτηση μιας ισορροπημένης διατροφής όπως της Μεσογειακής διατροφής να προάγει ένα υγιές και φυσιολογικό εντερικό μικροβίωμα, που συσχετίζεται με τη βέλτιστη υγεία του ξενιστή. Επίσης με αφορμή την ανωτέρω διασύνδεση μεταξύ διατροφής και γαστρεντερικού μικροβιώματος, εντός των πλαισίων του Μεσογειακού διατροφικού μοντέλου (το οποίο αποτελεί δείκτη μιας ισορροπημένης και υγιούς διατροφής με θετικό αντίκτυπο στη σύνθεση του μικροβιώματος), εξετάζεται η σημασία της κατανάλωσης των λειτουργικών τροφίμων (προβιοτικών, πρεβιοτικών, αφεψημάτων βοτάνων, μαστίχας Χίου κ.λπ.) καθώς και ο ρόλος της σωματικής άσκησης για την ενίσχυση της διαμόρφωσης ενός συμβιωτικού μικροβιώματος, δρώντας ταυτόχρονα προστατευτικά έναντι σοβαρών χρόνιων νοσημάτων.

- Στο **Κεφάλαιο 9** παρατίθενται τα βασικά συμπεράσματα που προέκυψαν από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, αποτυπώνοντας παράλληλα καίριες προτάσεις για τη διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας και μελέτης που πιθανότατα να αποτελέσει κατευθυντήριο οδηγό για την ερμηνεία και κατανόηση του γαστρεντερικού μικροβιώματος και της διασύνδεσής του με τη διατροφή.

## Κεφάλαιο 2: Μικροοργανισμοί

### 2.1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

Ως μικροοργανισμοί ή μικρόβια ορίζονται εκείνοι οι οργανισμοί που δεν είναι διακριτοί με γυμνό μάτι, λόγω του εξαιρετικά μικρού μεγέθους τους (μικρότερο από 0,1 mm). Ήδη από τον 17<sup>ο</sup> αιώνα ο Antony van Leeuwenhoek με τη χρήση ενός πρώτου απλού μικροσκοπίου αναγνώρισε τους αόρατους οργανισμούς οι οποίοι σήμερα είναι γνωστοί υπό τον όρο μικρόβια. Με τον πέρασμα των χρόνων επίκεντρο ερευνητικού ενδιαφέροντος αποτέλεσε η αναζήτηση νέων σύγχρονων τεχνικών και τρόπων για τη σε βάθος παρατήρηση και κατανόηση μικροοργανισμών. Στη σημερινή εποχή ένα τεράστιο άλμα στην εξέλιξη της Μικροβιολογίας επήλθε μέσα από την επιστήμη της μεταγονιδιωματικής που σηματοδοτεί, όπως θα δούμε παρακάτω, εκτενώς νέους ερευνητικούς δρόμους με σκοπό την αναγνώριση άγνωστων μέχρι στιγμής μικροοργανισμών, κατανοώντας τη σημασία των μικροβιακών κοινοτήτων που συμβιώνουν στον οργανισμό του ανθρώπου (Cole et al., 2014).

### 2.2. ΟΜΑΔΕΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

Οι κύριες ομάδες των μικροοργανισμών είναι τα βακτήρια, οι μύκητες, τα αρχαία, και τα πρώτιστα, με βασική ομάδα ταξινόμησής τους το είδος. Μικροοργανισμοί ομοίου είδους εμφανίζουν κοινά στοιχεία στο φαινότυπό τους, επιδεικνύοντας 70% και άνω ομολογία DNA-DNA και περισσότερο από 97% ομοιότητα όσον αφορά στην αλληλουχία βάσεων του 16S rRNA. Ένα είδος περιέχει μια ομάδα από στελέχη με αρκετά κοινά στοιχεία όπως επίσης και μεταξύ τους διαφορές. Η βαθμίδα ταξινόμησης του γένους περιλαμβάνει μια ομάδα ειδών με αρκετά όμοια χαρακτηριστικά. Ανάλογα με τον τύπο των κυττάρων οι μικροοργανισμοί διακρίνονται σε προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς. Οι προκαρυωτικοί μικροοργανισμοί όπως τα βακτήρια και αρχαία είναι μονοκύτταροι οργανισμοί οι οποίοι δεν διαθέτουν οργανωμένο πυρήνα με το γενετικό τους υλικό να είναι στο κυτταρόπλασμα και να μην περιβάλλεται από πυρηνική μεμβράνη. Αντίθετα οι ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί όπως μύκητες και πρώτιστα έχουν οργανωμένο πυρήνα, περιέχουν επίσης περισσότερα οργανίδια και κατά κανόνα είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος συγκριτικά με τους προκαρυωτικούς μικροοργανισμούς (Αναστασίου κ.α., 2013).

**Πίνακας 1.** Ομάδες μικροοργανισμών (Αναστασίου κ.α., 2013; Wylie et al., 2014)

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Βακτήρια</b> | Κυρίαρχη ομάδα μικροοργανισμών που διαβιούν στον ανθρώπινο οργανισμό, όπου κατατάσσονται τόσο με βάση της μορφή τους σε κόκκους, σπειροειδή και άλλες μορφές όσο και σύμφωνα με τη σύνθεση του κυτταρικού τους τοιχώματος σε θετικά και αρνητικά κατά Gram.   |
| <b>Αρχαία</b>   | Είναι μονοκύτταροι μικροοργανισμοί, όμοιοι με τα βακτήρια και μπορούν να επιβιώνουν σε δυσμενές για την ανάπτυξη περιβάλλον. Είναι κυρίως μεθανιογόνα, με κύρια είδη το <i>Methanobrevibacter smithii</i> και το <i>Methanosphaera stadtmanae</i> , που εμφανίζονται στο έντερο (στο οποίο διαβιούν συμβιωτικά με τα υπόλοιπα εντερικά βακτήρια). |
| <b>Μύκητες</b>  | Είναι μονοκύτταροι ή πολυκύτταροι οργανισμοί, αποτελούμενοι από ευκαρυωτικά κύτταρα που φέρουν κυτταρικό τοίχωμα και αναπτυσσόμενοι με τη μορφή διακλαδισμένων νηματίων τις υφές.   |
| <b>Πρωτόζωα</b> | Είναι μονοκύτταροι ευκαρυωτικοί οργανισμοί που ανήκουν στα πρώτιστα όπως η <i>Entamoeba gingivalis</i> .  |

## 2.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

### 2.3.1 Βιοτικοί και Αβιοτικοί παράγοντες

Το σύνολο των παραμέτρων που επηρεάζουν την ανάπτυξη των μικροοργανισμών μπορεί να διακριθεί σε **(α)** βιοτικούς και **(β)** αβιοτικούς παράγοντες, οι οποίοι περιληπτικά έχουν ως εξής:

**(α) Βιοτικοί παράγοντες.** Σε αυτούς περιλαμβάνονται:

- **Θρεπτικές ουσίες/ συστατικά:** Ο άνθρακας, άζωτο, βιταμίνες, ανόργανα στοιχεία και το νερό αποτελούν βασικούς βιοτικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη μικροβιακή ανάπτυξη.

**(β) Αβιοτικοί παράγοντες.** Σε αυτούς περιλαμβάνονται:

- **Θερμοκρασία:** Το κατάλληλο θερμοκρασιακό εύρος για τη βέλτιστη ανάπτυξη των περισσότερων μικροοργανισμών είναι 30-37°C και χαρακτηρίζονται ως μεσόφιλοι. Οι μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται σε χαμηλότερες θερμοκρασίες, συγκεκριμένα 10-

20°C χαρακτηρίζονται ως ψυχρόφιλοι, ενώ οι μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται σε ιδιαίτερα υψηλές θερμοκρασίες, (50-60°C) ονομάζονται θερμόφιλοι.

▪ **Διαθεσιμότητα σε οξυγόνο:** Η διαθεσιμότητα οξυγόνου είναι ένας επίσης αβιοτικός παράγοντας που επιδρά σε σημαντικό βαθμό στην ανάπτυξη των μικροοργανισμών. Συγκεκριμένα μόνο παρουσία οξυγόνου αναπτύσσονται οι υποχρεωτικά αερόβιοι μικροοργανισμοί όπου στις ίδιες συνθήκες θανατώνονται οι υποχρεωτικά αναερόβιοι μικροοργανισμοί. Αντίθετα, απουσία οξυγόνου αναπτύσσονται οι υποχρεωτικά αναερόβιοι μικροοργανισμοί και θανατώνονται οι υποχρεωτικά αερόβιοι μικροοργανισμοί. Οι προαιρετικά αναερόβιοι μικροοργανισμοί επιβιώνουν απουσία οξυγόνου, αλλά αναπτύσσονται περισσότερο παρουσία οξυγόνου. Τέλος οι δυνητικά αναερόβιοι μικροοργανισμοί δε χρησιμοποιούν οξυγόνο, αλλά επιβιώνουν όταν υπάρχει γύρω τους και οι μικροαερόφιλοι χρειάζονται οξυγόνο σε πιο χαμηλά επίπεδα από εκείνο της ατμόσφαιρας.

▪ **pH:** Η ανάπτυξη των μικροοργανισμών καθορίζεται ακόμη από το pH του περιβάλλοντος. Η πλειονότητα των μικροοργανισμών είναι ουδετερόφιλα (αναπτυσσόμενα σε pH: 6-8), αρκετά είναι οξεόφιλα (αναπτυσσόμενα σε όξινο pH / όξινο περιβάλλον) και κάποια άλλα είναι βασεόφιλα (αναπτυσσόμενα σε βασικό pH / αλκαλικό περιβάλλον)

#### 2.4. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΙΣΤΗ

Οι μικροοργανισμοί ή μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου ανταγωνίζονται μεταξύ τους με σκοπό την εξασφάλιση των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, παράγουν βλαπτικές ουσίες για τα υπόλοιπα μικρόβια και είναι ικανά να αλλάξουν την οξύτητα και τη συγκέντρωση του οξυγόνου στο περιβάλλον. Έτσι αποτρέπουν την ανάπτυξη σε υπερβολικό βαθμό των παθογόνων μικροοργανισμών, διατηρώντας μια ισορροπία η οποία εξασφαλίζει προστασία στον ξενιστή από ποικίλες λοιμώξεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ανταγωνισμού είναι η δράση του βακτηρίου *Escherichia coli* στη χλωρίδα του εντέρου, που παράγει βακτηριοσίνες (*colicins*), αναστέλλοντας την ανάπτυξη των παθογόνων *Salmonella* και *Shigella*. Ένα επίσης παράδειγμα είναι μέλη της φυσιολογικής χλωρίδας στον κόλπο τα οποία δημιουργούν όξινο περιβάλλον και συνεπώς τα παθογόνα είδη τα οποία προϋποθέτουν πιο υψηλό pH δεν έχουν την ικανότητα να αυξηθούν υπερβολικά (Αναστασίου κ.α., 2013).

Η ύπαρξη μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ των μελών της φυσιολογικής χλωρίδας και του ξενιστή που προωθεί τη συμβίωση είναι μια σχέση κατά την οποία ευνοείται η δράση ενός οργανισμού, ενώ του άλλου δεν επηρεάζεται καθόλου. Η λεγόμενη συμβιωτική σχέση γενικά ισχύει για την πλειονότητα των μικροοργανισμών της φυσιολογικής χλωρίδας. Σε περίπτωση που οι σχέσεις είναι αμοιβαίες τότε επωφελείται η δράση και των δύο οργανισμών. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το βακτήριο *Escherichia coli*, ένας χαρακτηριστικός μικροοργανισμός στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου, που παράγει βιταμίνη Κ η οποία απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος και ακολουθεί μεταφορά της στα κύτταρα του ανθρώπου, ενώ ταυτόχρονα ο οργανισμός του ατόμου αποτελεί τον κατάλληλο χώρο για τη διαβίωση του αλλά και το κατάλληλο θρεπτικό υπόστρωμα με σκοπό την ανάπτυξή του. Τέλος είναι αξιοσημείωτες και οι παρασιτικές σχέσεις κατά τις οποίες ένας μικροοργανισμός αναπτύσσεται σε βάρος του ξενιστή στον οποίο και επάγει διαταραχές. Η ομαλή σχέση ανάμεσα στους οργανισμούς της φυσιολογικής χλωρίδας μπορεί να μεταβληθεί. Για παράδειγμα η *Escherichia coli* δύναται να μετατραπεί από αβλαβές ή ωφέλιμο βακτήριο σε παθογόνο μικροοργανισμό, αν υποστεί μετατόπιση από το παχύ έντερο (στο οποίο και φυσιολογικά διαβιεί) σε κάποιο άλλο όργανο του σώματος.

Τα μικρόβια που αποικίζουν το ανθρώπινο σώμα είναι κατά κανόνα ευεργετικά. Η παρουσία της φυσιολογικής χλωρίδας στον οργανισμό του ανθρώπου είναι χρήσιμη για την ανθρώπινη υγεία ποικιλοτρόπως. Αρχικά αποτρέπει τον αποικισμό του ατόμου από παθογόνα μικρόβια τα οποία τείνουν να εγκατασταθούν. Παράγει επίσης ουσίες με ανασταλτική ή θανατηφόρα δράση έναντι άλλων παθογόνων μη μελών της φυσιολογικής χλωρίδας. Ταυτόχρονα αυξάνει τη φυσική και προσαρμοστική ανοσία, καθιστώντας με αυτόν τον τρόπο τον ξενιστή πιο ικανό και πιο έτοιμο ώστε να αντιδράσει σε μικροοργανισμούς με παθογόνα συμπεριφορά. Συντελεί μάλιστα στη σύνθεση χημικών ουσιών όπως βιταμινών και αμινοξέων που είναι πολύτιμα για το μεταβολισμό του ατόμου. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί ότι δίχως τον απαιτούμενο έλεγχο των αριθμών των μικροοργανισμών οι οποίοι αποικίζουν το σώμα, μπορεί να υπάρξουν σοβαρά προβλήματα στην υγεία του ανθρώπου. Ποικίλες ασθένειες όπως η ακμή, η περιοδοντική νόσος, το έλκος, το άσθμα, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, ο αυτισμός, η νόσος του Parkinson, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου κ.α. συνδέονται με τη διαταραχή της σύνθεσης του μικροβιώματος στο

ανθρώπινο σώμα. Συνεπώς ο προσδιορισμός και η κατανόηση των λειτουργικών δράσεων και των ρόλων των μικροβίων είναι απαραίτητα με σκοπό την καταπολέμηση λοιμώξεων καθώς επίσης και την πρόληψη ή τη θεραπεία σοβαρών νοσημάτων (Αναστασίου κ.α., 2013).

## Κεφάλαιο 3: Μικροβίωμα

### 3.1. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

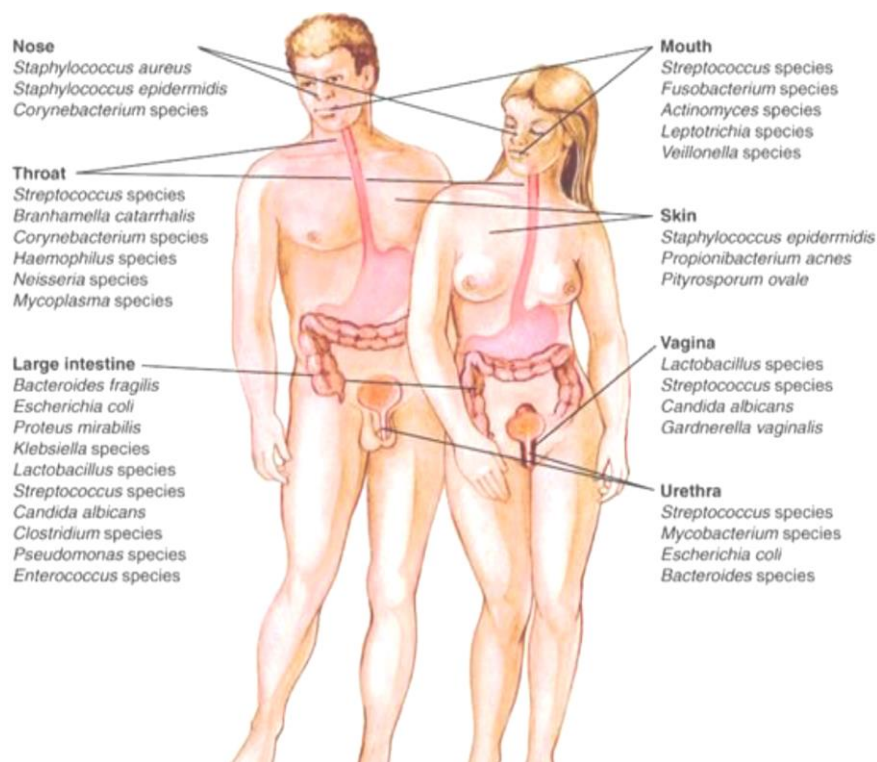
Για την εξέταση του όρου του μικροβιώματος του ατόμου απαραίτητη προϋπόθεση είναι η αποσαφήνιση συγκεκριμένων ορισμών. Αρχικά σύμφωνα με τους Lederberg και McCray η μικροβιοκοινότητα (*microbiota*) ορίζεται ως το σύνολο ή η συγκέντρωση των μικροοργανισμών που διαβιούν σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον, όπως στο ανθρώπινο σώμα (Marchesi et al., 2015; Lederberg et al., 2001). Οι οργανισμοί που ζουν στους ανθρώπους καλούνταν παλαιότερα ως μικροχλωρίδα (*microflora*), ένας όρος ο οποίος πλέον θεωρείται ξεπερασμένος καθώς υποδηλώνει πως οι άνθρωποι έχουν αποικιστεί από μικροσκοπικά φυτά. Οι οργανισμοί οι οποίοι απαρτίζουν τη μικροβιοκοινότητα του ατόμου δεν είναι φυτά, αλλά μικροοργανισμοί διαφόρων ειδών. Όσον αφορά την έννοια του μικροβιώματος (*microbiome*), υπάρχουν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία δύο ορισμοί, ο γονιδιακός και ο οικολογικός. Σύμφωνα με το γονιδιακό ορισμό όπως ακριβώς το σύνολο των ανθρώπινων γονιδίων ορίζεται ως ανθρώπινο γονιδίωμα, με τον ίδιο τρόπο ο όρος μικροβίωμα υποδηλώνει το σύνολο των γονιδίων που υπάρχουν σε όλα τα μικρόβια τα οποία συνδέονται με ένα συγκεκριμένο ξενιστή. Ωστόσο με βάση τον οικολογικό ορισμό, οι οικολόγοι γενικά κάνουν χρήση της κατάληξης «-βίωμα» με σκοπό την περιγραφή του συνόλου των φυτών και ζώων τα οποία διαβιούν σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον. Έτσι λοιπόν υπάρχουν διάφορα χερσαία και υδάτινα -βιώματα τα οποία χαρακτηρίζονται από παρόμοιες κλιματολογικές συνθήκες και συλλογές ζωντανών οργανισμών. Υπό την έννοια αυτή, το μικροβίωμα ορίζεται ως ένα πολύπλοκο οικοσύστημα αποτελούμενο από τα μικρόβια μέσα και πάνω στο ανθρώπινο σώμα – δηλαδή το σύνολο ή τη συγκέντρωση των μικροβίων οι οποίοι ζουν στο ανθρώπινο φυσικό περιβάλλον (ενδιαίτημα). Από τους δύο παραπάνω ορισμούς εκείνος που φαίνεται να είναι ο πλέον επικρατέστερος και ο πιο εύχρηστος στην επιστημονική κοινότητα είναι ο οικολογικός ορισμός.

### 3.2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Το ανθρώπινο μικροβίωμα αναφέρεται σε ένα σύνολο μικροβιακών πληθυσμών που αποικίζουν το ανθρώπινο σώμα. Πιο συγκεκριμένα βρίσκεται στο δέρμα, σε ολόκληρο το γαστρεντερικό σωλήνα, το ανώτερο αναπνευστικό και το ουροποιηγεννητικό σύστημα,



με σύνθεση η οποία ωστόσο διαφέρει κατά τόπους, όπως διαφέρει η σύνθεση και η ποσότητα κατά μήκος του γαστρεντερικού συστήματος (Γύπας κ.α., 2013). Στην **Εικόνα 1** δίδεται η ποιοτική σύσταση των διαφορετικών μικροβιακών πληθυσμών που κατανέμονται στα διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος.



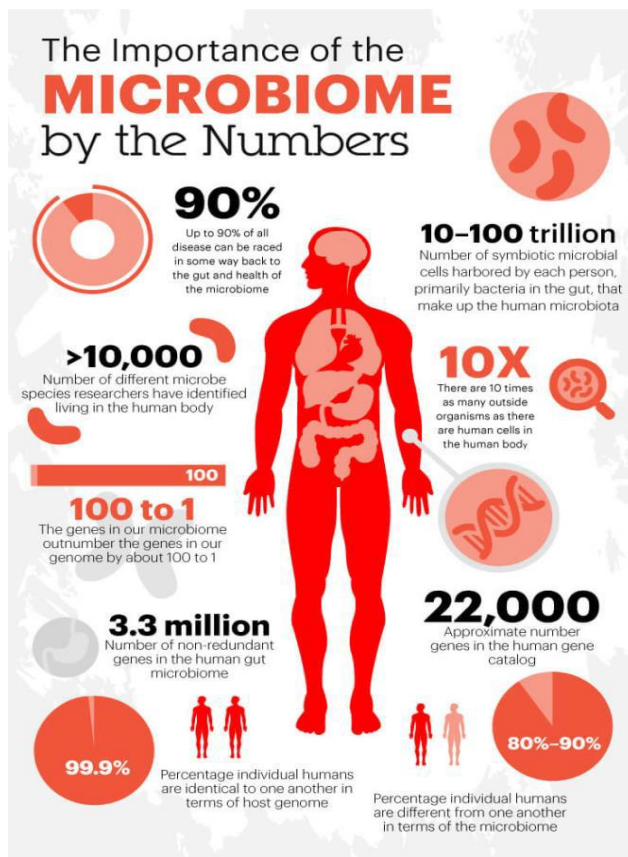
**Εικόνα 1.** Το μικροβιακό προφίλ του ανθρώπινου μικροβιώματος.

Πηγή: [https://athenslab.gr/upload/file/enteriko\\_mikrobiwma\\_kai\\_EnteroScan.pdf](https://athenslab.gr/upload/file/enteriko_mikrobiwma_kai_EnteroScan.pdf)

Κάποια ιδιαίτερα εντυπωσιακά νούμερα του ανθρώπινου μικροβιώματος είναι τα ακόλουθα (**Εικόνα 2**):

- Ο αριθμός τους είναι τάξης των τρισεκατομμυρίων, εκ των οποίων το 90 % βρίσκεται στο έντερο.
- Είναι 10 φορές περισσότεροι από τα κύτταρα του ανθρώπου ή απλούστερα το ανθρώπινο ον αποτελείται από 90 % μικρόβια και κατά 10 % από ανθρώπινα κύτταρα, το οποίο συνεπάγεται ότι οι άνθρωποι δεν πρέπει να αποκαλούνται απλώς οργανισμοί, αλλά υπερ-οργανισμοί.
- Τα γονίδια τους είναι 100 φορές περισσότερα από τα ανθρώπινα.
- Οι επιτελούμενες βιοχημικές αντιδράσεις του μικροβιώματος είναι συγκρίσιμες με τον αριθμό και την πολυπλοκότητα των βιοχημικών αντιδράσεων του ήπατος

- Το μικροβίωμα ελέγχει και λαμβάνει μέρος σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες στον οργανισμό του ανθρώπου
- Όλα τα παραπάνω στρέφουν τους επιστήμονες να αναφέρουν ένα νέο όργανο του ανθρωπίνου σώματος ή ένα ξεχασμένο όργανο (αν θυμηθεί κανείς την αναφορά πρώτου του Ιπποκράτη στη σημασία του εντέρου).



**Εικόνα 2.** Ορισμένα αριθμητικά στοιχεία του μικροβιώματος του ανθρώπου.

Πηγή: [https://athenslab.gr/upload/file/enteriko\\_mikrobiwma\\_kai\\_EnterScan.pdf](https://athenslab.gr/upload/file/enteriko_mikrobiwma_kai_EnterScan.pdf)

Όπως προαναφέρθηκε στην περίπτωση του ανθρώπου, το μικροβίωμα περιέχει πάνω από 100 τρισεκατομμύρια βακτήρια, ιούς, αρχαία και μύκητες που διαβιούν εντός ή επί του ανθρωπίνου σώματος. Στην ουσία, ο αριθμός των μικροβίων που αποικούν στο ανθρώπινο σώμα είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερος από το συνολικό αριθμό των ανθρωπίνων κυττάρων.

Η μικροχλωρίδα κάθε ατόμου είναι μοναδική – ως δηλαδή μικροβιακό αποτύπωμα – ωστόσο οι φυσιολογικές λειτουργίες των μικροχλωρίδων είναι συνήθως κοινές, έχοντας μεγάλο αντίκτυπο στην ανθρώπινη υγεία. Οι λειτουργίες που έχουν

αποδοθεί στις μικροχλωρίδες είναι η σύνθεση βιταμινών (βιταμίνη Κ, βιταμίνες συμπλέγματος Β και συγκεκριμένα βιταμίνη Β<sub>12</sub> και Β<sub>9</sub>), ο μεταβολισμός χολικών αλάτων, ο καταβολισμός φυτικών ινών, βλέννης και λιπαρών οξέων, η καταπολέμηση επιθέσεων από άλλους επιβλαβείς μικροοργανισμούς (διατηρώντας την ακεραιότητα του βλεννογόνου του εντέρου), η ρύθμιση φλεγμονωδών αντιδράσεων και η ομοιοστάση του ανοσοποιητικού συστήματος (Γύπας κ.α., 2013; Sekirou et al., 2010).

Παρά το γεγονός ότι το ανθρώπινο σώμα είναι φορέας μικροβίων, υπάρχουν ορισμένα όργανα στα οποία περιέχονται πολύ περισσότερα μικρόβια συγκριτικά με τα υπόλοιπα. Τα εν λόγω όργανα είναι συνήθως αυτά τα οποία έρχονται σε επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον. Επομένως τα πιο πολλά μικρόβια στον άνθρωπο, εντοπίζονται στη στοματική κοιλότητα, στο δέρμα, στο λεπτό και παχύ έντερο και στον κόλπο. Σε καθεμία μάλιστα από τις παραπάνω περιοχές, τα είδη των μικροοργανισμών που είναι σε μεγάλη αφθονία διαφέρουν. Γενικά, όσον αφορά τους μικροοργανισμούς που περιέχονται στο ανθρώπινο σώμα, το μεγαλύτερο μέρος καλύπτεται από βακτήρια και ακολουθούν σε μικρότερα ποσοστά οι μύκητες και τα αρχαία. Συνεπώς το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι ένα πολύπλοκο οικοσύστημα, το οποίο είναι αποτελούμενο από ένα σύνολο διαφορετικών μικροβιακών πληθυσμών. Από το σύνολο των πληθυσμών αυτών που αποικίζουν σε οποιαδήποτε ανατομική περιοχή, παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για τη διερεύνηση της μικροβιακής κοινότητας που διαβιεί στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου. Το ενδιαφέρον αυτό αποτυπώνεται από την προσπάθεια ανάπτυξης προηγμένων αναλύσεων (με κυριότερη τη μεταγονιδιωματική), για την μελέτη του ανθρώπινου μικροβιώματος (Γύπας κ.α., 2013).

### **3.3. ΜΕΤΑΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ**

Η χρήση της μεταγονιδιωματικής, μιας εξαιρετικά εξελιγμένης μεθόδου με τεράστια συμβολή στον προσδιορισμό της σύνθεσης του μικροβιώματος του ανθρώπου, έγινε αρχικά από τους Handelsman et al. (1998), όπου πρωτοεμφανίστηκε σε μια δημοσίευση του συγκεκριμένου έτους. Με τον όρο «μεταγονιδίωμα» γίνεται αναφορά στην ιδέα ότι μια συλλογή γονιδίων που έχουν αλληλουχηθεί απευθείας από περιβαλλοντικό δείγμα, δύναται να αναλυθούν με τον ίδιο τρόπο όπως αναλύεται ένα ενιαίο γονιδίωμα. Απλούστερα ως μεταγονιδίωμα ορίζεται το σύνολο των γονιδίων (από διαφορετικούς μικροοργανισμούς) που περιέχονται σε ένα περιβαλλοντικό δείγμα και μπορούν να

αναλυθούν με τρόπο ανάλογο με εκείνο ενός μοναδικού γονιδιώματος. Στη κλασική μικροβιολογία, την αλληλούχιση μικροβιακών γονιδιωμάτων και τη γονιδιωματική το ερευνητικό κοινό μελετά τους οργανισμούς, βασιζόμενο στις περισσότερες περιπτώσεις στη μικροβιακή καλλιέργεια. Σύμφωνα με τις τελευταίες εξελίξεις αλλά και δεδομένα στο χώρο της μεταγονιδιωματικής υπάρχει η δυνατότητα για μια στοχευμένη αλληλούχιση (*sequencing*) συγκεκριμένων γονιδίων (16S rRNA) για την παραγωγή του προφίλ της ποικιλομορφίας ενός φυσικού δείγματος. Η συγκεκριμένη εξέλιξη αποτελεί ευκαιρία για τη συλλογή σημαντικών πληροφοριών και ευρημάτων, αναφορικά με τον τρόπο σύνθεσης των μικροβιακών κοινοτήτων (Schulze-Schweifing, et al. 2014). Εκτός της τεχνικής της στοχευμένης αλληλούχισης συγκεκριμένων γονιδίων, υπάρχει και η τυχαία αλληλούχιση του μεταγονιδιώματος, όπου στην εν λόγω τεχνική γίνεται τυχαία η διάτμηση του DNA σε μικρά μέρη, εν συνεχεία γίνεται μαζικά η αλληλούχιση αυτών των μερών και τελικά από τα μικρά κομμάτια δημιουργούνται μεγαλύτερες ακολουθίες (Σκούφος, 2017).

Όσον αφορά στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα, η μεταγονιδιωματική χαρακτηρίζεται ως η ανάκτηση (ή απομόνωση) του γενετικού υλικού απευθείας από τις εντερικές επιφάνειες και περιλαμβάνει την ανάλυση ολόκληρου του DNA σε έναν οργανισμό. Από τους πρώτους χαρακτηρισμούς του μικροβιώματος του ατόμου, διαπιστώθηκε η ύπαρξη σημαντικού μικροβιακού εμπλουτισμού σε μεταβολικές οδούς οι οποίες προάγουν τη συγκομιδή ενέργειας διαμέσου της Διατροφής. Συν της άλλης χάρις την ανάπτυξη της λειτουργικής μεταγονιδιωματικής, προκύπτουν νέες λειτουργίες του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος που αφορούν κυρίως στο μεταβολισμό των διαιτητικών ινών από δραστικά ένζυμα υδατανθράκων προκειμένου να τα μεταβολίσουν (αποικοδομήσουν) σε σταθερούς μονοσακχαρίτες και δισακχαρίτες (Tasse et al., 2010).

Η συγκεκριμένη μελέτη των Tasse et al. (2010), αποτύπωσε για πρώτη φορά ένα κατάλογο μικροοργανισμών του ανθρώπινου εντέρου, όπου γίνεται περιγραφή περισσότερων των 3 εκατομμυρίων μη πλεοναζόντων γονιδίων στο ανθρώπινο μικροβίωμα και υποδεικνύεται ότι σε αυτό περιέχονται 150 φορές περισσότερα γονίδια από ότι στον ξενιστή του. Ακόμη, σημειώνεται ότι όλο σχεδόν το σύνολο των γονιδίων (περισσότερο από 99 %) είναι βακτηριακά με τον κάθε άνθρωπο να μπορεί να περιέχει πάνω από 150 διαφορετικά είδη, εκτιμώντας ότι περίπου το 40% των μεμονωμένων βακτηριακών γονιδίων ενός ανθρώπου κατανέμονται τουλάχιστον στο ήμισυ του

ανθρώπινου πληθυσμού και υποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο την έννοια ενός βασικού συνόλου γονιδίων του μικροβιώματος και τις λειτουργικές ομοιότητες ανάμεσα στα άτομα.

Οι Arumugam et al. (2011) οι οποίοι μελέτησαν τους εντερότυπους του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος, πρότειναν τη παρουσία ορισμένων εντεροτύπων σε άτομα σύμφωνα με τη λειτουργική μεταγονιδιωματική ανάλυση τριών διαφορετικών ασθενών από διάφορα μέρη του κόσμου. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι εντερότυποι εμφανίζονται ιδιαίτερα περίπλοκοι διότι πιθανώς να μην καθοδηγούνται από διατροφικές συνήθειες ούτε, κατά γενική ομολογία, μπορούν απλώς να εξηγούνται μέσα από ιδιότητες του ξενιστή (όπως ηλικία και δείκτη μάζας σώματος), δεν είναι απολύτως ξεκάθαρη η έννοια του εντερότυπου σε σχέση με τις λειτουργικές συνέπειες. Για το λόγο αυτό περαιτέρω μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να διεξαχθούν ώστε να μπορέσουν να αποδείξουν αυτήν την εξαιρετικά ενδιαφέρουσα έννοια, αλλά και κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εντεροτύπων και ασθενειών, όπως καρκίνου του παχέος εντέρου, παχυσαρκίας, διαβήτη, καρδιαγγειακών παθήσεων και άλλων παθολογικών καταστάσεων.

Η μεταγονιδιωματική εποχή θέτει επίσης καιρικές βάσεις στη μελέτη του γονιδιώματος των ιών. Επιστημονικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι ο οργανισμός του ανθρώπου φιλοξενεί μια τεράστια ποικιλία ιών, που συνθέτουν το ανθρώπινο ιώμα (*virome*). Οι περισσότεροι από αυτούς είναι βακτηριοφάγοι και μάλιστα αρκετοί έχουν αρχίσει να χαρακτηρίζονται (Breitbart et al., 2008). Σύμφωνα με τους Breitbart et al. (2008), έγινε διερεύνηση της αλλαγής του ιώματος στα κόπρανα των νεογνών μεταξύ πρώτης και δεύτερης νεογνικής εβδομάδας. Διαπιστώθηκε η δραστική μεταβολή του ιϊκού πληθυσμού στα πρώτα κιόλας στάδια ζωής. Οι περισσότεροι από τους μισούς ιούς ήταν παρόντες στην πρώτη εβδομάδα και δεν ήταν ανιχνεύσιμοι στη δεύτερη. Αν και τα εν λόγω επιστημονικά ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με το DNA των ιωμάτων υγιών ενηλίκων, είναι συμβατά με την ταχέως μεταβαλλόμενη σύνθεση της μικροχλωρίδας των παιδιών. Επιπλέον οι Reyes et al. (2010), πραγματοποίησαν μια αντίστοιχου τύπου μελέτη του ιώματος στα κόπρανα των διδύμων και των μητέρων τους. Τα κύρια ευρήματα της έρευνας ήταν η ύπαρξη κοινών στοιχείων του ιώματος μεταξύ διδύμων και των μητέρων τους, καθώς και η εμφάνιση σταθερότητας των ιϊκών κοινοτήτων στα άτομα ξεχωριστά, κατά τη διάρκεια του έτους. Τέλος από μια έρευνα των Minot et al.

(2011) αναφορικά με το ανθρώπινο ίωμα του εντέρου, πιο συγκεκριμένα τις διαφορές ή την ποικιλία του μεταξύ των ατόμων και ιδίως τη διερεύνηση της διασύνδεσής του με τη διατροφή παρατηρήθηκε ότι οι φάγοι αν και προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής, δείχνουν να είναι περιστασιακοί διότι άτομα που καταναλώνουν το ίδιο φαγητό δεν φέρονται να έχουν ταυτόσημα ίωματα.

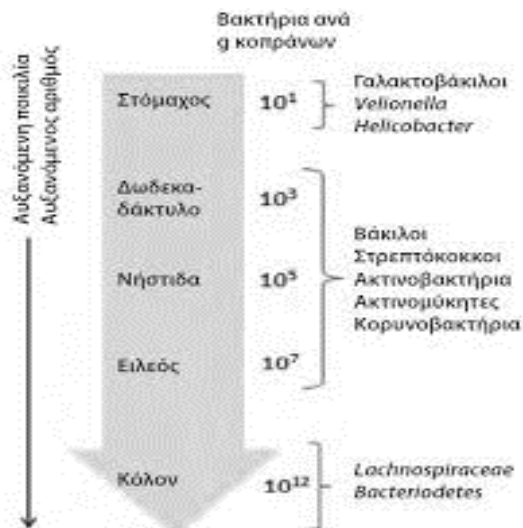
Συμπερασματικά, η ανάπτυξη της μεταγονιδιωματικής είναι ένα ορόσημο στη μελέτη του ανθρώπινου μικροβιώματος καθώς αποτελεί πολύτιμο εργαλείο με σκοπό τη σε βάθος ανάλυση των μικροβιακών κοινωνιών, παρέχοντας ενημερωτικό υλικό για την νουκλεοτιδική αλληλουχία των γονιδίων από το σύνολο του γονιδιώματος της μικροχλωρίδας. Ταυτόχρονα παρέχει μια άκρως ενδελεχή περιγραφή του συνόλου των γονιδίων τα οποία εντοπίζονται σε μια συγκεκριμένη μικροχλωρίδα και εξασφαλίζει την ταυτοποίηση (αναγνώριση) της λειτουργικής και βιολογικής σημασίας των μικροχλωρίδων αφενός στη φυσιολογική και αφετέρου στη νοσηρή κατάσταση του ξενιστή. Τέλος, η μελέτη για το ανθρώπινο μικροβίωμα της οποίας θεμέλιο αποτελεί η μεταγονιδιωματική, επεκτείνεται και από μεθόδους ή τεχνικές ανάλυσης για το χαρακτηρισμό των πρωτεϊνών (πρωτεομική ανάλυση) ή μεταβολικών διαδικασιών (μεταβολομική), γεγονός το οποίο ανοίγει το δρόμο για ένα εξελισσόμενο τεχνολογικό πεδίο ικανό να ερευνά πέραν από τη σύνθεση της μικροχλωρίδας, μεταβολικές και άλλες λειτουργίες, αλληλεπιδράσεις των μικροβίων μεταξύ τους ή αλληλεπιδράσεις μεταξύ μικροβίων - ξενιστή και τέλος παράγοντες οι οποίοι διασυνδέονται με τη διατήρηση του μικροβιώματος του ατόμου (Γύπας κ.α., 2013).

## Κεφάλαιο 4: Γαστρεντερικό μικροβίωμα

### 4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Χωρίς αμφιβολία η βασικότερη θέση για την ανάπτυξη των μικροβίων στο σώμα κάθε ανθρώπου είναι το γαστρεντερικό σύστημα. Με βάση πρόσφατα υπολογιστικά στοιχεία εκτιμάται ένας αριθμός της τάξεως των  $3,8 \cdot 10^{13}$  βακτηρίων που αποικίζουν το παχύ έντερο ενός ενήλικου ατόμου, με σωματικό βάρος 70 kg και νεαρής ηλικίας (20-30 χρονών), αντιπροσωπεύοντας το 0,3 % του συνολικού βάρους του σώματος (Sender et al., 2016).

Γενικώς η γαστρεντερική οδός του οργανισμού του ανθρώπου αποικίζεται από ένα ευρύ φάσμα μικροβίων που συνθέτουν το γαστρεντερικό μικροβίωμα. Κατά μήκος του γαστρεντερικού συστήματος υπάρχει ετερογένεια τόσο στα είδη όσο και στον αριθμό των μικροοργανισμών. Όσον αφορά την ποιοτική σύσταση της μικροχλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος, στο στόμαχο αναπτύσσονται οι γαλακτοβάκλιοι, τα ελικοβακτηρίδια και τα βακτήρια του γένους *Veillonella*, στις περιοχές του λεπτού εντέρου (δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα και ειλεό) αναπτύσσονται οι βάκλιοι, οι στρεπτόκοκκοι, τα ακτινοβακτήρια, οι ακτινομύκητες και τα κορυνοβακτήρια και στο παχύ έντερο (κόλον) αναπτύσσονται τα βακτηριοειδή και οι μικροοργανισμοί της Οικ. *Lachnospiraceae*. Αναφορικά με την ποσοτική σύσταση της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας, στο στόμαχο ο αριθμός των μικροοργανισμών είναι ίσος με 10 βακτήρια/g ενώ όσον αφορά στα διάφορα μέρη του λεπτού εντέρου ο αριθμός των μικροβίων συγκεκριμένα στο δωδεκαδάκτυλο είναι  $10^3$  βακτήρια/g, στη νήστιδα  $10^5$ /g και στον ειλεό  $10^7$  βακτήρια/g. Τέλος η πλειονότητα των μικροοργανισμών, συγκεκριμένα  $10^{12}$  βακτήρια/g κοπράνων, εντοπίζεται στο κόλον (παχύ έντερο). Τα ανωτέρω στοιχεία αποτυπώνονται και στην **Εικόνα 3** με αξιοσημείωτη παρατήρηση ότι κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού (δηλαδή από το στομάχι, προς το λεπτό έντερο και από εκεί στο παχύ έντερο) παρουσιάζεται αύξηση τόσο της ποικιλίας όσο και της αφθονίας των μικροοργανισμών, (δηλαδή εμφανίζονται περισσότερα μικροβιακά είδη και υψηλότερες ποσότητες τους) (Γύπας κ.α., 2013).



**Εικόνα 3.** Μεταβολές στον αριθμό και τη σύνθεση της μικροχλωρίδας κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού.

Πηγή: <http://srv54.mednet.gr/archives/2013-3/pdf/272.pdf>

#### 4.2. ΕΝΝΟΙΑ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Πιο αναλυτικά, ως γαστρεντερική μικροχλωρίδα αναφέρεται η κοινότητα μικροοργανισμών (βακτηρίων, αρχαίων, μυκήτων, πρωτοζώων και ιών) που διαβιούν στη γαστρεντερική περιοχή κάθε ανθρώπου, ζυγίζουν συνολικά περίπου μέχρι 2 κιλά και περιέχουν τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 1000 διαφορετικών ειδών γνωστών βακτηρίων. Το 1/3 του συνολικού εντερικού μικροβιώματος είναι κοινό για όλους τους ανθρώπους, ενώ τα υπόλοιπα 2/3 είναι συγκεκριμένα για το κάθε άτομο (Γύπας κ.α., 2013). Η μοναδική διαφορά της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας με το γαστρεντερικό μικροβίωμα είναι ότι το γαστρεντερικό μικροβίωμα αφορά το σύνολο των γονιδίων των μικροβίων της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας ενός ατόμου. Γενικά στη διεθνή βιβλιογραφία οι όροι «γαστρεντερική μικροχλωρίδα» και «γαστρεντερικό μικροβίωμα» εναλλάσσονται και δεδομένου της πλειονότητας των μικροβίων στο έντερο (συγκεκριμένα στο κόλον), όπως αναφέρθηκε προηγουμένως χαρακτηρίζονται ως «εντερική μικροχλωρίδα» και «εντερικό μικροβίωμα» αντίστοιχα. Συνεπώς ο όρος «gut microbiota» αναφέρεται στο σύνολο των μικροβίων που ζουν στο γαστρεντερικό σύστημα των ανθρώπων και αποτελείται από μικρόβια, ιούς και ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς, ενώ ο όρος «gut microbiome» (εντερικό μικροβίωμα: ακριβής ονομασία) είναι το σύνολο των γονιδίων των



μικροοργανισμών της εντερικής μικροχλωρίδας ενός ανθρώπου, οι οποίοι διαβιούν κυρίως στην περιοχή του παχέος εντέρου (που είναι μία από τις κυριότερες περιοχές του ανθρωπίνου σώματος και επικοινωνεί με το εξωτερικό περιβάλλον) (Γύπας κ.α.,2013).

Ο πρώτος κατάλογος μικροβιακών γονιδίων του ανθρώπινου εντέρου διαμορφώθηκε από τους Qin et al. (2010), ύστερα από τη μεταγονιδιωματική αλληλούχηση, μέσα από ανάλυση 124 ευρωπαϊών ατόμων. Περιλαμβάνει 3,3 εκατομμύρια γονίδια με το πλειοψηφικό ποσοστό (άνω του 99 %) να είναι βακτηριακής προέλευσης και το υπόλοιπο να είναι ιικά ή και ευκαρυωτικά. Γενικά το μικροβίωμα του εντέρου περιέχει 150 φορές περισσότερο αριθμό γονιδίων συγκριτικά με τον αριθμό γονιδίων του ατόμου. Σύμφωνα με μια έκδοση ενός ιδιαίτερα ολοκληρωμένου καταλόγου γονιδίων αναφοράς του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος που κυκλοφόρησε από τους Li et al. (2014), προκύπτει ότι το εντερικό μικροβίωμα περιέχει περίπου 9,9 εκατομμύρια γονίδια (συγκεκριμένα 9.879.896 γονίδια). Ο συγκεκριμένος κατάλογος μικροβιακών γονιδίων περιλαμβάνει σχεδόν ολοκληρωμένα τα σύνολα των γονιδίων της πλειονότητας των μικροοργανισμών του εντέρου που απορρέουν από γονιδιωματικές αναλύσεις του μικροβιώματος ανθρώπων από διάφορες ηπείρους (όπως την Ευρώπη, την Ασία και τη Βόρεια Αμερική), παρέχοντας στοιχεία ενός εκτεταμένου καταλόγου μικροβιακών γονιδίων. Επιπλέον με βάση μια επιστημονική μελέτη του Ehrlich (2016) διαπιστώνεται ότι το κύριο μέρος του εντερικού μικροβιώματος σιγά σιγά ερμηνεύεται με έναν αρκετά ολοκληρωμένο τρόπο, γεγονός το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό με σκοπό την επίλυση θεμάτων που αφορούν την υγεία και την εμφάνιση ασθενειών του ανθρώπινου πληθυσμού.

Παρά το γεγονός ότι κάθε άτομο έχει μοναδικό μικροβίωμα, αυτό εκπληρώνει τις ίδιες φυσιολογικές λειτουργίες, έχοντας κατά συνέπεια άμεσα επίπτωση στην υγεία του. Οι βασικότερες λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος είναι η συμβολή στην πέψη των τροφών, τις οποίες δεν μπορούσε να πέψει το στομάχι και το λεπτό έντερο, όπως επίσης και στην παραγωγή ορισμένων υδατοδιαλυτών βιταμινών (συγκεκριμένα των βιταμινών του συμπλέγματος Β) και λιποδιαλυτών βιταμινών (συγκεκριμένα της βιταμίνη Κ), απαραίτητων για τον ανθρώπινο οργανισμό. Στις λειτουργίες επίσης του μικροβιώματος συγκαταλέγονται η συντέλεση στην καταπολέμηση τυχόν επιθέσεων από άλλους μικροοργανισμούς, με σκοπό τη διατήρηση της ολότητας του εντερικού

βλεννογόνου καθώς και η δράση του ως ένα αποτελεσματικό φράγμα, για την εξασφάλιση ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος (Γύπας κ.α., 2013).

Από τις παραπάνω λειτουργίες είναι σαφές ότι ένα υγιές και ισορροπημένο εντερικό μικροβίωμα αποτελεί το κλειδί με σκοπό τη διασφάλιση της ορθής λειτουργίας του πεπτικού συστήματος, εμποδίζοντας τυχόν διαταραχές που μπορεί να αποτελέσουν οινώ εμφάνισης ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn), καρκίνου του παχέος εντέρου, διαφόρων παθήσεων του πεπτικού συστήματος και άλλων παθολογικών καταστάσεων του ξενιστή (Γύπας κ.α., 2013).

#### 4.3. ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Όπως είναι ήδη γνωστό στην ανθρώπινη γαστρεντερική οδό αποικεί πλήθος μικροοργανισμών και συγκεκριμένα ιοί, ευκαρυωτικά κύτταρα, βακτήρια και ένα μέλος των *Archaeobacteria*, το *Methanobrevibacter smithii*. Τα βακτήρια ωστόσο είναι το κυρίαρχο τμήμα της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου, όπου η αναλογία και η ποσότητά τους ποικίλλουν κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού, με το μεγαλύτερο αριθμό βακτηριακών κυττάρων να εντοπίζεται στο παχύ έντερο που περιέχει περισσότερα από 400 διαφορετικά είδη. Τα εν λόγω είδη ανήκουν σε 9 φύλλα ή διαιρέσεις των 30 αναγνωρισμένων φύλλων, καλούμενα υπό τον όρο «εντερικό μικροβίωμα», όπου τα βακτήρια και συγκεκριμένα μέλη των διαιρέσεων των *Bacteroidetes* και των *Firmicutes* αποτελούν τα κυρίαρχα στοιχεία του (Sender et al., 2016; Wu et al., 2011; Turnbaugh et al., 2009). Ορισμένα πολύ χαρακτηριστικά Φύλλα με αντιπροσωπευτικά γένη τους είναι τα ακόλουθα:

- **Bacteroidetes**: αρνητικά κατά Gram βακτήρια, με περισσότερα από 20 γένη συμπεριλαμβανομένων των *Bacteroides*, *Prevotella* και *Corynebacterium*.
- **Firmicutes**: θετικά κατά Gram βακτήρια, τουλάχιστον 250 γένη, συμπεριλαμβανομένων των *Bacillus*, *Clostridium*, *Dorea*, *Mycoplasma*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Sporobacter* και *Roseburia*
- **Actinobacteria** (θετικά κατά Gram βακτήρια): *Bifidobacterium*, *Eggerthella*, *Collinsella* και *Propionibacterium*
- **Proteobacteria** (αρνητικά κατά Gram βακτήρια): Χαρακτηριστικά γένη *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Helicobacter* and *Serratia*

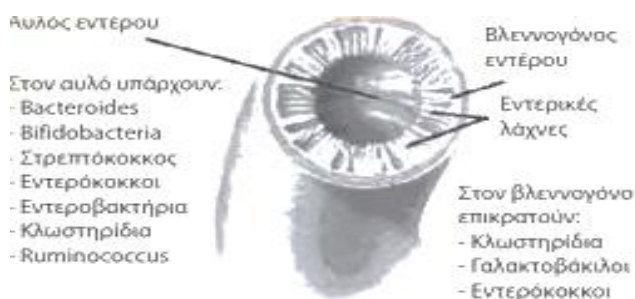
- *Lentisphaerae* (αρνητικά κατά Gram βακτήρια)
- *Cyanobacteria* (αρνητικά κατά Gram βακτήρια)
- *Fusobacteria* (αρνητικά κατά Gram βακτήρια)
- *Spirochaetes* (αρνητικά κατά Gram βακτήρια)
- *Verrucomicrobia* (αρνητικά κατά Gram βακτήρια)

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

**Εικόνα 4.** Φύλα βακτηρίων με παραδείγματα βακτηρίων σε επίπεδα γένους που αποικίζουν το άτομο.

Πηγή: <http://srv54.mednet.gr/archives/2013-3/pdf/272.pdf>

Δεδομένου των προσπαθειών μεγάλης κλίμακας που έχουν ταχύτατα συμβάλλει στην κατανόηση του πρακτικού αντίκτυπου της ανθρώπινης γονιδιωματικής παραλλαγής, το πρακτικό αντίκτυπο της παραλλαγής παραμένει ανεξερεύνητο στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Με αφορμή αυτό, οι Schloissnig et al. (2013), διεξήγαγαν μια μελέτη διαδοχικών δειγμάτων σε 207 άτομα (από την Ευρώπη και Βόρεια Αμερική), παρατηρώντας ότι οι εν λόγω άνθρωποι είχαν πάντα συγκεκριμένα στελέχη ανεξάρτητα από οποιεσδήποτε αλλαγές στη συνολική τους σύνθεση σε διάφορες χρονικές στιγμές. Συνεπώς το αξιοσημείωτο εύρημα από την εν λόγω επιστημονική μελέτη είναι η ύπαρξη χαρακτηριστικών στελεχών στο ανθρώπινο μικροβίωμα που δεν αποκαθίστανται εύκολα καθώς και η διαπίστωση ότι ένα άτομο μπορεί να έχει ένα μοναδικό μεταγονιδιωτικό γονότυπο που να είναι εκμεταλλεύσιμος για εξατομικευμένη διατροφή ή λήψη φαρμάκων. Ταυτόχρονα στις δειγματοληψίες που γίνονται εκτιμάται επίσης ένα αρκετά σημαντικό εύρημα αναφορικά με τις παρατηρούμενες διαφορές ανάμεσα στη σύνθεση του μικροβιώματος που υπάρχει στον εντερικό αυλό και στην υπάρχουσα σύνθεση μικροβιώματος στο βλεννογόνο, οι οποίες αποτυπώνονται με βάση την **Εικόνα 5** (Γύπας κ.α., 2013).



**Εικόνα 5.** Διαφορές στο ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου μεταξύ βλεννογόνου (όπου τα βακτήρια είναι προσκολλημένα) και εντερικού αυλού.

Πηγή: <http://srv54.mednet.gr/archives/2013-3/pdf/272.pdf>

Η βακτηριακή κοινότητα στο εσωτερικό του εντερικού συστήματος του κάθε ανθρώπου είναι μοναδική. Παρά την τεράστια ποικιλομορφία των βακτηρίων που είναι παρατηρούμενη μεταξύ των ατόμων, υποστηρίζεται, αν και δεν είναι πλήρως αποδεκτό από όλο το ερευνητικό κοινό, ότι το εντερικό μικροβίωμα στην πλειονότητα των ενηλίκων δύναται να ταξινομηθεί σε ξεχωριστές μορφές ή εντερότυπους, σύμφωνα με τα επίπεδα των βακτηριακών γενών *Bacteroides* και *Prevotella*. Το συγκεκριμένο δε, εύρημα

δείχνει την ύπαρξη μικρού αριθμού καλά ισορροπημένων συμβιωτικών καταστάσεων, ικανών να ανταποκριθούν με διαφορετικό τρόπο σε ποικίλους παράγοντες π.χ. ηλικία, κληρονομικότητα, φαρμακευτική αγωγή, διατροφή κ.λπ. Επιπλέον είναι γνωστό ότι το έντερο ενός ενήλικου ατόμου φιλοξενεί ένα μεγάλο αριθμό DNA και RNA ιών που συνιστούν μια τεράστια και ποικιλόμορφη κοινότητα αποτελούμενη από 2000 διαφορετικούς γονότυπους, χωρίς να είναι κυρίαρχος κάποιος από αυτούς. Πράγματι, ο πιο άφθονος ιός αντιπροσωπεύει μόνο περίπου το 6 % της κοινότητας, ενώ στα βρέφη ο πιο άφθονος ιός αντιπροσωπεύει πάνω από το 40 % της κοινότητας. Η πλειονότητα των DNA ιών είναι βακτηριοφάγοι, δηλαδή ιοί που προσβάλλουν, εισβάλλουν και εξοντώνουν βακτήρια, αποτελώντας την πλέον κυρίαρχη βιολογική οντότητα στη γη. Αντίθετα όσον αφορά τους RNA ιούς είναι συνήθως φυτικοί ιοί (Tazzini, 2015).

#### 4.4. ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΑΠΟ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ ΜΕΧΡΙ ΤΟ ΓΗΡΑΣ

Η εντερική μικροχλωρίδα κάθε ανθρώπου αλλάζει κατά τα διάφορα στάδια της ζωής του. Η αρχική διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος πραγματοποιείται κατά τη μεταγεννητική περίοδο, όπου το νεογνό μεταφέρεται από το στείρο περιβάλλον της μήτρας σε ένα περιβάλλον που βρίθεται από ένα τεράστιο πλήθος μικροβίων και η επιφάνεια του δέρματος όπως και οι βλεννογόνοι του νεογνού αποικίζονται από ποικίλα είδη μικροοργανισμών. Επίσης παρατηρούνται διαφορές στο μικροβίωμα μεταξύ ενός μωρού που γεννιέται κολπικά, δηλαδή με φυσιολογικό τρόπο, από εκείνο ενός μωρού που γεννιέται με καισαρική τομή. Συγκεκριμένα από τη μία πλευρά η άμεση επαφή των νεογνών με μικρόβια του γεννητικού σωλήνα κατά τον φυσιολογικό τοκετό επηρεάζει την ανάπτυξη του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος και γενικώς υποδηλώνεται από την ομοιότητα του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών με εκείνο του κόλπου των μητέρων τους, ενώ από την άλλη πλευρά νεογνά γεννημένα με καισαρική τομή εμφανίζουν διαφορετική σύσταση στην εντερική τους μικροχλωρίδα συγκριτικά με τα νεογνά που είναι γεννημένα με φυσιολογικό τρόπο, με μεγαλύτερο κίνδυνο νοσοκομειακής μόλυνσης κατά τη διάρκεια της επέμβασης, μεγαλύτερη ευπάθεια σε παθογόνα και πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικών νοσημάτων (Γύπας κ.α., 2013). Επίσης, έχει διαπιστωθεί, ότι οι μικροχλωρίδες των ενήλικων μονοζυγωτικών ήταν ίδιες με αυτές των υπολοίπων αδερφών τους, με τον αποικισμό της μικροχλωρίδας από την κοινή μητέρα στο παιδί να αποτελεί κρίσιμότερο παράγοντα στη

διαμόρφωση του μικροβιώματος των ενηλίκων από ότι το γενετικό τους υπόβαθρο. Μετά το πέρας του πρώτου χρόνου ζωής, το εντερικό μικροβίωμα κάθε παιδιού αρχίζει σταδιακά να μοιάζει με το μικροβίωμα ενός νεαρού ενήλικα και τότε είναι η περίοδος όπου το ανθρώπινο μικροβίωμα επιδρά περισσότερο στο ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού. Παρά το γεγονός ότι το μικροβίωμα αρχίζει να διαμορφώνεται ήδη από τα πρώτα κίολαξ στάδια της ζωής του ανθρώπου, η πλήρης σύνθεση των κυριότερων βακτηριακών πληθυσμών δεν σταθεροποιείται μέχρι τουλάχιστον τα δύομισι πρώτα χρόνια της ζωής (Vaughan et al., 2000; Mandar et al, 1996).

Όπως είναι, ίσως, φυσικό το μητρικό γάλα είναι καθοριστική σημασίας αφενός στη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας και αφετέρου στον θωρακισμό του οργανισμού από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών (βακτηρίων). Ο μαστικός αδένας κατοικείται από ανοσολογικά κύτταρα προερχόμενα από το έντερο με αποτέλεσμα οι εκκρίσεις από το μαστό να περιέχουν IgA αντισώματα. Επιπλέον το μητρικό γάλα περιέχει εκτός των αντισωμάτων και άλλους παράγοντες όπως η καζεΐνη που διασπώμενη παράγει γλυκομακροπεπτίδια και η λακτοφερίνη που προστατεύουν το μη πλήρως ανεπτυγμένο έντερο του θηλάζοντος παιδιού από λοιμώδεις παράγοντες.

Ο ρόλος παρ' όλα αυτά των μικροβίων του μητρικού γάλακτος δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε μια μελέτη της μικροχλωρίδας του πρωτογάλακτος – στο παραγόμενο από το μαστό γάλα πριν ή μετά τον τοκετό – που διεξήχθη από τους Cabrera-Rubio et al. (2012), τα πιο συχνά απαντούμενα βακτήρια ήταν στρεπτόκοκκοι, γαλακτοβάκιλοι και σταφυλόκοκκοι, με προέλευση πιθανότατα από το δέρμα του μαστού. Αντιθέτως, το παραγόμενο από το μαστό γάλα τη χρονική περίοδο από τον πρώτο μέχρι και τον έκτο μήνα μετά τον τοκετό, περιλάμβανε βακτήρια απαντούμενα στη στοματική κοιλότητα που ήταν προερχόμενα πιθανότατα από τη χλωρίδα του στόματος του βρέφους. Ακόμη αξίζει να σημειωθεί πως τα περιεχόμενα στο μητρικό γάλα είδη μικροοργανισμών είναι τα πρώτα που εισέρχονται στον οργανισμό και μπορεί να επηρεάζουν τη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας του βρέφους, να συμβάλλουν σε μεταβολικές διεργασίες και να έχουν επίδραση στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μελέτη μάλιστα της μικροχλωρίδας του μητρικού γάλακτος αλλά και ο τρόπος που επιδρά στον οργανισμό του νεογνού δύναται να προωθήσει τη βελτίωση του τεχνητού γάλακτος υποκατάστασης, πιθανότατα μέσω της προσθήκης ευεργετικών βακτηριακών πληθυσμών.

Η εντερική μικροχλωρίδα των εγκύων γυναικών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι συγκρίσιμη με εκείνη των υγιών μαρτύρων, ωστόσο μεταβάλλεται κατά την πορεία της εγκυμοσύνης σε σημαντικό βαθμό ως προς τη δομή και τη σύνθεσή της, το οποίο συνεπάγεται μεγάλη μικροβιακή ποικιλομορφία μεταξύ των εγκύων γυναικών στον τρίτο μήνα κύησης (Koren et al., 2012). Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι είναι σχεδόν αδύνατο να γίνει πρόβλεψη της αλλαγής του εντερικού μικροβιώματος οποιασδήποτε γυναίκας από τη έναρξη έως το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης καθώς και ότι στην πλειονότητα των δειγμάτων από το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης παρατηρείται εμπλουτισμός σε *Actinobacteria* και *Proteobacteria*, ενώ το *Faecalibacterium* (μικρόβιο το οποίο παράγει βουτυρικό με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες) μειώνεται την περίοδο αυτή συγκριτικά με την αρχική περίοδο της εγκυμοσύνης.

Γενικώς στη μεγαλύτερη περίοδο της ενήλικης ζωής του ατόμου η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος παραμένει σχετικά σταθερή, μέχρι περίπου τα 60-65 χρόνια της ζωής του ανθρώπου. Ωστόσο, στους ηλικιωμένους άνω των 65 ετών, η εντερική μικροχλωρίδα παρουσιάζει αρκετές διαφορές μεταξύ αυτών των ατόμων και είναι διαφορετική από εκείνη των ατόμων νεότερης ηλικίας. Στους παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική μικροχλωρίδα συγκαταλέγονται η φθορά των ανθρωπίνων οργάνων με την πάροδο του χρόνου, η επιδείνωση της λειτουργίας των σιελογόνων αδένων, της λειτουργίας της πέψης, του χρόνου διέλευσης των τροφών στον εντερικό σωλήνα, αλλά και οι φλεγμονές. Επιπλέον ιδίως η διατροφή των ατόμων της τρίτης ηλικίας αποτελεί βασικό παράγοντα που θα καθορίσει τη διαμόρφωση της μικροχλωρίδας η οποία με τη σειρά της θα επιδράσει στην υγεία των ηλικιωμένων (Claesson et al., 2012). Τα επόμενα χρόνια εκτιμάται ότι θα επιτευχθεί η ρύθμιση της ανθρωπίνης εντερικής μικροχλωρίδας μέσω κατάλληλων και καίριων φαρμακευτικών και διατροφικών παρεμβάσεων, για να μειωθεί στο ελάχιστο η εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων σε άτομα της τρίτης ηλικίας. Επίσης πρωταρχική σημασία κατέχει και η τεχνολογική παρέμβαση στον τομέα αυτό, κάνοντας ανάλυση του προφίλ της μικροχλωρίδας, μεταβολομική ανάλυση και χρήση κατάλληλων μικροβιακών δεικτών με σκοπό να προσδιοριστεί το εντερικό μικροβίωμα ηλικιωμένων ατόμων το οποίο δεν παραπέμπει σε υγιές γήρας.

#### 4.5. ΠΡΟΦΙΛ ΥΓΙΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Το εντερικό μικροβίωμα (*gut microbiome*) το οποίο όπως προαναφέρθηκε είναι το σύνολο των γονιδίων των μικροοργανισμών της εντερικής μικροχλωρίδας ενός ατόμου, αποτελείται από 35.000 είδη βακτηρίων και με βάση επιστημονικές μελέτες των Frank et al. (2007) και του Ramakrishna (2007), εκτιμάται ότι στο ανθρώπινο μικροβίωμα υπάρχουν συνολικά περισσότερα από 10 εκατομμύρια βακτηριακά γονίδια.

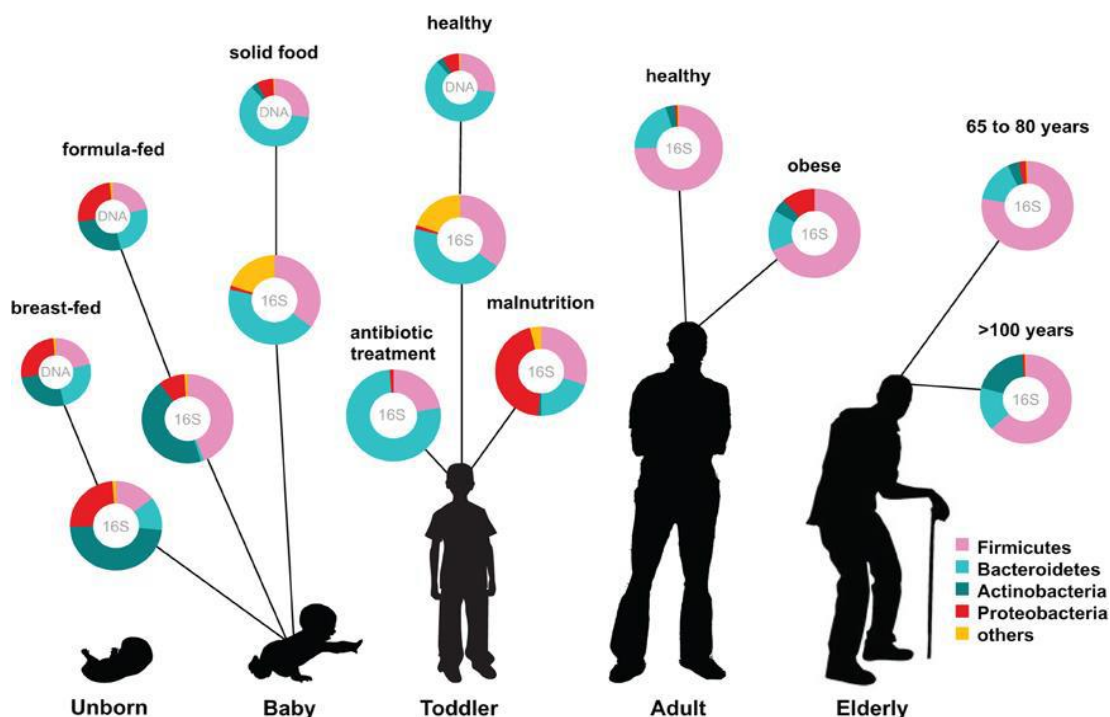
Σχετικά με το προφίλ του εντερικού μικροβιώματος και συγκεκριμένα τη διερεύνηση της συσχέτισης του μικροβιακού πλούτου στο ανθρώπινο έντερο με τους μεταβολικούς δείκτες, διεξήχθη στη Δανία μια έρευνα από τους Le Chatelier et al. (2013), όπου εξετάζεται η μικροβιακή σύνθεση του εντέρου σε συνολικό δείγμα πληθυσμού 292 ανθρώπων, εκ των οποίων οι 169 ήταν παχύσαρκοι, ενώ οι υπόλοιποι 123 συμμετέχοντες δεν ήταν. Η ανωτέρω μελέτη διαπίστωσε διαφορές στο μικροβιακό πλούτο μεταξύ της ομάδας των παχύσαρκων ατόμων και της ομάδας των ανθρώπων που δεν ήταν παχύσαρκοι, με τα μη παχύσαρκα άτομα να εμφανίζουν μεγαλύτερο μικροβιακό πλούτο σε σχέση με τα παχύσαρκα. Από τη συγκεκριμένη μελέτη επίσης δημιουργήθηκε η έννοια του υψηλού και του χαμηλού αριθμού γονιδίων μικροβιώματος. Το υψηλό αριθμού γονιδίων μικροβίωμα περιλάμβανε, μεταξύ άλλων, *Butyrivibrio crossotus*, *Anaerotruncus colihominis*, *Akkermansia spp.* και *Faecalibacterium spp.*

Στα βασικά μάλιστα χαρακτηριστικά του μικροβιώματος τα οποία προάγουν την υγεία του πεπτικού συστήματος συγκαταλέγονται η μειωμένη παραγωγή υδρόθειου, η ανάπτυξη του μεθανιογόνου/ ακετογόνου οικοσυστήματος, η αυξημένη τάση παραγωγής υδρογόνου και η αυξημένη αναλογία παραγόντων παραγωγής βουτυρικού οξέος. Ακόμη, αξίζει να υπογραμμιστεί ότι τα άτομα που παρουσιάζουν υψηλό αριθμό γονιδίων των μικροοργανισμών εντερικής τους χλωρίδας, διαθέτουν ένα υγιές και λειτουργικά ισχυρό εντερικό μικροβίωμα, με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων και διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος.



**Πίνακας 2.** Μεταβολές της εντερικής χλωρίδας του ανθρώπου στα διάφορα ηλικιακά στάδια της ζωής του (Γύπας κ.α., 2013)

| ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ  |  | ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ  | ΕΝΗΛΙΚΙΩΣΗ  | ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ  |
|---|--|---|---|---|
| Η μικροχλωρίδα εξαρτάται από τον τρόπο γέννησης   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Νέα στελέχη αντικαθιστούν παλαιότερα</li> <li>▪ Αύξηση της ποικιλίας</li> <li>▪ Πρώιμη μικροβιοτική ανάπτυξη οδηγεί σε υψηλού βαθμού αστάθεια</li> <li>▪ Αλλαγές εξαιτίας της διατροφής ή κάποιας νόσου</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Σχετικά σταθερή σύνθεση μικροχλωρίδας σε κάθε άνθρωπο</li> <li>▪ Διαφοροποιημένη μικροχλωρίδα μεταξύ των ατόμων</li> <li>▪ Η μικροχλωρίδα αλλάζει, αλλά με μικρότερο ρυθμό σε σχέση με την παιδική ηλικία</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Σημαντικά διαφοροποιημένες μικροχλωρίδες συγκριτικά με τις νεότερες ηλικίες</li> </ul> |
| Φυσιολογικός τοκετός  | Καισαρική Τομή   |   |   |   |
| Η μικροχλωρίδα εξαρτάται από τη μητέρα: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Lactobacillus</i></li> <li>▪ <i>Prevotella</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Staphylococcus</i></li> <li>▪ <i>Corynebacterium</i></li> <li>▪ <i>Propionibacterium</i></li> <li>▪ Ευπάθεια σε παθογόνα</li> <li>▪ Κίνδυνος αλλεργικών νοσημάτων</li> </ul> |   |   |   |



Εικόνα 6. Η μικροβιακή σύνθεση του μικροβιώματος στις διάφορες ηλικίες.

Πηγή: [https://athenslab.gr/upload/file/enteriko\\_mikrobiwma\\_kai\\_EnterScan.pdf](https://athenslab.gr/upload/file/enteriko_mikrobiwma_kai_EnterScan.pdf)

Αντίθετα σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες των Swidsinski et al. (2005) και Joossens et al. (2011) οι περιπτώσεις ατόμων με χαμηλό αριθμό γονιδίων μικροβιώματος έχουν υψηλότερη αναλογία προ – φλεγμονωδών βακτηριδίων (*Bacteroides*, *Ruminococcus gnavus*) τα οποία συσχετίζονται με την εμφάνιση φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου.

Το υγιές εντερικό μικροβίωμα αποτελείται κατά κόρον από τα φύλλα *Firmicutes* και *Bacteroidetes* και εν συνεχεία ακολουθείται από τα φύλα *Actinobacteria* και *Deltaproteobacteria*. Ακόμα και στην περίπτωση όπου το εν λόγω γενικό προφίλ είναι σταθερό, το εντερικό μικροβίωμα εμφανίζει χωρικές και χρονικές διαφορές. Από τον οισοφάγο περιφερικά προς τα αριστερά, παρατηρείται μια διαφορά τόσο ως προς την ποικιλία όσο και ως προς τον αριθμό των βακτηρίων ο οποίος εκτιμάται από  $10^7$  /g στον οισοφάγο και το στομάχι, μέχρι  $10^{12}$  /g στο κόλον και στο άπω – περιφερικό έντερο (O’ Hara et al., 2006). Επίσης το βακτήριο *Streptococcus pneumoniae* αποτελεί τον κυρίαρχο τύπο στον περιφερικό άπω οισοφάγο, στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα (Pei et al., 2004; Justesen et al., 1984). Ακόμη όσον αφορά το κυρίαρχο είδος που αποικεί στον στόμαχο είναι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) και συγκεκριμένα η ύπαρξή του στο συγκεκριμένο τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος ως συμβιωτικό

συνεπάγεται την παρουσία μιας βακτηριακής ποικιλομορφίας αποτελούμενης από άλλα κυρίαρχα είδη (*Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia* και *Streptococcus*) αν και η παραπάνω ποικιλομορφία συρρικνώνεται αν το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποκτήσει ένα παθογόνο φαινότυπο (Blaser, 1999; Andersson et al., 2008). Επίσης οι Ley et al. (2006) υπέδειξαν ότι ο λόγος των δύο κυρίαρχων φύλλων που διαβιούν στη γαστρεντερική περιοχή, δηλαδή των *Firmicutes/ Bacteroidetes*, έχει συνδεθεί με την πιθανότητα εμφάνισης νοσηρών καταστάσεων του ξενιστή (όπως για παράδειγμα με την εμφάνιση της παχυσαρκίας). Ωστόσο, σύμφωνα με τους Gillespie et al. (2011) η μεταβλητότητα που έχει παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις υγιών ατόμων καθιστά αμφισβητήσιμη τη σημασία της συγκεκριμένης αναλογίας. Πέραν των κυρίαρχων φύλλων βακτηρίων, στην γαστρεντερική οδό αποικούν και πρωτογενή παθογόνα, για παράδειγμα η *Escherichia coli*, η *Salmonella enterica*, το *Vibrio cholerae*, το *Campylobacter jejuni* και *Bacteroides fragilis*, αλλά με χαμηλή αφθονία (ή 0,1% λιγότερο ολόκληρου του εντερικού μικροβιώματος). Συμπερασματικά, οι Hollister et al. (2014) οι οποίοι διερεύνησαν τα χαρακτηριστικά σύνθεσης και λειτουργίας του γαστρεντερικού μικροβιώματος και τις επιδράσεις τους στην ανθρώπινη υγεία, διαπίστωσαν ότι η μείωση του λόγου *Firmicutes/ Bacteroidetes*, των *Proteobacteria* και των παθογόνων βακτηρίων συνδυαστικά με την αύξηση της αναλογίας των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ (*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*) και των γενών (*Prevotella*, *Ruminococcus* κ.λπ.) συνιστούν ένα υγιές γαστρεντερικό μικροβίωμα, που έχει άμεση σχέση με την πρόληψη ασθενειών και τη βελτιστοποίηση της ανθρώπινης υγείας. Ακόμη σύμφωνα με μια συγκριτική μεταγονιδιωματική ανάλυση των Arumugam et al. (2011), το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα το οποίο αποτελείται από ένα τεράστιο αριθμό ειδών και ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων μπορεί παρά την ποικιλομορφία του να ταξινομηθεί με βάση τη σύνθεση των ειδών που συσσωματώνεται σε καλά ισορροπημένες μικροβιακές συμβιωτικές καταστάσεις (εντερότυποι) του ξενιστή, σταθερές σε σχέση με τη γεωμετρία και το φύλο, ωστόσο ανταποκρινόμενες με διαφορετικό τρόπο στη λήψη φαρμάκων και στη διατροφή. Παράλληλα, αξιοσημείωτο στοιχείο είναι ότι η αφθονία των μοριακών λειτουργιών πιθανότατα να μη σχετίζεται με την αφθονία των ειδών εντός των εντεροτύπων. Ταυτόχρονα σύμφωνα με τους Hollister et al. (2014) οι εντερότυποι που έχουν περιγραφεί σε υγιείς ενήλικες είναι τριών τύπων, συγκεκριμένα ο εντερότυπος 1 (που διαθέτει μεγάλη αφθονία σε *Bacteroides*), ο εντερότυπος 2 (που έχει μεγάλη

αφθονία σε *Prevotella*) και ο εντερότυπος 3 (που παρουσιάζει μεγάλη αφθονία σε *Ruminococcus*). Τα βακτηρίδια του εντεροτύπου 1 εκδηλώνουν ένα ευρύ σακχαρολυτικό δυναμικό, έχοντας την ικανότητα να παράγουν ενέργεια από διατροφικούς υδατάνθρακες και πρωτεΐνες, ο εντερότυπος 2 λειτουργεί ως αποικοδομητής των ευρισκόμενων γλυκοπρωτεϊνών στο στρώμα του εντερικού βλεννογόνου και ο εντερότυπος 3 συνδέεται με την αποικοδόμηση της βλεννίνης, μαζί και με τη μεμβρανική μεταφορά σακχάρων. Τέλος οι εντερότυποι εμφανίζουν σημαντικές μεταβολικές λειτουργίες, με τη σύνθεση της βιοτίνης (B7), ριβοφλαβίνης (B2), παντοθενικού (B5) και του ασκορβικού οξέος (C) να παρατηρούνται κυρίως στον εντερότυπο 1 και τη σύνθεση θειαμίνης (B1) και φολικού οξέος (B9) να κυριαρχούν στον εντερότυπο 2.

#### 4.6. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΥΓΙΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Λαμβάνοντας υπόψη τις ανωτέρω πληροφορίες σχετικά με το προφίλ του υγιούς εντερικού μικροβιώματος, διαπιστώνεται ότι το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί ένα όργανο με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα και ουσιαστική λειτουργική πλαστικότητα. Ως προέκταση του παραπάνω το ενδιαφέρον της ερευνητικής κοινότητας προσανατολίζεται στην αναζήτηση των λειτουργικών πτυχών του. Στη συγκεκριμένη ενότητα θα γίνει επισκόπηση των βασικών λειτουργιών του υγιούς εντερικού μικροβιώματος (Sonnenburg et al., 2005).

▪ **Μεταβολισμός Θρεπτικών ουσιών:** Μια από τις κύριες λειτουργίες του είναι ο μεταβολισμός θρεπτικών ουσιών. Μέσα από ένα σύνολο ερευνητικών στοιχείων, εξετάζεται ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στη διατροφή και το μεταβολισμό του ανθρώπου. Συγκεκριμένα, η γαστρεντερική οδός του ανθρώπου αποτελεί χώρο στον οποίο διαβιούν τρισεκατομμύρια βακτήρια, τα πιο πολλά εκ των οποίων είναι κοινά και έχουν προσαρμοστεί με την πάροδο του χρόνου στο περιβάλλον του παχέος εντέρου του ανθρώπου. Οι πολλαπλές μεταβολικές αλληλεπιδράσεις τόσο μεταξύ τους όσο και με τον ανθρώπινο ξενιστή επηρεάζουν τη διατροφή του ατόμου και τον μεταβολισμό με ποικίλους τρόπους. Η κατανόηση των παραπάνω επιδράσεων επήλθε από μοριακές ανακαλύψεις του μοριακού προφίλ της φυλογένειας και των μεταβολικών ικανοτήτων του μικροβιώματος. Το εντερικό μικροβίωμα παράγει ποικίλα είδη θρεπτικών ουσιών στα οποία συγκαταλέγονται τα βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα (ωφέλιμοι για το μικροβίωμα μεταβολίτες) και οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β και Κ. Δεδομένου της

ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν με υποδοχείς των επιθηλιακών και υπο-επιθηλιακών κυττάρων, το μικροβίωμα επιπλέον μπορεί να απελευθερώνει έναν αριθμό κυτταρικών παραγόντων που επιδρούν στον ανθρώπινο μεταβολισμό. Συνεπώς διαθέτει δυνητικό ρόλο στην παθογένεση ασθενειών όπως του μεταβολικού συνδρόμου, του σακχαρώδους διαβήτη και της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου (Ramakrishna, 2013).

Πιο αναλυτικά το μικροβίωμα του εντέρου λαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος των θρεπτικών ουσιών από τους υδατάνθρακες οι οποίοι άλλωστε αποτελούν το σημαντικό μέρος της διατροφής. Οι περισσότεροι από αυτούς απορροφώνται είτε άμεσα, είτε πέπτονται πρώτα από πεπτικά ένζυμα και εν συνεχεία απορροφώνται ως απλά σάκχαρα στα ανώτερα τμήματα του πεπτικού συστήματος. Ένα τμήμα του συνόλου των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων διαφεύγει της πέψης στο ανώτερο τμήμα του πεπτικού σωλήνα διότι οι μονοσακχαρίτες συνδέονται με χημικούς δεσμούς που δεν διασπώνται από τα ανθρώπινα πεπτικά ένζυμα. Οι συγκεκριμένοι τύποι υδατανθράκων χαρακτηρίζονται ως ανθεκτικοί, συγκαταλεγόμενων της κυτταρίνης, της ημικυτταρίνης, της ινουλίνης, των ανθεκτικών αμύλων και οδηγούνται στα τμήματα της γαστρεντερικής οδού, όπου είναι διατιθέμενα για μικροβιακή ζύμωση.

Εκτός από τους διαιτητικούς υδατάνθρακες, οι υδατάνθρακες που προέρχονται από τις γλυκοπρωτεΐνες της βλέννας του ξενιστή είναι και αυτές διαθέσιμες για μικροβιακή ζύμωση. Από τη ζύμωση των υδατανθράκων τα τελικά προϊόντα που προκύπτουν είναι αέρια και λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου όπως βουτυρικό, οξικό και προπιονικό οξύ, τα οποία αποτελούν πηγές ενέργειας για τον ξενιστή και διαθέτουν ευεργετικές (αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές, αντικαρκινικές) ιδιότητες.

Επιπλέον, οι πρωτεΐνες που μαζί με τους υδατάνθρακες συνιστούν ένα ιδιαίτερα βασικό μέρος της διατροφής του ατόμου, πέπτονται σε μεγάλο βαθμό από τα πεπτικά ένζυμα του ξενιστή. Πέραν από τις διαιτητικές πρωτεΐνες, το παγκρεατικό υγρό, η βλέννα και τα νεκρά επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος διαθέτουν πρωτεϊνικές ποσότητες (προερχόμενες από τον ξενιστή), όπου διατίθενται για μικροβιακή ζύμωση. Το μικροβίωμα του εντέρου είναι εμπλουτισμένο με έναν αποτελεσματικό μηχανισμό μεταβολισμού πρωτεϊνών, που λειτουργεί διαμέσου των μικροβιακών πρωτεϊνών και πεπτιδάσεων συνδυαστικά με τις ανθρώπινες πρωτεϊνάσες. Πολλοί μεταφορείς των αμινοξέων στο κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων συντελούν στην μεταφορά των αμινοξέων από τον εντερικό αυλό στα βακτήρια, όπου

πολλά γονιδιακά προϊόντα μετατρέπουν τα αμινοξέα σε μικρά μόρια σηματοδότησης και αντιμικροβιακά πεπτίδια (βακτηριοσίνες). Ακόμη μια σημαντική λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος που πρέπει να τονιστεί είναι η σύνθεση των βιταμινών του συμπλέγματος Β και Κ. Τα μέλη επίσης του γένους *Bacteroides* επιτελούν τη σύνθεση συζευγμένου λινολεϊκού οξέος, ενός λιπαρού οξέος με αντιαθηρογόνες, αντικαρκινικές, υπολιπιδαιμικές, ανοσοδιαμορφωτικές και λουπές ευεργετικές ιδιότητες (Devillard et al., 2009).

Αναφορικά με τα λιπίδια που αποτελούν με τη σειρά τους το τρίτο μεγαλύτερο μέρος της διατροφής του ανθρώπου, το μικροβίωμα του εντέρου συμμετέχει αποτελεσματικά στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Πιο συγκεκριμένα λειτουργεί ως καταστολέας αναστολής της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στα λιποκύτταρα. Ακόμη, το βακτηριακό είδος *Bacteroides thetaiotaomicron* διεγείρει την υδρόλυση των λιπιδίων στα λιποκύτταρα, το οποίο επιτυγχάνεται χάρις τη ρύθμιση της έκφρασης μιας συνλιπάσης η οποία είναι απαιτούμενη από την παγκρεατική λιπάση με σκοπό να γίνει η πέψη των λιπιδίων (Hooper et al., 2001).

Συν της άλλης μια έρευνα των Fukuya et al. (2009), υπογραμμίζει μια αρκετά σημαντική μεταβολική λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, πιο συγκεκριμένα τη μετατροπή των πρωτογενών χολικών οξέων σε δευτερεύοντα χολικά οξέα, δεσοξυχολικά και λιθοκολικά οξέα στην περιοχή του ανθρώπινου παχέος εντέρου (ανθρώπινο κόλον) από μέλη του εντερικού μικροβιώματος, κυρίως τα *Bacteroidetes intestinalis* και σε κάποιο βαθμό τα *Bacteroidetes fragilis* και την *Escherichia coli*. Στην περίπτωση ακόμη του υγιούς εντερικού μικροβιώματος ένα αξιοσημείωτο εύρημα είναι ότι αυτό προσδίδει έναν υγιή μεταβολίτη, ενισχύοντας τις συγκεντρώσεις οξέων, συγκεκριμένα πυροσταφυλικού, κιτρικού, μηλικού και φουμαρικού οξέος, που αποτελούν ένδειξη αυξανόμενου ενεργειακού μεταβολισμού.

Πέραν της συμμετοχής του μικροβιώματος του εντέρου στη μετατροπή των χολικών οξέων σε παράγωγα χολικών οξέων, σύμφωνα με τους Cantarel et al. (2012) αποδεικνύεται επίσης η εμπλοκή του στη διάσπαση φαινολικών ενώσεων και γενικότερα πολυφαινόλων που καταναλώνονται στη διατροφή. Οι πολυφαινόλες υπάρχουν ως γλυκοσυλιωμένα παράγωγα τα οποία είναι συνδεδεμένα με σάκχαρα και εκείνες οι οποίες είναι ανενεργές στη διατροφή υφίστανται βιομετατροπή σε ενώσεις δραστικής

μορφής, κατόπιν αφαίρεσης του μισού τμήματος σακχάρου από το εντερικό μικροβίωμα, μεταξύ άλλων παραγόντων.

▪ **Μεταβολισμός φαρμάκων και ξενοβιοτικών:** Στις υπόλοιπες λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος, υπογραμμίζεται ο μεταβολισμός φαρμάκων και ξενοβιοτικών. Η αποδεδειγμένη από παλαιότερα σημαντική λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου έχει οδηγήσει τους επιστήμονες, συγκεκριμένα τους Clayton et al. (2009) να προτείνουν ότι η αξιολόγηση των επιπτώσεων της δραστηριότητας των μικροβίων του συνόλου του μικροβιώματος πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της φαρμακευτικής ανάπτυξης και της εξατομικευμένης υγειονομικής περίθαλψης, διότι η ανωτέρω λειτουργία μπορεί τα επόμενα χρόνια να έχει σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη θεραπεία σοβαρών χρόνιων νοσημάτων. Στη συγκεκριμένη έρευνα μάλιστα που διεξήχθη διαπιστώθηκε ότι ένας μικροβιακός μεταβολίτης p-κρεσόλης (p-cresol) δύναται να ελαττώσει την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίσει την ακεταμινοφαίνη, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της ανταγωνιστικής αναστολής των σουλφοτρανσφεράσεων του ήπατος. Επίσης, οι Wallace et al. (2009) στην προσπάθειά τους να διερευνήσουν τη μείωση της τοξικότητας σε φάρμακα έναντι του καρκίνου μέσω της αναστολής μικροβιακών ενζύμων, διατύπωσαν ένα εξαιρετικά σημαντικό παράδειγμα μεταβολισμού φαρμάκων προκαλούμενο από την ένωση β – γλυκουρονιδάση, δηλαδή ένα ένζυμο που προκύπτει από την αποσύζευξη του αντικαρκινικού (αντινεοπλασματικού ή κυτταροτοξικού) και χημειοθεραπευτικού φαρμάκου ιρινοτεκάνη (CPT-11). Το συγκεκριμένο μικροβιακό ένζυμο δύναται να έχει συνεισφορά στις τοξικότητες/ ανεπιθύμητες παρενέργειες (σοβαρή διάρροια, ανορεξία – απώλεια βάρους, φλεγμονή κ.λπ.) του φαρμάκου.

▪ **Αντιμικροβιακή προστασία:** Στις βασικές μεταβολικές λειτουργίες ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος συγκαταλέγεται και η αντιμικροβιακή προστασία. Σε ένα υγιές εντερικό μικροβίωμα υπάρχει η ανάγκη για φυσιολογική ομοιόσταση, δηλαδή μια διαδικασία όπου μέσω αυτής γίνεται συνεχής αποβολή των άχρηστων ουσιών από τα κύτταρα με σκοπό τη διατήρηση αρκετών ιδιοτήτων με ισορροπημένες συγκεντρώσεις οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Η συγκεκριμένη ανάγκη θέτει το ανοσοποιητικό σύστημα σε μια αρκετά δυσμενή θέση διότι αφενός χρειάζεται να είναι ανεκτικό στις ευεργετικές αντιδράσεις και αφετέρου να παρεμποδίζει την υπερβολική ανάπτυξη των ανεπιθύμητων μικροβιακών πληθυσμών, συγκεκριμένα των παθογόνων που διαβιούν

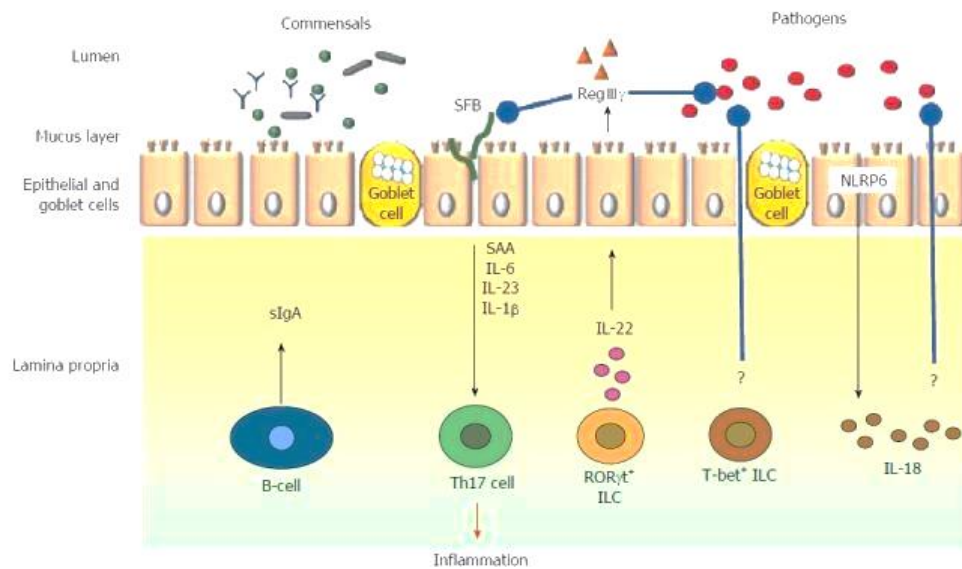
στην εντερική μικροχλωρίδα. Ένας από τους πιο απλούς μηχανισμούς αντιμικροβιακής προστασίας στην περιοχή του παχέος εντέρου είναι η παρουσία της στρώσης βλέννας δύο επιπέδων που λειτουργεί ως προστατευτικό μέσο των μικροβίων του αυλού από την επιθηλιακή επαφή. Η βλέννα είναι αποτελούμενη από γλυκοπρωτεΐνες βλεννίνης που εκκρίνονται από τα εντερικά κύτταρα και εκτείνονται έως 150 μm μακριά από το επιθήλιο του κόλον (Kim et al., 2010). Το εσωτερικό στρώμα είναι πιο πυκνό και δεν περιέχει κανέναν οργανισμό, ενώ το εξωτερικό στρώμα είναι δυναμικότερο και παρέχει γλυκάνες ως πηγή τροφής για τους οργανισμούς (Johansson et al., 2011). Εν αντιθέσει με το παχύ έντερο όπου καθοριστική είναι η παρουσία βλέννας, η οποία είναι επαρκής και συνεχής, στο λεπτό έντερο οι αντιμικροβιακές πρωτεΐνες συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό δεδομένου του γεγονότος ότι η βλέννα στο συγκεκριμένο τμήμα του εντέρου είναι ασυνεχής και ανεπαρκής. Το εντερικό μικροβίωμα χάρις τα δομικά συστατικά του όπως επίσης και των μεταβολιτών του προκαλεί τη σύνθεση των αντιμικροβιακών πρωτεϊνών από τα κύτταρα Paneth του ξενιστή (δηλαδή κύτταρα ευρισκόμενα φυσιολογικά μόνο στο τυφλό και στο εγγύς δεξιό κόλον τα οποία εκκρίνουν κυτταροκίνες και λυσοζύμη, συμβάλλοντας στον έλεγχο της εντερικής χλωρίδας), μέσω ενός υποδοχέα ταυτοποίησης προτύπων (Salzman et al., 2007). Ακόμη στους μηχανισμούς αντιμικροβιακής προστασίας του εντερικού μικροβιώματος, εντάσσεται και η ικανότητα ελέγχου της υπερβολικής ανάπτυξης παθογόνων στελεχών, με την πρόκληση των τοπικών ανοσοσφαιρινών. Το εντερικό μικροβίωμα και ειδικότερα τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια (*Bacteroides*) αποδεικνύεται από ερευνητικά στοιχεία ότι συνεισφέρουν στην ενεργοποίηση των εντερικών δενδριτικών κυττάρων που επάγουν τα κύτταρα του πλάσματος στον βλεννογόνο του εντέρου ώστε να εκφράσουν την εκκριτική IgA, η οποία δύναται να λειτουργήσει σαν περίβλημα στο μικροβίωμα του εντέρου (He et al., 2007). Οι εν λόγω μηχανισμοί μειώνουν τη μετατόπιση του μικροβιώματος από τον εντερικό αυλό στην κυκλοφορία, παρεμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο μια συστηματική ανοσοαπόκριση (Macpherson et al., 2004).

▪ **Ανοσοπροστασία:** Το μικροβίωμα του εντέρου συντελεί στην ανοσοδιαμόρφωση του εντέρου συνδυαστικά αφενός με το έμφυτο και αφετέρου με το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Οι λεμφικοί ιστοί οι οποίοι συνδέονται με το έντερο, τα τελεστικά και ρυθμιστικά T κύτταρα, και τα B κύτταρα, που αποκρίνονται στα παθογόνα με την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων αντισωμάτων, αποτελούν συστατικά του



ανοσοποιητικού συστήματος (Jandhyala et al., 2015). Το εντερικό μικροβίωμα είναι χρήσιμο για τη φυσιολογική ανάπτυξη και τη λειτουργία των T – ρυθμιστικών κυττάρων αποτρέποντας αυτοάνοσες παθήσεις. Η σημασία του επίσης όσον αφορά στη διαμόρφωση λεμφικών ιστών υποδηλώνεται από την προβληματική ανάπτυξη των πλακών Peyer (οργανωμένων λεμφοειδών θυλάκων που είναι βασικό κομμάτι του λεμφοειδούς ιστού στο πιο χαμηλό τμήμα του λεπτού εντέρου) και τα απομονωμένα λεμφικά θυλάκια που περιέχουν IgE + B κύτταρα, αντί για IgA + B κύτταρα τα οποία συναντώνται συνηθέστερα (Geuking et al., 2011; Durkin et al., 1981).

Τα πλασματοκύτταρα του βλεννογόνου παράγουν εκκριτική IgA, επαγόμενα από τα DCs. Παρά το γεγονός ότι οι μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί εκτενώς, υπάρχουν πιθανές ενδείξεις πως η λειτουργία αυτή διαμεσολαβείται από το My – D88 (μια κωδικοποιημένη πρωτεΐνη από το γονίδιο My D88 που λειτουργεί ως προσαρμογέας, συνδέοντας τις πρωτεΐνες οι οποίες λαμβάνουν σήματα εκτός του κυττάρου στις πρωτεΐνες οι οποίες αναμεταδίδουν σήματα εντός του κυττάρου). Ειδικότερα μεταφέρει σήματα από ορισμένες πρωτεΐνες όπως υποδοχείς τύπου Toll, υποδοχείς ιντερλευκίνης-1. Σε απόκριση σε σήματα από αυτούς τους υποδοχείς η πρωτεΐνη My – D88 αποτελεί μεταβολικό μονοπάτι σηματοδότησης μορίων τα οποία ενεργοποιούν μια ομάδα αλληλεπιδρώντων πρωτεϊνών, ονόματι πυρηνικός παράγοντας – κάπα – B, που ρυθμίζει τη δράση αρκετών γονιδίων συγκαταλέγοντας τα γονίδια, με κύριο ρόλο τον έλεγχο των ανοσολογικών αντιδράσεων και των φλεγμονωδών αντιδράσεων του οργανισμού. Επιπλέον δρα ως προστατευτικό μέσο των κυττάρων από κάποια σήματα τα οποία διαφορετικά δύναται να επάγουν την αυτοκαταστροφή τους (υποβαλλόμενα σε απόπτωση). Η διαμεσολάβηση αυτή γίνεται στο χόριο και τα θηλακίωδη δενδριτικά κύτταρα. Η σηματοδότηση του My – D88 δύναται να ενεργοποιηθεί από το εντερικό μικροβίωμα (Jandhyala et al., 2015).



**Εικόνα 7.** Σχηματική απεικόνιση κυτταρικών τύπων και μεσολαβητών εμπλεκόμενων στην ανοσοδιαμόρφωση στο έντερο [Μαύρο βέλος: φυσιολογική έκκριση ή ενεργοποίηση, Κόκκινο βέλος: παθολογικό συμβάν, Μπλέ βέλη με στρογγυλεμένα άκρα: παθολόγο παράγοντα].

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/>

Πέραν από το εντερικό μικροβίωμα υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος του εντέρου όπως τα IECs που εκκρίνουν την εντερική αλκαλική φωσφατάση, αποφωσφορυλιώνοντας την ενδοτοξίνη LPS και η περιορισμένη πρόσληψη μέσα στον εντερικό αυλό σε απάντηση του παράγοντα νέκρωσης όγκου - α (με τη εν λόγω δράση να επιτυγχάνεται από την εντερική αλκαλική φωσφατάση) (Bates et al., 2007).

- **Εντερικός φραγμός:** Σύμφωνα με επιστημονικά ευρήματα προκύπτουν τεκμηριωμένες και αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργία του υγιούς εντερικού μικροβιώματος του εντέρου στην ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και στη διατήρηση της δομής του γαστρεντερικού σωλήνα. Το βακτήριο *Bacteroides thetaiotaomicron* προκαλεί την έκφραση μιας πρωτεΐνης 2A, μικρής και πλούσιας σε προλίνη, που είναι χρήσιμη με σκοπό τη διατήρηση των δεσμοσωμάτων στις επιθηλιακές λάχνες (Lutgendorff et al., 2008). Ένας άλλος μηχανισμός που διατηρεί τις στενές συνδέσεις είναι η σηματοδότηση TRL2, που προκαλείται από την πεπτιδογλυκάνη του μικροβιακού κυτταρικού τοιχώματος (Cario et al., 2007). Επίσης το *Lactobacillus rhamnosus* GG παράγει δύο διαλυτές πρωτεΐνες (p: protein 40 και p: protein 75),

αποτρέποντας την απόπτωση που προκαλείται από τις κυτοκίνες των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου (Yan et al., 2011). Το ενδοκανναβοειδές σύστημα αποτελεί μια άλλη οντότητα με ρυθμιστική δράση στη λειτουργία του φραγμού του εντέρου του μικροβιώματος (Cani et al., 2009). Συνεχίζοντας με το ρόλο του μικροβιώματος στη διατήρηση της δομής και ακεραιότητα της πεπτικής οδού, το μικροβίωμα του εντέρου έχει καθοριστικό ρόλο στη δομική ανάπτυξη του εντερικού βλεννογόνου, επάγοντας την αγγειογενίνη 3 (ένα μεταγραφικό παράγοντα) που λαμβάνει μέρος στην ανάπτυξη της εντερικής μικροαγγειοπάθειας (Starpenbeck et al, 2002) και χρησιμεύει στη ρύθμιση των προτύπων γλυκοζυλίωσης του βλεννογόνου που αποτελούν μικροβιακές θέσεις προσκόλλησης στην κυτταρική επιφάνεια και στα υποκυτταρικά επίπεδα (Hooper et al., 2001).

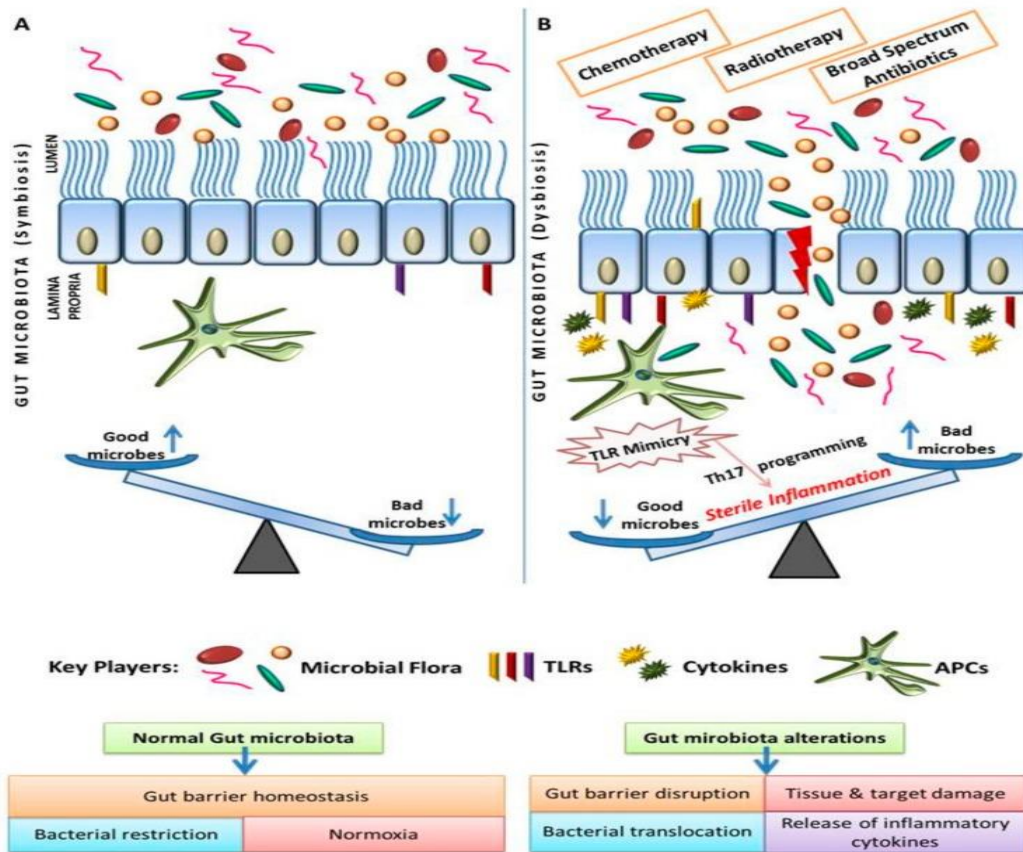
Συνοπτικά, όσον αφορά όλες τις παραπάνω λειτουργίες, το υγιές εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λιπών – χολικών οξέων. Επιπλέον λαμβάνει μέρος στην απορρόφηση ιόντων (Ca, Fe, Mg), στην παραγωγή βιταμινών (σύμπλεγμα Β και Κ), στο μεταβολισμό φαρμάκων / ξενοβιοτικών, στην αντιμικροβιακή προστασία (από παθογόνα), στην ανοσορρύθμιση και στην ακεραιότητα του εντερικού φραγμού.

#### **4.7. ENΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Η σχέση που επικρατεί ανάμεσα στο ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου και στον ξενιστή (οργανισμό του ατόμου) είναι συμβιωτική, δηλαδή υπάρχει μια μεταξύ τους ωφέλιμη αλληλεπίδραση, όπου και ο οργανισμός του ανθρώπου και οι μικροοργανισμοί του εντέρου εμφανίζουν κοινή ωφέλεια. Ο ξενιστής από τη μια αποτελεί τον τόπο (ή χώρο) για την ανάπτυξη (ή αναπαραγωγή) και διατροφή των βακτηρίων που συμβιώνουν στην εντερική μικροχλωρίδα και από τη άλλη οι συγκεκριμένοι μικροβιακοί πληθυσμοί ωφελούν τον ξενιστή, προσφέροντας μεγαλύτερη αντίσταση του στις διάφορες λοιμώξεις και διευκολύνοντας στην απορρόφηση των πεπτόμενων τροφών (Ubeda et al., 2012). Συνεπώς με βάση τα προαναφερθέντα στοιχεία υποδεικνύεται πως τόσο οι ευκαρυωτικοί ξενιστές και όσο τα συμβιωτικά βακτήρια του εντερικού συστήματος έχουν συνεξελιχθεί με αμοιβαίες μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Οι αμφίδρομες αυτές αλληλεπιδράσεις είναι βασιζόμενες σε διατροφικά οφέλη τα οποία απολαμβάνουν τόσο ο ξενιστής όσο και τα συμβιωτικά εντερικά βακτήρια, γεγονός το οποίο αποτελεί ένδειξη

μιας καλώς έχουσας, αρμονικής και ωφέλιμης μεταξύ τους σχέσης που βασίζεται στην ωφέλιμη συμβίωση. Ωστόσο, στην περίπτωση που παρατηρηθεί η διατάραξη της συμβιωτικής σχέσης μεταξύ ξενιστή και μικροοργανισμών του εντέρου, η οποία μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους (για παράδειγμα στην κακή διατροφή που μπορεί να περιλαμβάνει υπερκατανάλωση αλκοολούχων ποτών ή σε επαναλαμβανόμενη και ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων), τότε δημιουργείται μια δυσβιωτική μεταξύ τους σχέση. Ειδικότερα παρατηρείται το φαινόμενο της εντερικής δυσβίωσης δηλαδή της ποιοτικής και ποσοτικής μεταβολής στο μικροβίωμα του εντέρου, στις μεταβολικές του δραστηριότητες και στην τοπική του κατανομή, το οποίο συσχετίζεται με τη μη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού (ανεπάρκεια ανοσιακής απόκρισης του ξενιστή), έχοντας αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία του ξενιστή και επάγοντας διάφορες νοσηρές του καταστάσεις (εντερικές φλεγμονές, μεταβολικές διαταραχές κ.α.). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω επιστημονικά δεδομένα στην **Εικόνα 8** γίνεται απεικόνιση αφενός της ισορροπημένης εντερικής μικροχλωρίδας η οποία επιτελεί τις διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού και αφετέρου μιας μη ισορροπημένης (δηλαδή μιας δυσβιωτικής εντερικής μικροχλωρίδας) που εμπλέκεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή (Toor et al., 2019).

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συμβιωτικών μικροβίων του εντέρου είναι ένας μέχρι σήμερα υπό μελέτη άξονας από το σύνολο του θεματικού αντικειμένου του ανθρώπινου μικροβιώματος, που έχει απασχολήσει ιδιαίτερα τη σύγχρονη επιστημονική κοινότητα. Συγκεκριμένα παρουσιάζεται αρνητική σύνδεση μεταξύ των μελών της οικογένειας *Bacteroides* και εκείνης των *Prevotellaceae* στο έντερο, γεγονός που αντανακλά εναλλακτικές μεταβολικές εξειδικεύσεις σε ένα κατά τα άλλα παρόμοιο εντερικό περιβάλλον. Αντίστροφα, τα μέλη του είδους *Aggregatibacter* συσχετίζονται θετικά με μέλη της διαφορετικής οικογένειας των *Flavobacteriaceae*, όπως στο σίελο (Faust et al., 2012). Επιπρόσθετα υπάρχει η ελπίδα ότι στη σύγχρονη εποχή των omics, η αξιοποίηση στο έπακρο όλων των προηγμένων μεθόδων της μεταγονιδιωμικής, της μεταβολομικής και της πρωτεωμικής ανάλυσης θα διευκολύνει στην αποσαφήνιση παραγόντων που συντελούν στη συμβίωση, καθώς και στον ανταγωνισμό των μικροβίων (Chaston et al., 2012).



**Εικόνα 8.** Απεικόνιση της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας και της εντερικής δυσβίωσης.

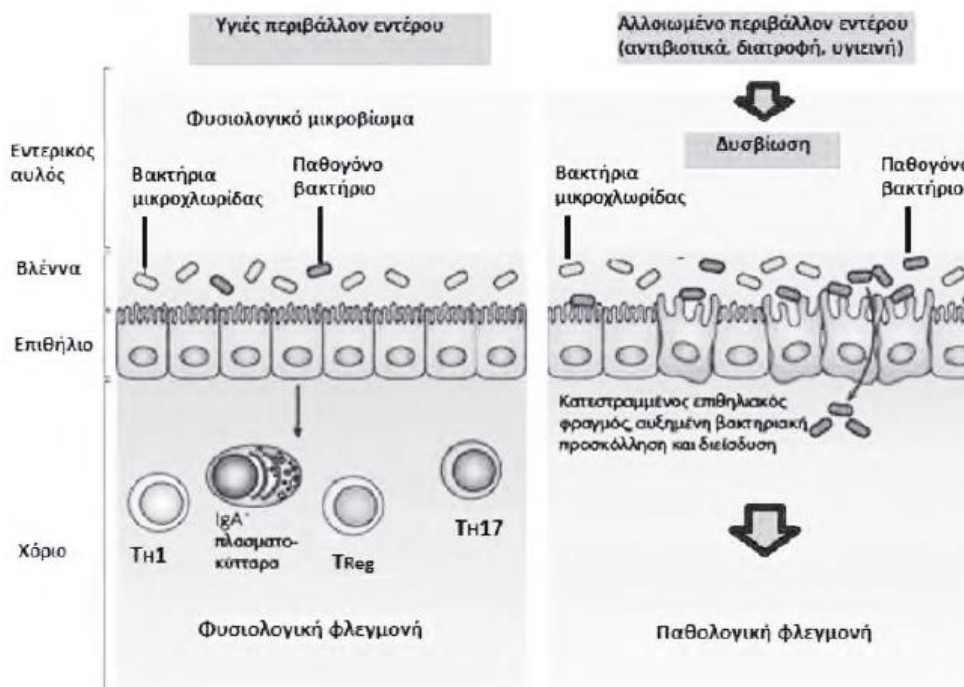
Πηγή: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100929/>

Ο οργανισμός του ξενιστή έρχεται σε επαφή αφενός με τα παθογόνα μικρόβια από το περιβάλλον και αφετέρου με τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας. Αν και με βάση διάφορα ερευνητικά στοιχεία του παρελθόντος δίνονταν έμφαση στους μηχανισμούς άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στα διάφορα παθογόνα μικρόβια, σημερινά επιστημονικά δεδομένα αποδεικνύουν την εξέλιξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Η εξέλιξη αυτή αποτυπώνεται με την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να φιλοξενεί συμβιωτικές βακτηριακές κοινότητες, αυξανόμενης πολυπλοκότητας, διαθέτοντας ταυτόχρονα την αντιμικροβιακή του ιδιότητα (που σχετίζεται με την καταπολέμηση επιβλαβών/ παθογόνων βακτηρίων) (Cerf-Bensussan et al., 2010).

Αναμφισβήτητα, η ισορροπία μεταξύ της ανοσολογικής ανοχής και της συστηματικής φλεγμονής ρυθμίζεται μέσω της αλληλεπίδρασης της έμφυτης, επίκτητης ανοσίας και εντερικού μικροβιώματος. Το εντερικό μικροβίωμα επιδρά σε σημαντικό

βαθμό στην ανάπτυξη αφενός της έμφυτης και αφετέρου της επίκτητης ανοσίας που αποτελούν δύο τρόπους με τους οποίους το ανοσοποιητικό σύστημα αμύνεται σε ξένους εισβολείς. Η έμφυτη ανοσία είναι μια μη ειδική αυτόματη απάντηση σε κάθε ξένη ουσία, ενώ η επίκτητη ανοσία ή επίκτητη ανοσιακή απόκριση είναι η παραγωγή αντισωμάτων έναντι ενός παθογόνου.

Ο μεγαλύτερος όγκος δεδομένων που δείχνουν ότι το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα επιδρά στην ανάπτυξη έμφυτης και επίκτητης ανοσίας, προέρχεται από πειραματικές μελέτες οι οποίες συνέκριναν ποντίκια με φυσιολογική εντερική χλωρίδα συγκριτικά με ποντίκια που έχουν στείρο (δηλαδή απαλλαγμένο από μικρόβια) εντερικό περιεχόμενο. Έχει βρεθεί ότι οι σπλήνες των ποντικών με στείρο περιεχόμενο στο έντερο περιλαμβάνουν λιγότερα και μικρότερα βλαστικά κύτταρα στους λεμφαδένες και περιορισμένο αριθμό  $CD4^+$  T κυττάρων μνήμης στο επιθήλιο του εντέρου. Επιπλέον, παρατηρείται ότι η παραγωγή κυτταροκινών ανήκει σε ανοσιακή απόκριση τύπου Th2 και ότι τα ζώα αυτά εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα έκκρισης (παραγωγής) μικροβιοκτόνων παραγόντων. Ο επαναποικισμός των συγκεκριμένων ποντικών με ειδικά για ποντίκια βακτήρια δύναται να αντιστρέψει κάποιες από τις εν λόγω διαταραχές όπως αποτυπώνει πειραματικά η αποκατάσταση της συστημικής ανεπάρκειας των T κυττάρων, αλλά και της ανισορροπίας του λόγου Th1/ Th2 των ποντικών με στείρο εντερικό περιεχόμενο, ύστερα από μονήρη αποικισμό του εντέρου τους με το βακτήριο *Bacteroides fragilis* (Mazmanian et al., 2005). Ακόμη εξαιρετικό ενδιαφέρον έχει και ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου όσον αφορά στην ανάπτυξη του περιφερειακού ανοσοποιητικού συστήματος σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές. Αν και οι μηχανισμοί επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος στο ανοσοποιητικό σύστημα δεν έχουν αποσαφηνιστεί εκτενώς και συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο περαιτέρω έρευνας και μελέτης, προέκυψε ένα σημαντικό επιστημονικό εύρημα το οποίο είναι ότι παράγοντες από την εντερική χλωρίδα μπορεί να μετακινηθούν από τη γαστρεντερική οδό στην κυκλοφορία του αίματος, ενεργοποιώντας επίσης τα πρωτογενή ανοσολογικά κύτταρα (Clarke et al., 2010). Στην **Εικόνα 9** που ακολουθεί απεικονίζονται τα προαναφερθέντα στοιχεία, και υπογραμμίζεται η επίδραση από τη μια ενός υγιούς και από την άλλη ενός τροποποιημένου/ αλλοιωμένου εντερικού μικροβιώματος στο ανοσοποιητικό σύστημα (Γύπας κ.α., 2013).



**Εικόνα 9.** Σχηματική απεικόνιση των αλληλεπιδράσεων ξενιστή-μικροβιώματος στο υγιές περιβάλλον εντέρου και στο αλλοιωμένο περιβάλλον εντέρου.

Πηγή: <http://srv54.mednet.gr/archives/2013-3/pdf/272.pdf>

Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με την παραπάνω εικόνα (Εικόνα 9) όπου αναπαριστώνται οι αλληλεπιδράσεις ξενιστή – μικροβιώματος στο υγιές και αλλοιωμένο περιβάλλον εντέρου, σε υγιείς ξενιστές η ακεραιότητα του βλεννογόνου του εντέρου και ο ανοσολογικός φραγμός διατηρεί τη χλωρίδα στον εντερικό αυλό, ενώ μηχανισμοί ανάδρασης οδηγούν στην αποφυγή εκτεταμένης ενεργοποίησης των ανοσιακών απαντήσεων του ξενιστή. Τα μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας απελευθερώνουν προϊόντα με αντιφλεγμονώδη δράση τα οποία ρυθμίζουν την ανοχή της απάντησης του ξενιστή προς τα μικρόβια της χλωρίδας και συμβάλλουν επίσης στη μείωση των φλεγμονωδών επιδράσεων παθογόνων μικροβίων που πιθανότατα υπάρχουν στο ανθρώπινο μικροβίωμα, διατηρώντας με αυτόν τον τρόπο την εντερική ομοιοστασία. Όσον αφορά σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς, στους οποίους παρατηρείται κάποια έλλειψη/ ανεπάρκεια ενός σημαντικού παράγοντα του εντερικού φραγμού (όπως εκκριτικών ανοσοσφαιρινών ή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 10), δημιουργείται φλεγμονή στο έντερο, όταν συμβεί έκθεση στην εντερική μικροχλωρίδα και στους παθογόνους μικροοργανισμούς (Γύπας κ.α., 2013).



#### 4.8. ENΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως ο οργανισμός του ατόμου σε ρόλο ξενιστή και το μικροβίωμα του εντέρου έχουν συνεξελιχθεί προκειμένου να παρατηρηθεί όφελος και για τις δύο πλευρές, με τον ξενιστή από τη μια να αποτελεί το χώρο, τις ιδανικές/κατάλληλες συνθήκες και τροφή στο εντερικό μικροβίωμα με σκοπό την ανάπτυξή του και από την άλλη αυτό με τη σειρά του να λαμβάνει μέρος στην εξασφάλιση πολύτιμων ουσιών, ενισχύοντας επίσης την αντίσταση του οργανισμού σε ποικίλες λοιμώξεις. Η σημασία του εντερικού μικροβιώματος στην ανθρώπινη υγεία είναι ιδιαίτερη και έγκειται στο γεγονός ότι το μικροβίωμα του εντέρου πραγματοποιεί διεργασίες τις οποίες ο οργανισμός του ανθρώπου δεν έχει εξελίξει και έτσι λοιπόν δεν μπορεί να δράσει αυτόματα. Η διατυπωμένη θεωρία του υπερ-οργανισμού (*super organism*, όπως αποκαλείται ο άνθρωπος) σημειώνει την αμφίπλευρα ωφέλιμη σχέση/αλληλεπίδραση μεταξύ ξενιστή-μικροβίων στο έντερο (Γύπας κ.α., 2013). Οι ρόλοι των μικροβίων του εντέρου οι οποίοι αναλύονται παρακάτω είναι προστατευτικοί και τροφικοί, ενώ ταυτόχρονα έχουν συμμετοχή σε μεταβολικά μονοπάτια του ξενιστή και σε ανοσολογικές του λειτουργίες.

##### 4.8.1 Τροφικός ρόλος

Σύμφωνα με επιστημονικά στοιχεία αποδεικνύεται πως απαραίτητη προϋπόθεση με σκοπό να αποκτήσει ο εντερικός βλεννογόνος την ολοκληρωτική του δομή είναι ο αποικισμός του από μικροοργανισμούς. Συγκεκριμένα ποντίκια ανεπτυγμένα σε στείρο περιβάλλον (απαλλαγμένο δηλαδή από μικρόβια), ανέπτυξαν πιο λίγα αγγεία στις εντερικές τους λάχνες. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη σε στείρο περιβάλλον αποτελεί δείκτη ελαττωματικής ανάπτυξης στο λεμφοειδή ιστό του εντέρου (gut associated lymphoid tissue) και στην παραγωγή αντισωμάτων. Επιπλέον σε στείρα περιβάλλοντα παρατηρείται λιγότερη ανάπτυξη Peyer's Patches (συσσωρευμένων λεμφοειδών οζιδίων), λιγότερα κύτταρα στο χόριο και λιγότερα πλασματοκύτταρα στα λεμφοζιδικά κέντρα (germinal centers) των μεσεντέριων λεμφαδένων συγκριτικά με τα δεδομένα ανάπτυξης σε μη στείρα περιβάλλοντα (Purchiaroni et al., 2013).

##### 4.8.2 Μεταβολικές διεργασίες

Το μικροβίωμα του εντέρου λειτουργεί ως μεταβολικό όργανο το οποίο αλληλεπιδρά με



τον ξενιστή, εκτελώντας κύριες λειτουργίες οι οποίες είναι απαιτούμενες με σκοπό τη διατήρηση της υγείας του ανθρώπου (Tremaroli et al., 2012; Macfarlane et al., 2003). Ο μεταβολισμός (ή η διάσπαση) άπεπτων συστατικών της τροφής (φυτικές ίνες, χολικά οξέα, χοληστερόλη, ενδογενή βλέννα, λιπίδια και πρωτεΐνες κ.λπ.) είναι μια από τις βασικότερες λειτουργίες της εντερικής μικροχλωρίδας (7-10 % των αναγκών σε ημερήσια βάση του ξενιστή). Επομένως ο ρόλος των βακτηρίων αποδίδεται στο γεγονός ότι εξασφαλίζουν ενέργεια, αλλά παράλληλα παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που αποτελούν μια επιπρόσθετη πηγή ενέργειας για τον οργανισμό-ξενιστή. Επίσης κάποια είδη συμμετέχουν στη σύνθεση και παραγωγή βιταμινών όπως επίσης και αμινοξέων (Macfarlane et al., 2003). Για παράδειγμα το βακτηριακό είδος *Bacteroides thetaiotaomicron* είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό (διάσπαση) των άπεπτων στο παχύ έντερο πολυσακχαριτών. Διαθέτει μια σειρά από ένζυμα όπως γλυκοσιδικές υδρολάσες και πολυσακχαριδικές λυάσες οι οποίες διασπούν πηκτίνες, αραβινόζη κ.λπ. Τα αρχαία (*Methanobrevibacter smithii*) δημιουργούν συνεργατικές σχέσεις με βακτήρια με το να απομακρύνουν το παραγόμενο υδρογόνο, διευκολύνοντας έτσι την απόδοση σε ATP.

#### 4.8.3 Αντίσταση στον αποικισμό από παθογόνα

Οι μικροοργανισμοί της συμβιωτικής χλωρίδας παράγουν ουσίες με αντιμικροβιακή δράση (βακτηριοσίνες, υπεροξειδίο του υδρογόνου) οι οποίες αναστέλλουν την ανάπτυξη άλλων βακτηρίων που εμφανίζουν παθογόνα συμπεριφορά. Ακόμη παρατηρείται ανταγωνισμός για τις διαθέσιμες θέσεις και τις θρεπτικές ουσίες/συστατικά.

#### 4.8.4 Ανοσοβιολογικές δράσεις

Η ρυθμιστική ιδιότητα του μικροβιώματος αποτυπώνεται στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του έμφυτου και επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η συνεχής διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος από το εντερικό μικροβίωμα έχει σαν αποτέλεσμα να επικρατεί μια κατάσταση χαμηλής φυσιολογικής φλεγμονής, που λειτουργεί ως κατάλληλος αμυντικός μηχανισμός ενάντια στα παθογόνα μικρόβια. Επιπλέον η χλωρίδα ασκεί με ανταγωνιστικό τρόπο τον προστατευτικό της ρόλο, διασπώντας θρεπτικές ουσίες που είναι απαραίτητες για την επιβίωση των παθογόνων μικροοργανισμών και παράγει μόρια με ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη

των συγκεκριμένων μικροοργανισμών. Από ερευνητικά δεδομένα προκύπτει ότι η εισαγωγή μιας ένωσης των *Bacteroides thetaiotaomicron* και *Eubacterium rectale* μπορεί να επάγει την παραγωγή συγκεκριμένων γλυκανών του βλεννογόνου, τα οποία μεταβολίζονται από τα εν λόγω είδη βακτηρίων και όχι από παθογόνα βακτηριακά είδη, παρεμποδίζοντας λοιπόν τον πολλαπλασιασμό παθογόνων μικροβίων. Μια σημαντική μάλιστα διαπίστωση είναι πως η διατροφή μπορεί να αποτελέσει καίριο παράγοντα στην υπαγόρευση τροποποιήσεων στη μικροβιακή σύνθεση (Mangiola et al., 2016).

Το ανοσολογικό σύστημα στην αρχή της ζωής διαθέτει τα απαραίτητα συστατικά (κύτταρα, διακυττάρους μεσολαβητές), ωστόσο δε διαθέτει διαθέσιμα από το περιβάλλον δεδομένα, τα οποία και θα αποκτήσει από τα πρώτα κιόλας χρόνια ζωής μέσω της επαφής με μικροοργανισμούς άλλων ατόμων και του φυσικού περιβάλλοντος. Σε περίπτωση που τα δεδομένα των πρώτων ετών ζωής δεν είναι κατάλληλα, τότε υπάρχει πιθανότητα να μην είναι επιτυχείς οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί του ανοσολογικού συστήματος, το οποίο συνεπάγεται την επιθετική συμπεριφορά του ανοσολογικού συστήματος όχι μόνο σε παθογόνους μικροοργανισμούς, αλλά και σε αβλαβείς στόχους (γύρη, οικιακή σκόνη και αντιγόνα τροφών), επάγοντας την εμφάνιση αλλεργικών τύπου νοσημάτων (Bloomfield et al., 2016). Τα μικρόβια σε συνδυασμό με τα ένζυμα της πέψης, το στρώμα της βλέννας, την περίσταση του εντέρου και τον επιθηλιακό φραγμό με σφιχτές συνδέσεις (tight junctions) αποτελούν το μη ανοσολογικό συστατικό της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού (Liu et al., 2005).

Οι λειτουργίες των μικροβίων της φυσιολογικής χλωρίδας που σχετίζονται με την άμυνα του οργανισμού είναι τόσο η καθοριστική επίδραση στην ανάπτυξη του ανοσολογικού μηχανισμού του εντέρου όσο και η αποτροπή της ενδεχόμενης εισβολής παθογόνων είτε μέσω άμεσης επίδρασης σε αυτούς είτε μέσω ενεργοποίησης του ανοσολογικού μηχανισμού του ξενιστή (Srikanth et al., 2008). Αναφορικά με τη φυσική ανοσία, μπορεί να επιτύχει το διαχωρισμό των δυνητικά παθογόνων μικροβίων από τα αβλαβή αντιγόνα μέσω της αναγνώρισης χαρακτηριστικών pattern μορίων (PAMPs-pathogen associated molecular patterns) πάνω σε μικροοργανισμούς. Ειδικότερα τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας με τη χρήση των υποδοχέων PRPs (patterns recognition receptors) επιτυγχάνουν την ανίχνευση των PAMPs. Επιπρόσθετα τα PRPs λαμβάνουν μέρος στην ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας καθώς και στην απελευθέρωση κυτταροκινών. Μάλιστα παρατηρείται μια ποικιλία ειδών PRPs με προεξάρχοντα εκείνων

να είναι οι υποδοχείς Toll - like (TLRs) που απαντώνται στα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου. Τα PAMPs τα οποία αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς PRPs είναι βακτηριακοί υδατάνθρακες ή νουκλεϊκά οξέα ή βακτηριακά πεπτίδια ή πεπτιδογλυκάνες και λιποτεχοϊκό οξύ ή λιποπρωτεΐνες και γλυκάνες μυκήτων. Ωστόσο αξίζει να τονιστεί ότι τα μόρια αυτά ευρίσκονται και στα συμβιωτικά μικρόβια και για αυτό το λόγο είναι γνωστά ως MAMPs (microbe associated molecular patterns). Διαμέσου αυτών είναι φανερό ότι τα συμβιωτικά μικρόβια μεταβάλλουν την έκφραση των TLRs στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Συνεπώς η αναγνώριση των MAMPs προωθεί την ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-κβ το οποίο έχει ως συνέπεια την παραγωγή κυτταροκινών, την ενεργοποίηση άλλων βοηθητικών και χρήσιμων μορίων πάνω στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που συνεπάγεται την ενεργοποίηση των T-κυττάρων δηλαδή της επίκτητης ανοσίας (Purchiaroni et al., 2013).

Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός της φυσικής ανοσίας που μπορούν να τροποποιήσουν τα μικρόβια είναι η παραγόμενη ποσότητα της βλέννης από τα καλυκοειδή εντερικά κύτταρα. Η εν λόγω παχύρρευστη ουσία που αποτελεί αμυντικό μηχανισμό της γαστρεντερικής οδού, έχει την ιδιότητα να μειώσει τη λοίμωξη από παθογόνα άμεσα με το να προσκολληθεί σε αυτά, να προστατεύσει τα κύτταρα του επιθηλιακού ιστού από όξινες και γεμάτες λυτικά ένζυμα εκκρίσεις και επιπλέον να αποτελέσει η ίδια το μέσο στο οποίο θα συγκεντρωθούν προϊόντα μεταβολισμού των βακτηρίων και θα ενεργοποιήσουν την άμυνα του οργανισμού. Αναφορικά με την επίκτητη ανοσία στο γαστρεντερικό σύστημα, εδράζεται στον εντερικό λεμφοειδή ιστό (gut associated lymphoid tissue) του οποίου μέρη είναι οι Peyer's Patches (ή συσσωρευμένα λεμφοειδή οζίδια) και οι μεσεντέριοι λεμφαδένες (Purchiaroni et al., 2013).

## Κεφάλαιο 5: Εμπλοκή του εντερικού μικροβιώματος σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή

### 5.1. ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Δεδομένου του έκδηλου ερευνητικού ενδιαφέροντος σχετικά με το ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην ανθρώπινη υγεία, πλέον έχει προκύψει ένα μεγάλος όγκος επιστημονικών ευρημάτων και πληροφοριών βάσει των οποίων υποδεικνύεται η συσχέτιση του με διάφορα νοσήματα. Περίπου μέσα σε μια δεκαετία, συγκεκριμένα από το 2007 μέχρι το 2016 παρατηρείται μια μεγάλη αύξηση των επιστημονικών άρθρων (από 400 έως 7000) αναφορικά με το εντερικό μικροβίωμα και μέσα στο 2017 εκτιμάται ότι ξεπέρασαν τα 8000. Από το σύνολο της έρευνας και μελέτης που φαίνεται ότι διεξάγεται για τη διερεύνηση της σύνδεσης του εντερικού μικροβιώματος με ποικίλες παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή, πιθανολογείται ότι οι παρατηρούμενες διαταραχές στο εντερικό μικροβίωμα (δυσβίωση) έχουν συνδεθεί αιτιολογικά με τις ακόλουθες κατηγορίες νοσημάτων και διαταραχές.

- **Νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος:** Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (συγκεκριμένα ελκώδης κολίτιδα και νόσος Crohn), σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ή σπαστική κολίτιδα), κοιλιοκάκη και δυσανεξία στη γλουτένη, καρκίνο του παχέος εντέρου, χρόνια διάρροια από Κλωστηρίδιο, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και κωλικούς στα βρέφη.
- **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Διαφόρου τύπου αλλεργίες (ατοπική δερματίτιδα και άσθμα), αυτοάνοσα νοσήματα (θυρεοειδίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος κ.λπ.), ευπάθεια (ευαισθησία) σε λοιμώξεις από ιούς (ρετροϊούς και πολιοϊούς), επηρεάζει την αντίδραση του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή κατά τις μεταμοσχεύσεις. Μια πολύ σημαντική ωστόσο παρατήρηση είναι ότι το 80% των ανοσολογικών αντιδράσεων γίνονται στο έντερο.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Αυτισμός, νευροεκφυλιστικά νοσήματα (συγκεκριμένα Alzheimer, Parkinson), κατάθλιψη, διαταραχές της διάθεσης, αλλά και η σκλήρυνση κατά πλάκας μεταξύ άλλων. Πιο αναλυτικά είναι γνωστό ότι υπάρχει ένα δίκτυο επικοινωνίας το οποίο συνδέει τον εγκέφαλο με το έντερο γνωστό ως άξονας

εγκεφάλου-εντέρου. Βάσει αυτού τα μικρόβια έχουν πρόσβαση στη συμπεριφορά του εγκεφάλου και επιρροή σε αυτό με τη συμβολή βακτηριακών προϊόντων που οδηγούνται στον εγκέφαλο, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, μέσω της απελευθέρωσης κυτοκινών από ανοσοκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, μέσω της απελευθέρωσης ορμονών (5 – υδροξυτρυπταμίνη) από εντεροενδοκρινή κύτταρα ή μέσω προσαγωγών νευρικών οδών (πνευμονογαστρικό νεύρο). Από την αντίθετη πλευρά, το άγχος (στρες) και γενικότερα συναισθήματα έχουν σημαντική επιρροή στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος μέσω της απελευθέρωσης διαφόρων στρεσογόνων ορμονών ή νευροδιαβιβαστών του συμπαθητικού που μπορεί να έχουν επίδραση στην εντερική φυσιολογία και τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου. Επιπρόσθετα, οι ορμόνες του στρες του ξενιστή για παράδειγμα η νοραδρεναλίνη δύναται να ασκήσει σημαντική επίδραση στην έκφραση των βακτηριακών γονιδίων ή και στις επικοινωνιακές σχέσεις μεταξύ των βακτηρίων, με αποτέλεσμα να επέλθουν μεταβολές στη σύνθεση και στη δραστηριότητα του εντερικού μικροβιώματος.

▪ **Συστηματικά νοσήματα:** Παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο (αποτελούν κύριες κλινικές οντότητες), σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος, αρτηριοσκλήρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και γεροντική ευπάθεια (Σιδέρης, χ.χ.).

## 5.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

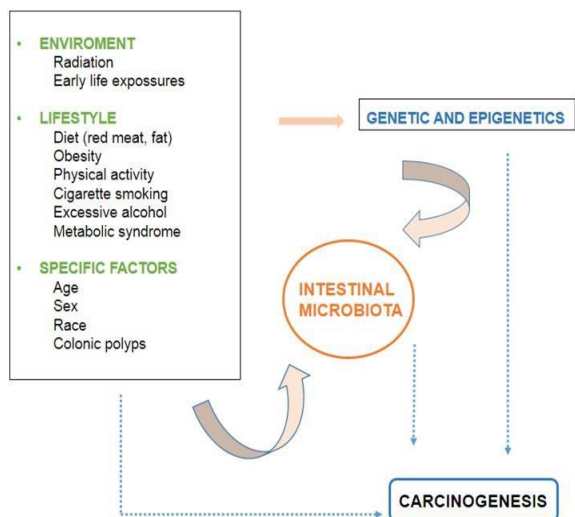
Από τις παραπάνω κατηγορίες νοσημάτων οι οποίες διατυπώθηκαν από το μέχρι τώρα επιστημονικό υπόβαθρο, υπογραμμίζεται πιο αναλυτικά η επίδραση του μικροβιώματος του εντέρου σε συγκεκριμένα από αυτά.

### 5.2.1 Καρκίνος παχέος εντέρου

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου φαίνεται ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επιδρά στο μηχανισμό καρκινογένεσης τόσο μέσω της δίαιτας όσο και μέσω της αντιφλεγμονώδους αντίδρασης στον εντερικό βλεννογόνο. Συμφωνά με μια έρευνα των Moore (1995) για τους βακτηριακούς πληθυσμούς που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, διαπιστώνεται ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις του *Clostridium* spp. καθώς επίσης και ο εμπλουτισμός του εντέρου με *Bacteroides* και περιέργως με *Bifidobacterium* spp. συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο

εμφάνιση της συγκεκριμένης μορφής καρκίνου. Ωστόσο στην περίπτωση που η εντερική μικροχλωρίδα είναι πλούσια σε βακτήρια τα οποία παράγουν γαλακτικό οξύ όπως *Lactobacillus* spp και *Eubacterium aerofaciens* παρατηρείται χαμηλός κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Νεότερες επιστημονικές μελέτες όπως η έρευνα των Tjalsma et al. (2012), μέσω της χρήσης πιο σύγχρονων επιστημονικών μεθόδων δείχνει μια σύνδεση της δυσβίωσης του εντερικού μικροβιώματος με τον καρκίνο του ορθού, καταγράφοντας ως αξιοσημείωτη παρατήρηση ότι η εντερική χλωρίδα είναι εμπλουτισμένη σε *Fusobacterium* spp. Επιπλέον ένα σημαντικό στοιχείο το οποίο αναδύεται από τη μελέτη των Scanlan et al. (2008), είναι ότι η σύσταση του μικροβιώματος των ασθενών με πολυποδίαση διαφέρει από αυτήν των μαρτύρων (υγιών) που υποβλήθηκαν σε κολonosκόπηση και η οποία δεν έδειξε πολύποδες. Συμπερασματικά αν και ως πιο πιθανή εξήγηση αναφέρεται ότι οι μεταβολές στο ανθρώπινο μικροβίωμα προηγούνται της έναρξης κακοηθών μετασχηματισμών, εκ νέου συνεχιζόμενη έρευνα απαιτείται για να διαλευκανθεί αν η δυσβίωση στο παχύ έντερο οδηγεί σε καρκινογένεση ή αν οι προκαλούμενες είτε από τη δίαιτα είτε από τον ξενιστή καρκινογόνες αλλοιώσεις οδηγούν σε αντίστοιχες αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος.

Ως προέκταση των παραπάνω υπάρχει μια σειρά παραγόντων (γενετικοί, περιβαλλοντικοί ή μπορεί να έχουν να κάνουν με κάθε άνθρωπο ξεχωριστά) που φαίνεται να συσχετίζονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις αντικατοπτρίζονται στην **Εικόνα 10** (Nistal et al., 2015). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι περίπου το 20 % των καρκίνων στους ανθρώπους συσχετίζεται με μια χρόνια φλεγμονή και επίμονη μόλυνση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα για την εν λόγω συσχέτιση είναι οι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου οι οποίες συνδέονται με την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τη σύνδεση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος με την πιθανότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης μορφής καρκίνου, άτομα με αυξημένα επίπεδα *Clostridium* spp, *Bacteroides* και *Bifidobacterium* spp, στο εντερικό τους μικροβίωμα έχουν υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ άτομα με υψηλές συγκεντρώσεις γαλακτικών βακτηριών στην εντερική τους μικροχλωρίδα έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της συγκεκριμένης νόσου (Moore et al., 1995).



**Εικόνα 10.** Οι εμπλεκόμενοι παράγοντες στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Πηγή: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2015.00220/full>

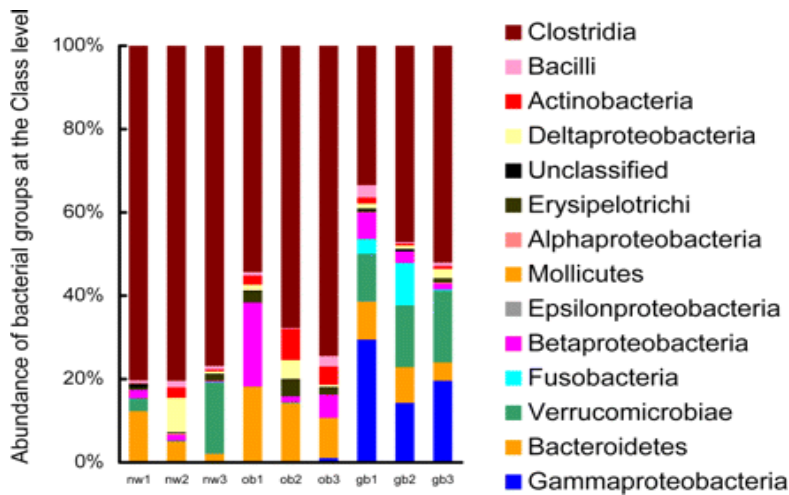
### 5.2.2 Παχυσαρκία

Η αιτιολογία ασθενειών όπως της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου είναι εξαιρετικά πολύπλοκη, καθώς περιλαμβάνει τόσο γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες και συνδέεται με μονοπάτια αλληλεπίδρασης του μεταβολισμού με το ανοσοποιητικό σύστημα. Πειραματικά μοντέλα και μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς αποδεικνύουν ότι η ύπαρξη της παχυσαρκίας είναι σχετιζόμενη με αλλαγές στη σύσταση και λειτουργία της εντερικής χλωρίδας. Πιο συγκεκριμένα πειραματικό μοντέλο μυών έδειξε πως η πλειονότητα του εντερικού μικροβιώματος περιλαμβάνει δύο φύλα, τα *Bacteroidetes* και τα *Firmicutes*. Ο λόγος των εν λόγω μικροβιακών φύλων παρουσίασε διαφορές, ύστερα από μελέτες που έγιναν σε ζώα (ποντίκια), μεταξύ των παχύσαρκων και αδύνατων ποντικών. Συγκεκριμένα, τα παχύσαρκα ποντίκια εμφάνισαν πάνω από 50% υψηλότερη αναλογία *Firmicutes/ Bacteroidetes* από ότι τα αδύνατα ποντίκια. Αυτό συμβαίνει γιατί τα βακτήρια του φύλου *Firmicutes* μεταβολίζουν αποτελεσματικότερα τις ενεργειακές πηγές συγκριτικά με τα φύλα του βακτηρίου *Bacteroidetes*, προάγοντας επίσης την αποτελεσματική απορρόφηση θερμίδων και συνεπώς την αύξηση του σωματικού βάρους. Επιπρόσθετα σύμφωνα με αντίστοιχες μελέτες αποδεικνύεται πως ο αποικισμός μυών ελεύθερων μικροβίων με μικροβίωμα από παχύσαρκους μύες είχε ως αποτέλεσμα οι μύες να αποκτήσουν βάρος, δίχως να μεταβληθεί το διαιτολόγιό τους (Γύπας κ.α., 2013; Hullar et al., 2012). Οι ερευνητές Vijay-Kumar et al. (2010), διερεύνησαν σε μύες τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τον υποδοχέα TRL5,

όπου ο υποδοχέας αυτός αποτελεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που εκφράζεται σε αφθονία στον εντερικό βλεννογόνο και διακρίνει τις βακτηριακές βλεφαρίδες, ασκώντας καθοριστικό ρόλο στην έμφυτη ανοσία. Το παρατηρούμενο αποτέλεσμα είναι ότι η απενεργοποίηση της δράσης του TRL5 οδηγεί σε φαινότυπο όμοιο με εκείνον του ανθρώπινου μεταβολικού συνδρόμου (όπως επίσης και σε σοβαρού βαθμού παχυσαρκία). Συν της άλλης μια μελέτη των Howitt et al. (2012) υποδεικνύει ότι η προκαλούμενη από μικρόβια μετατροπή της χολίνης (η οποία είναι προσλαμβανόμενη μέσω της τροφής) σε τριμεθυλαμίνη οδηγεί στην ανάπτυξη μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας σε μύες με προδιάθεση. Ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα προκύπτει σύμφωνα με μια μελέτη των Zhang et al. (2009), όπου υπογραμμίζεται πως η αυξημένη συλλογή ενέργειας σε άτομα με παχυσαρκία είναι σχετιζόμενη με τη μεταφορά υδρογόνου ανάμεσα στις ταξινομικές ομάδες μικροβίων. Αυτό αποδίδεται στην αύξηση των επιπέδων των *Prevotellaceae* τα οποία παράγουν υδρογόνο καθώς και των μεθανιογόνων *Archaea* τα οποία χρησιμοποιούν υδρογόνο. Συγκριτικά με τις ομάδες ατόμων με φυσιολογικό βάρος (nw: normal weight) και των παχύσαρκων ατόμων (ob: obesity), η ομάδα που υπεβλήθη σε γαστρική παράκαμψη (gb: gastric bypass) εμφάνισε αύξηση και σχετική αφθονία των *Gamma proteobacteria* και αναλογικά πιο λίγα *Clostridia*. Παρά τις αρκετά ανόμοιες βακτηριακές κοινότητες και τις διαφορές ανάμεσα στις παραπάνω ομάδες ατόμων, η παχυσαρκία και η γαστρική παράκαμψη είχαν σαφέστατα επίδραση στην εντερική μικροβιακή κοινότητα.

Στα άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία φιλοξενούνται βακτήρια τα οποία παράγουν υδρογόνο (H<sub>2</sub>), ιδίως μέλη της οικογένειας *Prevotellaceae* και κάποιες ομάδες μικροοργανισμών του φύλου *Firmicutes*. Τα βακτήρια τα οποία παράγουν το παραπάνω αέριο συνυπάρχουν στο γαστρεντερικό σύστημα των ανθρώπων με το εν λόγω μεταβολικό σύνδρομο, με σχετικά μεγάλο αριθμό μεθανιογόνων (που συγκαταλέγονται στα αρχαία). Τα μεθανιογόνα μπορεί να φτάνουν μέχρι και το 10 % του συνόλου των αναερόβιων μικροβίων στο κόλον. Οι φυτικοί πολυσακχαρίτες και οι διαιτητικές ίνες διασπώνται από τα βακτήρια που διαβιούν στο παχύ έντερο με αποτέλεσμα την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου.





**Εικόνα 11.** Ταξινομική κατανομή βακτηρίων της χλωρίδας εντέρου των ατόμων με φυσιολογικό βάρος (nw1, nw2, nw3), των παχύσαρκων ατόμων (ob1, ob2, ob3) και των ατόμων που υπεβλήθησαν σε γαστρική παράκαμψη (gb1, gb2, gb3).

Πηγή: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2629490/>

Η αύξηση της μεθανιογονικής οξείδωσης του  $H_2$  συντελεί στη διαδικασία της ζύμωσης (βιομετατροπής), το οποίο συνεπάγεται την υψηλότερη παραγωγή των συγκεκριμένων τύπου λιπαρών οξέων. Συγκεκριμένα, το προπιονικό, βουτυρικό και γαλακτικό οξύ μπορεί να υποστεί ζύμωση με οξικό άλας και το  $H_2$ , με το τελευταίο να χρησιμοποιείται από υδρογονοτροφικά μεθανιογόνα. Συνεπώς η αύξηση της μεθανιογονικής οξείδωσης του  $H_2$  προωθεί την αύξηση της βιομετατροπής των φυτικών πολυσακχαριτών από τα εντερικά βακτήρια με αποτέλεσμα την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (κυρίως οξικού), με τα εν λόγω παραγόμενα λιπαρά οξέα να απορροφώνται από το ανθρώπινο εντερικό επιθήλιο, ενώ το  $H_2$  αποτελεί παράγοντα με σκοπό την ανταλλαγή ενέργειας μέσα στις κοινότητες μικροβίων (Schink, 1997).

### 5.2.3 Ηπατοχολικές παθήσεις

Έχει προκύψει, σύμφωνα με ερευνητικά στοιχεία, η επιμόλυνση της λιθογόνου χολής με στελέχη του μικροβιώματος του εντέρου. Τα περισσότερα μικρόβια συγκαταλέγονται στην οικογένεια *Enterobacteriaceae*, ενώ έχουν απομονωθεί και στελέχη εντερόκοκκου και στρεπτόκοκκου (Abeysuriya et al., 2008). Η ύπαρξη μικροβίων στη λιθογόνο χολή μπορεί να υποδηλώνει αφενός αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και αφετέρου ότι η βακτηριακή επιμόλυνση δύναται να υποκινήσει το σχηματισμό χολόλιθων (με συνέπεια να προκληθεί η χολόσταση) (White et al., 2006). Σε κίρρωτικούς ασθενείς η ανάλυση της

εντερικής χλωρίδας από κόπρανα αποτέλεσε ένδειξη μειωμένων επιπέδων βακτηρίων του γένους *Bifidobacteria*. Το εν λόγω εύρημα άνοιξε το δρόμο σε κάποιους ερευνητές για να διερευνήσουν την επίδραση της χορήγησης προβιοτικών και ευβιοτικών στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Γύπας κ.α., 2013). Σε αντίστοιχου τύπου έρευνα από τους Liu et al. (2004), μελετήθηκε η επίδραση ενός συμβιωτικού παρασκευάσματος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Το συνολικό χρησιμοποιούμενο δείγμα της έρευνας ήταν 55 ασθενείς, εκ των οποίων 20 ασθενείς έλαβαν το συμβιωτικό παρασκεύασμα (που ήταν εμπλουτισμένο δηλαδή με το προβιοτικό και το πρεβιοτικό), οι υπόλοιποι 20 μόνο το πρεβιοτικό και οι υπόλοιποι 15 το placebo. Από τα αποτελέσματα επαληθεύεται πως η χορήγηση του συμβιωτικού αύξησε τα επίπεδα των μικροβίων του είδους *Lactobacillus*, που δεν παράγουν ουρεάση, οδηγώντας σε μια σύνθεση μικροχλωρίδας που συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα και επιφέροντας ταυτόχρονα σημαντική μείωση της ενδοτοξαιμίας. Γενικώς η συγκεκριμένη μελέτη υποδεικνύει ότι η λήψη συμβιωτικών έχει ευεργετική επίδραση στη σύνθεση του μικροβιώματος των ασθενών με κίρρωση του ήπατος, συμβάλλοντας στη βελτίωση της κλινικής τους εικόνας.

#### 5.2.4 Αλλεργίες

Από προοπτικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί, συμπεραίνεται ότι η σημαντικού βαθμού ελάττωση σε ορισμένες κατηγορίες του μικροβιώματος του εντέρου στα πρώτα στάδια της ζωής είναι συνδεδεμένη με την εμφάνιση διαφόρων τύπων αλλεργιών (Sjogren et al., 2009). Οι συγκεντρώσεις των *Bifidobacterium* και των εντεροκόκκων φαίνεται ότι συσχετίζονται με αλλεργικά συμπτώματα στους πρώτους μήνες της ζωής. Με βάση μάλιστα μια μελέτη που έγινε, αποδεικνύεται ότι τα παιδιά που παρουσιάζουν αλλεργίες, εμφανίζουν μειωμένες συγκεντρώσεις στελεχών *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Clostridium difficile* κατά το δεύτερο μήνα ζωής (Bjorksten et al., 2001).

#### 5.2.5 Σακχαρώδης διαβήτης

Υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία τα οποία υπογραμμίζουν τη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με το σακχαρώδη διαβήτη (τύπου I και II). Αναλυτικότερα οι Karlsson et al. (2013), στην προσπάθειά τους να διερευνήσουν τη συσχέτιση της τροποποιημένης εντερικής μικροχλωρίδας με διάφορες χρόνιες ασθένειες συμπεριλαμβανομένου και του

σακχαρώδη διαβήτη, καταδεικνύουν τη σύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, που χαρακτηρίζεται από ελάττωση των επιπέδων των βακτηρίων *Clostridiales* (γένη *Roseburia* και *Faecali*). Επιπλέον μια έρευνα που διεξήχθη από τους Murri et al. (2013), υπέδειξε ότι αλλαγές στον αριθμό των *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* όπως επίσης και στη αναλογία *Firmicutes*/*Bacteroidetes* ήταν αντιληπτές και στο εντερικό μικροβίωμα παιδιών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, αποτελώντας την πρώτη αξιόπιστη μελέτη που έδειξε τη συσχέτιση του συγκεκριμένου τύπου διαβήτη με τις αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας.

#### 5.2.6 Αυτισμός, νόσος Parkinson και παθήσεις άξονα εντέρου – εγκεφάλου

Μια σοβαρή ακόμα ασθένεια με την οποία συσχετίζεται το εντερικό μικροβίωμα είναι ο αυτισμός. Η εν λόγω συσχέτιση υποδηλώνεται από τις εξής παρατηρήσεις:

**(α)** ότι η εκδήλωση του αυτισμού συνήθως ακολουθεί συγκεκριμένη αντιμικροβιακή θεραπεία,

**(β)** ότι παρατηρούνται ανωμαλίες στο γαστρεντερικό σωλήνα κατά την εμφάνιση του αυτισμού που τις περισσότερες περιπτώσεις είναι επίμονες και

**(γ)** ότι τα συμπτώματα του αυτισμού δύναται να περιοριστούν με τη χορήγηση βανκομυκίνης, ενώ παρατηρείται εμφάνιση ξανά των συμπτωμάτων μετά από τη διακοπή της αντιβιοτικής αγωγής (Benath et al., 2012).

Η πιθανή επίδραση της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί επίσης να ασκείται είτε μέσω διαταραχών στη σύνθεσή της, είτε μέσω διαφορών στα προϊόντα ζύμωσης των μικροβίων της μικροχλωρίδας και είτε λόγω αυξημένης παραγωγής νευροτοξινών (Louis, 2012). Σε μια μελέτη των Gondalia et al. (2012) βρέθηκε ότι η μικροχλωρίδα των παιδιών με αυτισμό δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές με εκείνη των υγιών παιδιών. Ωστόσο, με δεδομένο ότι δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην πρόκληση συμπεριφορών αυτιστικού τύπου, απαιτούνται αφενός προοπτικές μελέτες συσχέτισης της εντερικής μικροχλωρίδας και του αυτισμού και αφετέρου μελέτες παρέμβασης και θεραπείας (όπως με τη χρήση προβιοτικών).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα επίσης είναι η συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με τη νόσο του Parkinson, όπου σε άτομα που έπασχαν από τη ασθένεια αυτή παρατηρήθηκε μειωμένη περίπου κατά 80% συγκέντρωση στα κόπρανα βακτηρίων του φύλου *Prevotellaceae* συγκριτικά με εκείνη των φυσιολογικών ασθενών. Δεδομένου

μάλιστα ότι η συγκέντρωση του εν λόγω μικροοργανισμού σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μελετών που να εξετάζουν τη σύνδεση των διαταραχών της σύνθεσης του μικροβιώματος (δηλαδή της δυσβίωσης) με τη νόσο του Parkinson. Επίσης υποστηρίζεται ότι η μικροβιακή μεταμόσχευση (π.χ. μεταμόσχευση των κοπράνων) είναι μια ενδιαφέρουσα ιατρική μέθοδος που μπορεί να παρέμβει στην εξελικτική πορεία της συγκεκριμένης πάθησης, αν και δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής κλινικές δοκιμές παρέμβασης και θεραπείας (Dinan et al., 2017).

Το κεντρικό νευρικό σύστημα διαμέσου του αυτόνομου νευρικού συστήματος καθώς και διαμέσου του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια επηρεάζει τη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος μέσω της κινητικότητας του πεπτικού σωλήνα, της εκκριτικής του ικανότητας και διαπερατότητας του. Οι εν λόγω επιδράσεις επηρεάζουν αυτόματα το γαστρεντερικό μικροβίωμα. Από την άλλη, προϊόντα μικροοργανισμών οδηγούνται στον εγκέφαλο, επηρεάζοντας τη λειτουργία του. Μάλιστα προκύπτει ότι το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει τη δημιουργία συνάψεων στον εγκέφαλο και στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών. Συνεπώς παρατηρείται μια ουσιαστική αλληλεπίδραση μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και εγκεφάλου. Αναλυτικότερα το κεντρικό νευρικό σύστημα λειτουργεί ως ρυθμιστής του εντερικού σωλήνα και του εντερικού νευρικού συστήματος μέσω συμπαθητικών ή παρασυμπαθητικών οδών (αυτόματο νευρικό σύστημα), αλλά και με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Οι συγκεκριμένες επιδράσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος επιδρούν είτε έμμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου με το να μεταβληθεί το περιβάλλον τους είτε άμεσα μέσω πολυάριθμων σηματοδοτικών μορίων. Το αυτόματο νευρικό σύστημα έχει ρυθμιστική δράση στην κινητικότητα, στην έκκριση οξέος, στην παραγωγή διττανθρακικών και βλέννης, στη διατήρηση επιθηλιακών υγρών, στην εντερική διαπερατότητα και στην ανοσιακή απάντηση του βλεννογόνου. Η πλειοψηφία των παραπάνω λειτουργιών είναι υπό την επίδραση του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού στα κυκλώματα του εντερικού νευρικού συστήματος. Κατανοώντας λοιπόν τους παραπάνω μηχανισμούς που εξηγούν την αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ εγκεφάλου και εντερικού μικροβιώματος, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι αλλαγές σχετικά με την επικοινωνία του εγκεφάλου-εντέρου πιθανολογείται πως εμπλέκονται στην παθογένεια των διαφόρων διαταραχών του πεπτικού συστήματος συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, αλλά και νοσημάτων όπως

της νόσου του Parkinson, του αυτισμού, των διαταραχών της διάθεσης και του συναισθήματος και του χρόνιου πόνου (Rhee et al., 2009; Mayer et al., 2015).

Συμπερασματικά από όλα τα ανωτέρω επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη σύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με διάφορες χρόνιες ασθένειες, υποδηλώνεται ότι το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας έχει αδιαμφισβήτητα ασχοληθεί με τη μελέτη του αντίκτυπου της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου στην ανθρώπινη υγεία. Με αφορμή την αδιάλειπτη έρευνα όσον αφορά το συγκεκριμένο επιστημονικό ζήτημα, προκύπτει ότι οι διάφορες νοσηρές καταστάσεις του ξενιστή συσχετίζονται με συγκεκριμένες αλλαγές στην παρουσία ή τη λειτουργία του εντερικού του μικροβιώματος. Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται οι βασικότερες αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα οι οποίες είναι συνδεδεμένες με συγκεκριμένα νοσήματα (Clemente et al., 2012).

**Πίνακας 3.** Αλλαγές στη δομή και τη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου που είναι συνδεδεμένες με συγκεκριμένα νοσήματα (Clemente et al., 2012)

| ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ  | ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ή ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ  | ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ   |
|--|---|--|
| <b>Κοιλιοκάκη / Δυσανεξία στη γλουτένη</b>   |   |  |
| <i>Bacteroidetes vulgatus</i> ↑<br><i>Escherichia coli</i> ↓<br><i>Clostridium coccoides</i> ↓   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Υψηλότερη ποικιλία σε ασθενείς με κοιλιοκάκη</li> </ul>  | Elivan et al. (2011)   |
| <b>Γαστρικός καρκίνος</b>  |   |  |
| <i>Helicobacter pylori</i> ↑   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Σημαντικό στοιχείο στην καρκινογόνο οδό για την ανάπτυξη γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων</li> </ul>  | Lathrop et al. (2011)  |
| <b>Ανορεξία</b>  |   |  |
| <i>Methanobrevibacter smithii</i> ↑  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Bacteroidetes</i>, <i>Firmicutes</i> και <i>Lactobacillus</i>, παρόμοια με ασθενείς με άσθμα, παρ' όλο που τα <i>M. smithii</i> αυξήθηκαν σημαντικά</li> </ul>  | Armougom et al. (2009), Pflughoeft et al. (2011)                   |
| <b>Αλλεργίες</b>   |   |  |
| <i>Lactobacillus</i> spp. ↓<br><i>Bifidobacterium adolescentis</i> ↓<br><i>Clostridium difficile</i> ↓<br><i>Helicobacter pylori</i> ↓ | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Πρώιμος αποικισμός με <i>Lactobacillus</i> spp. έχει συσχετισθεί θετικά με πρώιμες αλλεργίες</li> <li>▪ Ο πρώιμος αποικισμός με πιο διαφοροποιημένο μικροβίωμα αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα των αλλεργιών</li> </ul> | Round et al. (2011)<br>Round et al. (2009)<br>Arnold et al. (2011) |

*Συνέχεια Πίνακα στην επόμενη Σελίδα*

## Διαβήτης τύπου II

*Firmicutes* ↓

*Clostridia* ↓

*Bacteroides – Prevotella* ↑

versus

*Clostridia coccoides – Eubacterium rectale* ↓

*Betaproteobacteria* ↑

Bacteroidetes / Firmicutes ↑

- Μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα συσχετίζονται με αυξήσεις στις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα

Brown (2000)

## Αυτισμός

*Bacteroidetes* ↑

*Proteobacteria* ↑

*Actinobacteria* ↓

*Firmicutes* ↓

- Αυξημένη βακτηριακή ποικιλομορφία στα κόπρανα παιδιών με αυτισμό

Robinson et al. (2010)

## Παχυσαρκία

*Bacteroidetes* ↓

*Lactobacillus* ↑

*Firmicutes / Bacteroidetes* ↓

*Methanobrevibacter smithii* ↓

- Οι σημαντικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα συσχετίζονται με την αυξανόμενη εμφάνιση παχυσαρκίας

Ley et al. (2005),

Pflughoeft et al. (2011)

Ley et al. (2005)

Turnbaugh et al. (2009)

## Κεφάλαιο 6: Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και εντερικό μικροβίωμα

### 6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΕΡΙ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναφέρθηκαν σημαντικά επιστημονικά στοιχεία τα οποία υποδεικνύουν τη συσχέτιση της ανισορροπίας ή της «ανωμαλίας» του μικροβιώματος του εντέρου με ποικίλες παθήσεις. Ιδιαίτερη έμφαση επίσης στην παρούσα ανασκόπηση, θα δοθεί στη σύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου που αποτελούν χρόνιες υποτροπιάζουσες ασθένειες του εντέρου και περιλαμβάνουν την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Οι συγκεκριμένες παθήσεις χαρακτηρίζονται από φλεγμονή (βλάβες, εξοίδηση, αιμορραγία) του γαστρεντερικού συστήματος, εμφανίζουν αρκετές ομοιότητες, αλλά και σημαντικές διαφορές αφενός στην κλινική κατάσταση (συμπτωματολογία) και αφετέρου στη θεραπευτική προσέγγιση (Ζαμπέλας, 2007).

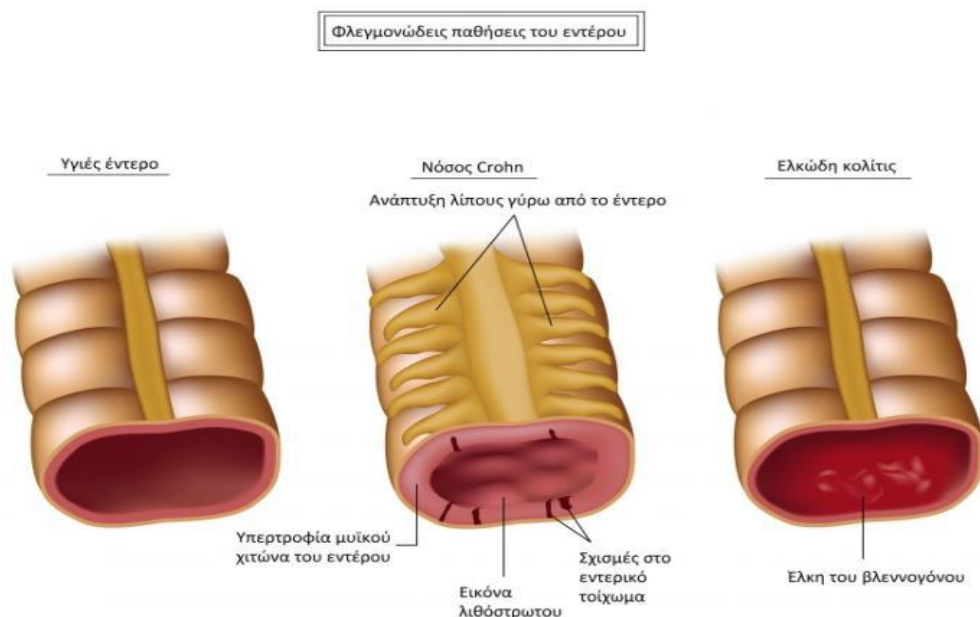
Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια αυτοάνοση νόσος με κύρια συμπτώματα διάρροια που συνοδεύεται από αποβολή αίματος και βλέννης από το ορθό όπως επίσης και κοιλιακό άλγος (Τριανταφυλλίδης κ.α., 2016). Η εκδήλωσή της νόσου ξεκινά συνήθως στους ανθρώπους ηλικίας 20 μέχρι 30 χρονών και διαρκεί εφ' όρου ζωής. Η έξαρση της εν λόγω ασθένειας, εκτός από την αρχή της εμφάνισης, δύναται να επέλθει σε μεγαλύτερη ηλικία και συγκεκριμένα σε ηλικία 50-60 ετών. Ανήκει στις φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, με τη φλεγμονή να προσβάλλει κυρίως το αριστερό κόλον και με την πάροδο του χρόνου να εξαπλώνεται σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου (Ritchie et al., 1978).

Η νόσος του Crohn είναι και αυτή μια αυτοάνοση πάθηση που συγκαταλέγεται στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου με κύρια συμπτώματα το κοιλιακό άλγος, τη διάρροια, την απώλεια του σωματικού βάρους και δευτερεύοντα συμπτώματα το χαμηλό πυρετό, την αρθρίτιδα και τις περιπρωκτικές φλεγμονές (Bielefeldt et al., 2009). Η εμφάνισή της μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία με συνηθέστερη εκείνη των 10 έως 40 ετών. Η συγκεκριμένη ασθένεια εντοπίζεται στο λεπτό έντερο και κυρίως στον τελικό ειλεό στην πλειοψηφία (συγκεκριμένα περίπου στο 80 %) των ασθενών, ενώ σε μικρότερο ποσοστό (συγκεκριμένα περίπου συγκεκριμένα στο 1/3) των



ασθενών προσβάλλεται μόνο ο ειλεός. Επιπρόσθετα, περίπου στο 50 % των ασθενών προσβάλλεται ο ειλεός και σε ποσοστό 20% η ασθένεια προσβάλλει το παχύ έντερο. Ακόμη σε πολύ μικρό ποσοστό, η πολύπλοκη αυτή νόσος μπορεί να εντοπιστεί στη στοματική κοιλότητα, στη γαστροδωδεκαδακτυλική περιοχή και σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις στη νήστιδα και στον οισοφάγο (Τριανταφυλλίδης κ.α., 2016).

Λαμβάνοντας υπόψη τις ανωτέρω πληροφορίες για τα παραπάνω ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου, στην **Εικόνα 12** που ακολουθεί απεικονίζονται οι παρατηρούμενες στο έντερο βλάβες τόσο στην περίπτωση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα όσο και στην περίπτωση των ασθενών με νόσο του Crohn, όπου υποδηλώνονται ξεκάθαρα βασικές μεταξύ τους διαφορές που αποτελούν σημαντικά στοιχεία διαχωρισμού της μιας από την άλλη νόσο (Τσουκαλάς, χ.χ.).



**Εικόνα 12.** Οι βλάβες στο έντερο σε ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Πηγή:[https://www.drtsoukalas.com/flegmonodi\\_nosimata\\_tou\\_enterou\\_nosos\\_tou\\_croh\\_n\\_kai\\_elkodikis\\_kolitida-su-180.html](https://www.drtsoukalas.com/flegmonodi_nosimata_tou_enterou_nosos_tou_croh_n_kai_elkodikis_kolitida-su-180.html)

## 6.2. ΣΥΝΔΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ένα υγιές και ισορροπημένο εντερικό μικροβίωμα είναι απαραίτητο με σκοπό την ομαλή και φυσιολογική λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος (Sartor, 2008). Αν και τα αίτια εμφάνισης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου παραμένουν

άγνωστα (Ζαμπέλας, 2007), χάρις τη ραγδαία επιστημονική πρόοδο η οποία σημειώνεται τα τελευταία χρόνια στα πεδία της μικροβιολογίας, της ανοσολογίας και της γενετικής, εκτιμάται ότι οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου οφείλονται σε μια ανοσολογική απόκριση ενάντια στα μικρόβια που διαβιούν στο έντερο και τους μεταβολίτες τους. Η εν λόγω απόκριση είναι πυροδοτούμενη από τη γενετική προδιάθεση, όπως επίσης και από σημαντικές μεταβολές στη λειτουργία του εντερικού φραγμού (Bull et al., 2014; Maslowski et al., 2011; Kawnitz et al., 2011).

Ήδη από το παρελθόν έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες με σκοπό τη διερεύνηση της εμπλοκής των μικροβίων στην αιτιολογία φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου και κατά καιρούς διάφορα μικρόβια έχουν ενοχοποιηθεί, όπως για παράδειγμα το *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* που σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες φαίνεται ότι συσχετίζεται με την αιτιολογία της νόσου του Crohn. Στην προσπάθεια επίσης προσδιορισμού των μικροβιακών ενόχων για τη διατύπωση σαφών, ακριβών και τεκμηριωμένων επιστημονικών ευρημάτων σχετικά με συγκεκριμένο παθογόνο μικρόβιο που επάγει την εμφάνιση φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου, η επιστημονική κοινότητα αποδεικνύει μια αλλαγή στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος των ατόμων με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn. Συγκεκριμένα διαπιστώνεται ότι σε άτομα που πάσχουν από φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου παρατηρείται μια μειωμένη ποικιλομορφία στη μικροχλωρίδα του εντερικού τους αυλού, με ταυτόχρονη μείωση των στελεχών του φύλου *Firmicutes* όπως των *bifidobacteria*, των γαλακτοβάκιλων και του *Faecalibacterium prausnitzii*, ενώ αντίθετα σημειώνεται αύξηση των μικροβίων τα οποία προσκολλώνται στη βλέννη. Στελέχη *Firmicutes* που παρατηρούνται σε μειωμένες ποσότητες σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο εντέρου, είναι οι κύριοι παράγωγοι λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (βουτυρικό οξύ), με ανοσορρυθμιστική δράση και διάφορες μελέτες δείχνουν ενδεχόμενα οφέλη από υποκλυσμούς βουτυρικού, όταν χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα στις κλασικές θεραπείες, κυρίως στην εμμένουσα ελκώδη κολίτιδα (Γύπας κ.α., 2013).

Επίσης ταυτόχρονα με τη συρρίκνωση των *Firmicutes*, η αύξηση των *Proteobacterium* που παρατηρείται, αποτελούν την κύρια εμφανιζόμενη αλλοίωση στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Οι αλλαγές στην ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος (περιγραφόμενες ως δυσβίωση) οι οποίες είναι εμφανιζόμενες σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αποτελούν δείκτη της ασταθούς σύστασης

του μικροβιώματος που μεταβάλλεται στις εξάρσεις και υφέσεις της νόσου, ενώ σε υγιή άτομα η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος είναι σχετικά σταθερή σε σχέση με το χρόνο. Ακόμη, ενώ παλαιότερα δεν είχε αποσαφηνιστεί αν η αλλαγή του μικροβιώματος ήταν το αποτέλεσμα της φλεγμονής ή το αντίστροφο, νεότερα επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι η αλλαγή του μικροβιώματος φαίνεται να προηγείται (προκύπτοντας ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικών παραγόντων σε άτομα με γενετική προδιάθεση) και ότι η φλεγμονή ακολουθεί (Sartor, 2008).

Υπάρχουν διάφορες επιστημονικές ενδείξεις που αναφέρουν την υπόθεση της εμπλοκής του μικροβιώματος στην παθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Συγκεκριμένα η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn εμφανίζονται κυρίως στο παχύ έντερο και στον τελικό ειλεό αντίστοιχα, όπου παρατηρούνται οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις των ανεπιθύμητων μικροβιακών στελεχών (Sartor, 2008). Σύμφωνα με μια έρευνα των De Silva et al. (1991), στην ελκώδη κολίτιδα είναι εμφανές ότι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ειλεοπρωκτική αναστόμωση, με τη δημιουργία νεοληκύθου, η νεολήκυθος παρουσιάζει φλεγμονή αφού προηγουμένως αποικιστεί από μικρόβια.

Σημαντική για την επιβεβαίωση της υπόθεσης γενετική προδιάθεση και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου ήταν η ανακάλυψη του γονιδίου NOD2 / CARD15. Το συγκεκριμένο γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, η λειτουργική δράση της οποίας είναι η μικροβιακή αναγνώριση, η επαγωγή αντιμικροβιακών γονιδίων και η ρύθμιση της επίκτητης ανοσίας του ξενιστή (Cario, 2005). Η μετάλλαξη του εν λόγω γονιδίου σε ασθενείς με νόσο Crohn οδηγεί στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων με μικρόβια όπως *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* (Glasser et al., 2008) και μετάλλαξη του υποδοχέα CARD4/ NOD1 πιθανότατα να συνδέεται με αυξημένη ευαισθησία στα άτομα με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (Girardin et al., 2003; Torok et al., 2004; Vermeire, 2006; Rosenstiel et al., 2007).

Σε ανθρώπους γενικά που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn εμφανίζονται αυξημένες συγκεντρώσεις μικροβιακών στελεχών όπως *Escherichia coli* (και ιδιαίτερα της κατηγορίας προσκολλητική-επεμβατική *Escherichia coli*, με τα στελέχη της εν λόγω κατηγορίας να προσκολλώνται και να διεισδύουν στα επιθηλιακά κύτταρα

του εντέρου, απελευθερώνοντας προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες σε μεγάλες ποσότητες) (Darfeuille-Michaud et al., 1998; Conte et al., 2006; Baumgart et al., 2007).

Επίσης από ευρήματα ερευνητικών μελετών διαπιστώνεται διαφορετική σύσταση μικροβιώματος στα κόπρανα μεταξύ των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο εντέρου και των φυσιολογικών ασθενών. Πιο αναλυτικά, η μικροβιακή σύνθεση είναι διαφορετική σε περιοχές που παρατηρείται φλεγμονή από εκείνη των τμημάτων του εντέρου όπου δεν παρουσιάζεται φλεγμονή (Walker et al., 2011; Serehri et al., 2007).

Μάλιστα μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη από τους Kleessen et al. (2002), απέδειξε περισσότερα βακτήρια στην επιφάνεια του βλεννογόνου των ασθενών με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου από ότι σε εκείνα των μαρτύρων (δηλαδή των ατόμων που δεν έπασχαν από τις συγκεκριμένες νόσους). Η βακτηριακή εισβολή στην επιφάνεια του βλεννογόνου παρατηρήθηκε στο 83.3 % των βιοψιών του κόλου από ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, στο 55.6 % των βιοψιών του ειλεού και στο 25 % των βιοψιών του κόλου από ασθενείς με νόσο του Crohn, αλλά δεν ήταν εμφανής στις βιοψίες των μαρτύρων. Από τη μια στα δείγματα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε η αποικία από μια ποικιλία οργανισμών όπως *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides/Prevotella*, *Clostridium histolyticum/ Clostridium lituseburense* group, *Clostridium coccoid/ Eubacterium rectale* group, *Clostridium coccoides/ Eubacterium rectale* group, υψηλά G + C θετικά κατά Gram βακτήρια, ή βακτήρια που μειώνουν τα θειικά και από την άλλη στα δείγματα των ασθενών με νόσο του Crohn φιλοξενούνταν κυρίως βακτήρια που ανήκαν στις προηγούμενες τρεις ομάδες.

Σύμφωνα με μια μελέτη των Ott et al. (2004), συμπεραίνεται ότι η φλεγμονή του βλεννογόνου σε άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου συνδέεται με την απώλεια φυσιολογικών αναερόβιων μικροβίων από το εντερικό βλεννογόνο (όπως των ειδών *Bacteroides*, *Lactobacillus* και *Eubacterium*) που κατά συνέπεια οδηγεί σε μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας. Συγκεκριμένα στο μικροβίωμα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn σημειώνεται 30% και 50%, αντίστοιχα, μικρότερη ποικιλότητα σε σχέση με εκείνη του μικροβιώματος των υγιών ατόμων. Ταυτόχρονα η υψηλή συγκέντρωση των *Escherichia coli* και *Clostridia* ενισχύει ακόμα πιο πολύ την υπόθεση της δυσβίωσης ανάμεσα στα προστατευτικά και τοξικά για το βλεννογόνο του εντέρου μικρόβια σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου. Μάλιστα το φαινόμενο της δυσβίωσης μπορεί να επάγει τη διαδικασία της φλεγμονής.

Συν της άλλης υποστηρίζεται ότι η αυξημένη ή μειωμένη ρύθμιση της αφθονίας συγκεκριμένων μικροβίων συνδέεται με τη δραστηριότητα της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, καθώς μια επιστημονική μελέτη των Pascal et al. (2017), με μεγάλο δείγμα εθελοντών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η δυσβίωση στη νόσο του Crohn είναι πιο έντονη από ότι στην ελκώδη κολίτιδα. Συγκεκριμένα σύμφωνα με τη ανωτέρω μελέτη στη νόσο του Crohn διαπιστώθηκαν αλλαγές σε 18 γένη, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκαν αλλαγές σε 3 μόνο γένη. Στη νόσο του Crohn ακόμη είναι πιο πιθανή η απώλεια ευεργετικών μικροοργανισμών παρά η εμφάνιση παθογόνων.

Επιπλέον επιστημονικές μελέτες διαπίστωσαν μειωμένες συγκεντρώσεις *Bacteroidetes* και *Firmicutes* (όπως και του στελέχους *Faecalibacterium prausnitzii*, το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων) (Sokol et al., 2009; Martinez et al., 2008) καθώς και μειωμένες συγκεντρώσεις των προστατευτικών για το βλεννογόνο του εντέρου στελεχών *Bifidobacteria* σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Τα συγκεκριμένα στελέχη έχουν προστατευτική δράση διότι παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που είναι απαραίτητα για τη λειτουργία του επιθηλίου του βλεννογόνου και την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού (Gueimonde et al., 2007; Mylonaki et al., 2004). Σε παρόμοια ερευνητική κατεύθυνση αναφορικά με το εντερικό μικροβίωμα και τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου κατέληξαν και άλλοι ερευνητές, όπου παρατήρησαν μείωση των *Bacteroidetes* και *Firmicutes* και αύξηση επίσης των στελεχών *Proteobacteria* και *Actinobacteria* σε ιστούς ατόμων με φλεγμονώδη νόσο εντέρου (Frank et al., 2007). Κατόπιν επίσης μελέτης των ιστών από βιοψίες που λήφθηκαν από ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, νόσο Crohn και υγιείς ασθενείς προέκυψε ότι άτομα με νόσο του Crohn εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις *Proteobacteria* και *Bacteroidetes* και χαμηλότερα επίπεδα των στελεχών *Clostridium*, συγκριτικά με τα άτομα με ελκώδη κολίτιδα και τους υγιείς. Ταυτόχρονα η σύνθεση των βακτηριακών πληθυσμών της εντερικής χλωρίδας φαίνεται να μεταβάλλεται σημαντικά από αυτήν των μαρτύρων (υγιών ατόμων), σε αντίθεση με την ελκώδη κολίτιδα. Ωστόσο πιθανολογείται ότι η ανισορροπία της μικροχλωρίδας του εντέρου δεν επαρκεί για την πρόκληση φλεγμονής σε ανθρώπους που φέρουν τις συγκεκριμένες παθήσεις διότι βρέθηκε πως οι μικροχλωρίδες από φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις ιστούς είχαν σχετικά παρόμοιες συνθέσεις, στο ίδιο άτομο (Gorhna et al., 2006).

Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn) παρατηρείται ακόμη μείωση της ποικιλομορφίας της εντερικής μικροχλωρίδας εξαιτίας της μείωσης βακτηριακών στελεχών όπως *Bifidobacteria* και γαλακτοβακίλλων, ενώ παράλληλα σημειώνεται αύξηση του αριθμού των μικροβίων της εντερικής βλέννας. Τα εν λόγω στελέχη τα οποία μειώνονται λαμβάνουν μέρος σε καταβολικές και ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες, γεγονός που έχει άμεση επίδραση στη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος. Χαρακτηριστικό μάλιστα είναι ότι οι προσπάθειες με σκοπό να αποκατασταθεί η ισορροπία του μικροβιώματος του εντέρου είναι απαραίτητες για τη μείωση της οξύτητας (έντασης) των συμπτωμάτων των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (Anderson et al., 2012).

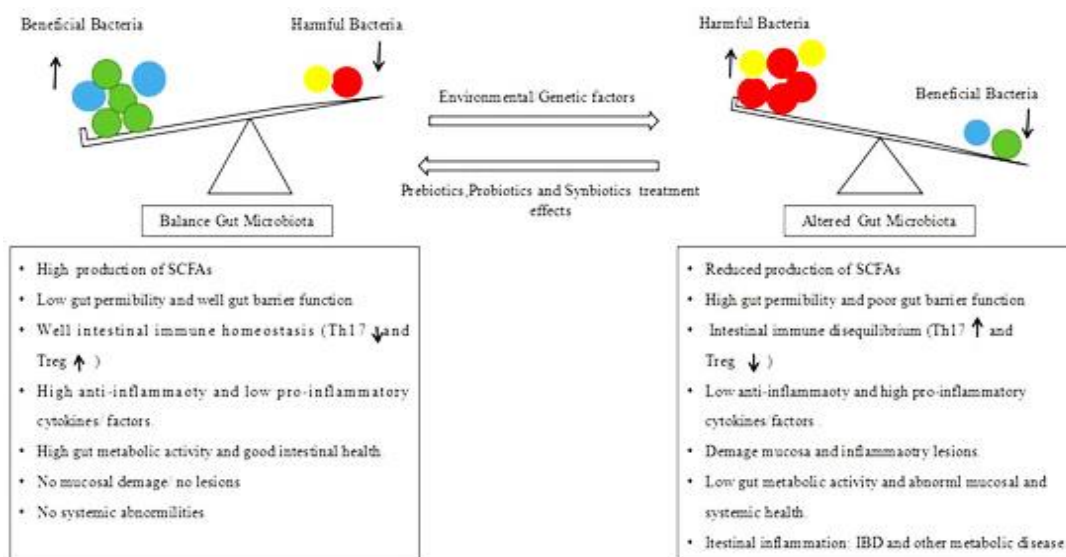
Όσον αφορά στην Ελλάδα, η πρώτη αξιόπιστη ερευνητική μελέτη σε Ελληνικό πληθυσμό διεξήχθη από έναν Έλληνα ιατρό που στα πλαίσια της διδακτορικής του διατριβής σε συνεργασία με κορυφαία στελέχη της Ιατρικής Σχολής επιχείρησε να εξετάσει τη σύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η αξιολόγηση της βακτηριακής διαμετάθεσης στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, εκτιμώντας ότι το εντερικό μικροβίωμα εμπλέκεται στην ανάπτυξη της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Το συνολικό χρησιμοποιούμενο δείγμα της μελέτης ήταν 52 ασθενείς εκ των οποίων οι 32 ασθενείς έπασχαν από φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (20 με ελκώδη κολίτιδα και 12 με νόσο του Crohn), ενώ οι υπόλοιποι ήταν 20 υγιείς ασθενείς. Συλλέχθηκαν δείγματα βιοψιών του εντέρου και αίματος, από έξι ενήλικες ασθενείς με ενεργό νόσο του Crohn, από έξι με την ίδια νόσο ωστόσο σε ύφεση, από δεκατέσσερις ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα, από δεκατέσσερις με την ίδια νόσο όμως σε ύφεση και από υγιείς ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προληπτική κολονοσκόπηση. Συλλέχθηκαν ακόμη και διαγνωσμένοι ασθενείς, όπου αξίζει να σημειωθεί ότι κανένας από το δείγμα ασθενών δεν έπαιρνε αντιβιοτικά. Με τη χρήση μιας μεθόδου υψηλής ευαισθησίας PCR (RT-qPCR) έγινε προσδιορισμός της σύνθεσης της μικροχλωρίδας και διερεύνηση του πολυμορφισμού του γονιδίου NOD2 / CARD15. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης παρατηρήθηκε αυξημένη συνολική συγκέντρωση μικροβιακού DNA στα δείγματα των ιστών και αίματος των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπρόσθετα οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και εντερική φλεγμονή

εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις ολικού μικροβιακού DNA συγκριτικά με τους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου σε ύφεση ( $p$  value < 0,05). Παράλληλα, διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων του *Bacteroides* spp. στους ασθενείς με νόσο του Crohn και ύφεση, καθώς και στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Ακόμη οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου διέθεταν πιο χαμηλά επίπεδα του *Clostridium leptum* και του *Faecalibacterium prausnitzii* συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Τέλος αναφορικά με τους πολυμορφισμούς του γονιδίου NOD2/CARD15, δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βακτηριακής διαμετάθεσης και NOD2/CARD15 πολυμορφισμών (Βρακάς, 2018).

Σύμφωνα επίσης με μια έρευνα που δημοσιεύτηκε στο 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών νόσων του εντέρου σκοπός της είναι η μεταγενομική βιοπληροφορική ανάλυση της βιοποικιλότητας και αφθονίας των μικροβιακών πληθυσμών όπως και των μεταβολικών διεργασιών του μικροβιώματος, τα οποία ενδεχομένως να συνδέονται με την παθογένεια της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης έγινε ανάλυση αλληλουχιών DNA υπερμετάβλητων τμημάτων του γονιδίου του βακτηριακού 16S rRNA από δεδομένα ελεύθερης πρόσβασης 207 δειγμάτων βιοψιών τελικού ειλεού ασθενών με φλεγμονώδη νόσο εντέρου (νόσο Crohn) καθώς και 184 δείγματα φυσιολογικών μαρτύρων. Χρησιμοποιήθηκαν τα βιοπληροφορικά εργαλεία του πακέτου QIIME, οι πλατφόρμες στατιστικής ανάλυσης Calypso και STAMP και το πακέτο μεταβολικής ανάλυσης PICRUSt. Τα ευρήματα τα οποία προέκυψαν είναι ότι η διαφορετική σύσταση της μικροχλωρίδας ασθενών με νόσο Crohn τροποποιεί τη γονιδιακή ταυτότητα του μικροβιώματος τους (και κατ' επέκταση τη μεταβολική τους δραστηριότητα), όπως επίσης και ότι διαφορετικά προφίλ μεταβολικής δραστηριότητας επικρατούν στο μικροβίωμα ασθενών με νόσο Crohn, συμβάλλοντας ενδεχομένως στη δυσβιωτική σχέση ξενιστή-μικροχλωρίδας (Δόβρολης κ.α., 2017).

Συνεπώς το βασικό εύρημα από τις παραπάνω μελέτες είναι ότι ο εντερικός μικροβιόκοσμος των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είναι διαφορετικός από το εντερικό μικροβιόκοσμο των υγιών. Η διαφορετική σύσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο εντέρου μπορεί να είναι αίτιο ή αποτέλεσμα της νόσου και οι αλλαγές στο μεταβολισμό των μικροβίων επηρεάζουν τη σχέση ξενιστή-μικροβίων (Βρακάς Σ, 2018; Δόβρολης κ.α., 2017; Putignani

et al., 2016; Kostic et al., 2014). Τα συγκεκριμένα στοιχεία αποτυπώνονται και στην **Εικόνα 13** όπου απεικονίζεται η τροποποιημένη σύνθεση της μικροχλωρίδας στη νοσηρή κατάσταση του ξενιστή (όπως στην περίπτωση της ιδιοπαθή φλεγμονώδης νόσου του εντέρου) η οποία είναι διαφορετική από τη φυσιολογική σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, που με τη σειρά της αποτελεί δείκτη της βέλτιστης υγείας του ξενιστή (Khan et al., 2019).



**Εικόνα 13.** Τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας σε φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου.

Πηγή: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412603/>

Με αφορμή την **Εικόνα 13** στην οποία απεικονίστηκε η τροποποιημένη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας στην περίπτωση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου και γενικότερα στη νοσηρή κατάσταση του ξενιστή (Khan et al., 2009), παρατίθεται στη συνέχεια ο **Πίνακας 4** στον οποίο σημειώνονται οι αλλαγές στη σύσταση και στη δομή του εντερικού μικροβιώματος που συνδέονται με την εμφάνιση των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου (Clemente et al., 2012).

Τέλος με βάση επιστημονικά στοιχεία προερχόμενα από μια μελέτη του Sartor (2008), πέραν από το ρόλο της μικροχλωρίδας, σχετικά με τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, υπάρχει φυσικά και η επίδραση του φαινοτύπου του ξενιστή. Η εν λόγω μελέτη έχει εντοπίσει πολλαπλούς γενετικούς τόπους σχετιζόμενους με την παθοφυσιολογία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.



**Πίνακας 4.** Αλλαγές στη δομή και τη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου που είναι συνδεδεμένες με τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (Clemente et al., 2012)

| ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ                         | ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ή ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ  | ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ        |
|---|---|---------------------|
| <b>Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου</b> |   |                     |
| <i>Bacteroidetes</i> ↓                      | Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου συσχετίζονται με τη συνολική δυσβίωση και όχι μόνο με αιτιώδη βακτηριακά είδη | Spor et al. (2011), |
| <i>Lachnospiraceae</i> ↓                    |   | Perry et al. (2006) |
| <i>Actinobacteria</i> ↑                     |   |                     |
| <i>Proteobacteria</i> ↑                     |   |                     |
| <i>Clostridium leptum</i> ↓                 |   |                     |
| <i>Clostridium coccooides</i> ↓             |   |                     |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↓       |   |                     |
| <i>Firmicutes / Bacteroidetes</i> ↓         |   |                     |
| <i>Bifidobacteria</i> ↓                     |   |                     |

**Αύξηση: ↑, Μείωση: ↓**

Φαίνεται λοιπόν πως οι άνθρωποι που φέρουν αρκετούς από αυτούς τους γενετικούς τόπους είναι πιο επιρρεπή στη γαστρεντερική φλεγμονή, λόγω ανεπαρκούς ρύθμισης των μικροβιακών κοινοτήτων του εντέρου και φλεγμονώδους απόκρισης (παραπάνω από το φυσιολογικό) στα μικρόβια που κατοικούν στο βλεννογόνο (Sekirou et al., 2010). Συνεπώς σε περίπτωση που διαταραχές στο μικροβίωμα του ατόμου είναι σχετικές με την εμφάνιση φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου, τότε η θεραπευτική μεταβολή της μικροχλωρίδας δύναται να έχει ευεργετική επίδραση σε άτομα με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn. Πράγματι η χρήση της μεταμόσχευσης μικροβιακών κοπράνων για τον έλεγχο της ενεργού φλεγμονής στον εντερικό βλεννογόνο οδήγησε σε ελάττωση ή και πλήρη εξάλειψη της συμπτωματολογίας στο 76% περίπου των ατόμων με φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου, σε διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής κατά των εν λόγω παθήσεων στο 76 %, αλλά και σε παρατεταμένη ύφεση της ενεργού ελκώδους κολίτιδας ή νόσου του Crohn στο 63 % των αντίστοιχων ασθενών (Anderson et al., 2012).

## Κεφάλαιο 7: Παράγοντες που επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα και προκαλούν σοβαρά χρόνια νοσήματα

### 7.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι Eggesbo et al. (2015) διερεύνησαν τους παράγοντες που επηρεάζουν την εντερική χλωρίδα των βρεφών και τις πιθανές επιπτώσεις στην υγεία τους. Πιο αναλυτικά οι παράγοντες οι οποίοι φαίνεται ότι μπορεί να μεταβάλλουν το μικροβίωμα του εντέρου στα βρέφη είναι αρκετοί διότι μόνο το 23% των μωρών δεν υποβάλλεται σε συνθήκες που παρεμβάλλονται στη φυσιολογική λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Σε σχέση με τον προηγούμενο αιώνα, το κολοβακτηρίδιο *Escherichia coli* δεν αποτελεί το πλέον κυρίαρχο μικρόβιο στα νεογέννητα μωρά. Παλαιότερα έχει αναφερθεί πως αναπτύσσεται σε όλα τα νεογέννητα βρέφη σε διάστημα 4 ωρών από τη γέννησή τους, ενώ από μελέτες στη Σουηδία αποδεικνύεται πως η επικράτησή του μειώνεται σταθερά, ειδικότερα ανάμεσα σε βρέφη που γεννώνται με καισαρική τομή. Μάλιστα αυτό πλέον παρατηρείται και για τα νεογνά που δεν είναι γεννημένα με καισαρική τομή, αλλά με φυσιολογικό τρόπο. Η απουσία ωστόσο του βακτηρίου *Escherichia coli* (το οποίο είναι χρήσιμο στα πρώτα στάδια ζωής του νεογνού) συσχετίζεται αρνητικά με την υγεία των παιδιών και είναι συνδεδεμένη με την ταχεία ανάπτυξη που αποτελεί προειδοποίηση του κινδύνου εμφάνισης της παχυσαρκίας σε μεταγενέστερα στάδια της ζωής.

Όσον αφορά μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματικό επίπεδο, οι Henaou-Mejia et al. (2012) και οι Peng et al. (2014), υποδεικνύουν ισχυρή επίδραση του γενετικού υποβάθρου του ξενιστή στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Ωστόσο παρά τις ανωτέρω επιστημονικές ενδείξεις ο ρόλος των κοινών γενετικών παραλλαγών στην σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου απαιτεί περαιτέρω εξέταση, προκειμένου να αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος τους. Επιπλέον ενώ τα άτομα με συγγένεια μοιράζονται το εντερικό μικροβίωμα σε μεγαλύτερη έκταση συγκριτικά με τα άτομα που δεν παρουσιάζουν συγγένεια, οι πρώιμες μελέτες δεν απέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στην κατανομή των μικροβίων στο έντερο σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα.

Όμως αξίζει να αναφερθεί ότι σημαντικές πληροφορίες για τη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος σχετικά με το γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή προέκυψαν από μια μελέτη των Goodrich et al. (2014), όπου σε 416 δίδυμα ζευγάρια, υπέδειξε πως τα

μονοζυγωτικά δίδυμα εμφανίζουν μεγαλύτερες συνολικά ομοιότητες μικροβιακών κοινοτήτων από τα διζυγωτικά και αναγνώρισε διαφορά στην ταξινόμηση των μικροβίων της εντερικής μικροχλωρίδας, με βάση τη γενετική του ξενιστή.

Παραδοσιακά, η κληρονομικότητα έχει προσδιοριστεί με τη χρήση γενεαλογιών σε πληθυσμούς ή συγκρίνοντας μονοζυγωτικά έναντι διζυγωτικών διδύμων. Από τα αποτελέσματα που προκύπτουν, αποδεικνύεται υψηλός βαθμός κληρονομικότητας των κύριων ομάδων των μικροβίων στα ποντίκια, με την υψηλή κληρονομικότητα να προκύπτει από τη σχέση συμβίωσης η οποία έχει εξελιχθεί λόγω εκατομμυρίων χρόνων. Οι παράγοντες δε, που συντελούν σε αυτό το φαινόμενο είναι οι διαφορές στην ανοσοσφαιρίνη και τα εκκρινόμενα στον εντερικό αυλό αντιβακτηριακά μόρια (Wen et al., 2008; Shulzhenko et al., 2011), οι διαφορές στη δομή του εντερικού βλεννογόνου (Wlodarska et al., 2014) όπως επίσης και οι διαφορές στο μεταβολισμό των χολικών οξέων (Ryan et al., 2014).

Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία διαφόρων ασθενειών οι διατροφικοί παράγοντες και γενικότερα ο τρόπος ζωής (επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, άγχος, κάπνισμα κ.λπ.) επιδρούν σε σημαντικό βαθμό. Συγκεκριμένα εκτιμάται ότι ο δυτικός τρόπος ζωής, δηλαδή η διατροφή που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση κρέατος και επεξεργασμένων (ραφιναρισμένων) υδατανθράκων, αλλά και η χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών είναι συνδεδεμένη με την εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων με κυριότερα την παχυσαρκία – μεταβολικό σύνδρομο, την αθηροσκλήρωση, τον καρκίνο του παχέος εντέρου και τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Η γαστρεντερική οδός αποτελείται από μια πολύπλοκη και κυρίως μοριακά καθορισμένη μικροχλωρίδα με ένα μεγάλο αριθμό ποικίλων ειδών. Οι σχετικά πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες αλληλουχίας (*sequencing*) δίνουν τη δυνατότητα για το χαρακτηρισμό του εντερικού ανθρώπινου μικροβιώματος, αποτελώντας αφετηρία για τη διερεύνηση της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο κυριότερος φυσικά παράγοντας είναι η διατροφή, όπου με βάση επιστημονικές μελέτες αποδεικνύονται σπουδαία αποτελέσματα αναφορικά με την αλληλεπίδραση των θρεπτικών συστατικών των τροφών με το εντερικό μικροβίωμα. Αν και συνήθως οι σύντομου χρονικού διαστήματος αλλαγές στα διαιτητικά πρότυπα δεν έχουν μεγάλες επιρροές, εκτιμάται ότι οι μακροχρόνιες δίαιτες δύναται να έχουν σημαντική επίδραση στην ισορροπία του μικροβιώματος του εντέρου. Το συγκεκριμένο ζήτημα φαίνεται ότι έχει τεράστια σημασία και σύνδεση με την

ανθρώπινη υγεία διότι το μικροβίωμα έχει χαρακτηριστικά τα οποία ρυθμίζουν διάφορες ανοσολογικές και μεταβολικές λειτουργίες. Γενικώς η ολοένα αυξανόμενη απόκτηση γνώσεων αναφορικά με την αλληλεπίδραση των θρεπτικών ουσιών των τροφών και του μικροβιώματος του εντέρου, μπορεί να αποτελέσει μοχλό για την καλύτερη ερμηνεία των διαφόρων εμφανιζόμενων νοσημάτων, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην αναζήτηση τόσο προληπτικών όσων και θεραπευτικών μέτρων – στρατηγικών (Moschen et al., 2012).

Συνοψίζοντας, η αρχική μικροβιακή σύνθεση καθορίζεται από τη μητέρα, τα μικρόβια της οποίας μεταφέρονται στο νεογνό τόσο κατά τον τοκετό όσο και κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Στη συνέχεια επηρεάζεται από μια σειρά παραγόντων με κορυφαίο τη διατροφή, όπως επίσης την ηλικία, το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, τη λήψη αντιβιοτικής αγωγής, τις μολύνσεις, τις λοιμώξεις, το στρες, το κάπνισμα και τις επικρατούμενες συνθήκες υγιεινής στο περιβάλλον διαβίωσης. Οι εν λόγω παράγοντες δύναται να έχουν μια αλληλοεξαρτώμενη μεταξύ τους σχέση. Τελικά ακόμα και στην περίπτωση δύο γενετικά πανομοιότυπων οργανισμών, εμφανίζεται διαφορετική εντερική σύνθεση, η οποία μπορεί να είναι διαφορετική σε κάθε άνθρωπο, αποτελώντας το μικροβιακό αποτύπωμά του (Γύπας κ.α., 2013; Bull et al., 2014; Maslowski et al., 2011).

## 7.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Είναι γεγονός ότι ο ακριβής αριθμός των παραγόντων που επηρεάζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα δεν είναι ακόμη απόλυτα γνωστός. Ωστόσο, μεταξύ των παραγόντων που διαδραματίζουν βασικό ρόλο είναι:

- **Ηλικία:** Το έντερο των νεογνών είναι σχεδόν στείρο δηλαδή απαλλαγμένο από μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια της κύησης και λίγο πριν τον τοκετό. Κατά τον τοκετό αρχίζει η πρώτη αποίκηση του εντέρου με τη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου να μοιάζει με εκείνη της μητέρας σε περίπτωση φυσιολογικού τοκετού (όχι όμως στην περίπτωση της καισαρικής τομής, όπου η μικροβιακή σύνθεση είναι αρκετά διαφορετική, συγκεκριμένα λιγότερο άφθονη και μικρότερης ποικιλίας, από εκείνη του φυσιολογικού τοκετού και είναι προερχόμενη από τις συνθήκες του εκάστοτε περιβάλλοντος). Η διατροφή της μητέρας είναι καθοριστική για τη μικροβιακή σύνθεση, με τους αντιφλεγμονώδους και μεταβολικούς παράγοντες να έχουν είτε άμεση είτε

έμμεση επίδραση στο έμβρυο. Από το πρώτο κιόλας τρίμηνο σημειώνεται αύξηση σε βακτήρια των φύλων *Proteobacteria* και *Actinobacteria* και το *Faecalibacterium Prausnitzii* (που παράγει βουτυρικό οξύ με αντιφλεγμονώδη δράση) μειώνεται. Επιπλέον η χρήση αντιβιοτικών, αναστολέων αντλίας πρωτονίων, η ηλικία της μητέρας, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο θηλασμός επιδρούν σημαντικά στην ανάπτυξη του εντερικού μικροβιόκοσμου του βρέφους. Μάλιστα το μητρικό γάλα είναι ιδιαίτερα σημαντικό στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιόκοσμου καθώς είναι η πρώτη τροφή που εισέρχεται στον οργανισμό του βρέφους και περιέχει αντισώματα IgA που προστατεύουν το έντερο από τις διάφορες λοιμώξεις (Γύπας κ.α., 2013).

Τον πρώτο χρόνο ζωής η αρχική σύνθεση είναι απλή, παρουσιάζοντας μεγάλες διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο και καθορίζοντας τη διαμόρφωση της μικροβιακής σύνθεσης κατά την ενήλικη ζωή (Maslowski et al., 2011). Ύστερα από δύο χρόνια σταθεροποιείται η σύνθεση και επιτυγχάνεται την περίοδο αυτή η μεγαλύτερη ποικιλομορφία (Vrakas et al., 2017). Σε γενικές γραμμές ο εντερικός μικροβιόκοσμος μοιάζει αρκετά με εκείνο των υγιών ενηλίκων με κάποιες ωστόσο διαφορές καθώς βρέθηκε ότι το εντερικό μικροβίωμα των παιδιών προ εφηβείας παρουσίασε υψηλότερα επίπεδα των *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium* spp. και των βακτηρίων της οικογένειας *Lachnospiraceae*, ενώ ο εντερικός μικροβιόκοσμος των ενηλίκων εμφάνισε υψηλότερες συγκεντρώσεις των *Bacteroides* spp (Feng et al., 2014). Η μικροβιακή σύνθεση του εντέρου στα άτομα της τρίτης ηλικίας διαφοροποιείται σημαντικά από ότι στα νεαρά άτομα, με κύριο παράγοντα επίδρασης τη διατροφή που επηρεάζει άμεσα την υγεία τους (Γύπας κ.α., 2013).

▪ **Κληρονομικό Ανοσοποιητικό Σύστημα:** Ένας σημαντικός παράγοντας επίδρασης στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου είναι το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Σε έρευνα με πειραματόζωα διερευνήθηκαν μη παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια γενετικά τροποποιημένα με έλλειψη στο μόριο-σήμα My D88 (το οποίο διακρίνει τα μικροβιακά ερεθίσματα), προστατεύοντας από την εμφάνιση διαβήτη τύπου I. Όταν τα ποντίκια μεταφερθούν σε περιβάλλον αξενικό (δηλαδή δεν διαθέτουν καθόλου εντερικό μικροβιόκοσμο, ζώντας σε στείρες συνθήκες), τότε η προστασία δεν ισχύει πλέον και αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Στον εντερικό μικροβιόκοσμο των ποντικίων αυτών κυριαρχούν τα βακτήρια του φύλου *Bacteroidetes* που καταστέλλουν την

εμφάνιση του διαβήτη ενδεχομένως διαμέσου της παραγωγής ενός ανοσορρυθμιστικού προϊόντος. Είναι επίσης αντιληπτό ότι στο συγκεκριμένο φύλο υπάρχουν ποικίλα είδη τα οποία παράγουν μικρής αλύσου λιπαρά οξέα, προερχόμενα από τη ζύμωση των άπεπτων συστατικών που καταλήγουν στο παχύ έντερο. Επιπλέον μια νέα μελέτη κατέδειξε ότι ποντίκια στα οποία απουσίαζε ο υποδοχέας GRP43 της G πρωτεΐνης εμφανίζουν διαφορετική ανοσολογική απόκριση συγκριτικά με τα αντίστοιχα φυσιολογικά πειραματόζωα. Στον εν λόγω υποδοχέα συνδέονται τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (βουτυρικό, οξικό, κ.λπ.) που αποτελούν προϊόντα μικροβιακών ζυμώσεων που διενεργούνται στο παχύ έντερο. Τα ποντίκια εμφάνισαν οξείας μορφής φλεγμονή σε μοντέλα επαγόμενης αρθρίτιδας, αλλεργίας και κολίτιδας. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου κυρίως το βουτυρικό αποτελούν πηγή ενέργειας που συνδέονται με υποδοχείς (GRP41), που εμποδίζουν την διακετυλάση της ιστόνης και την ενεργοποίηση της μεταγραφής του παράγοντα NF-κ B, επηρεάζοντας τελικά το μεταβολισμό των μιτοχονδρίων και των λιπιδίων (Vrakas et al., 2017). Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου δρουν ως σηματοδοτικά μόρια και ελέγχουν τη φλεγμονώδη απόκριση στο έντερο, αλλά και πέρα από αυτό (Maslowski et al., 2011).

▪ **Διατροφή:** Κορυφαίος παράγοντας επίδρασης του εντερικού μικροβιόκοσμου είναι η διατροφή. Τελευταία επιστημονικά δεδομένα σε επίπεδο ανθρώπων καταδεικνύουν τον εντερικό μικροβιόκοσμο διαφορετικών φυλογενετικών πληθυσμών, όπου παιδιά από την Αφρική τα οποία ακολουθούν μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες διαθέτουν στο εντερικό τους μικροβίωμα πιο υψηλές συγκεντρώσεις των βακτηρίων του φύλου *Bacteroidetes* και πιο μειωμένα επίπεδα βακτηρίων του φύλου *Firmicutes* σε σχέση με τα παιδιά στην Ευρώπη. Επιπλέον τα παιδιά από την Αφρική διέθεταν δύο βακτηριακά γένη (*Prevotella* και *Xylanibacter*) που ήταν απόντα τελείως από τα παιδιά της Ευρώπης (Γύπας κ.α., 2013; Maslowski et al., 2011).

▪ **Φαρμακευτική αγωγή:** Η μη ορθή χρήση φαρμάκων και ιδίως των αντιβιοτικών συνεπάγεται την απομάκρυνση των ευεργετικών βακτηρίων, επηρεάζοντας σύμφωνα με επιστημονικά δεδομένα τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι κατόπιν επταήμερης χορήγησης κλινδαμυκίνης ελαττώθηκε η ποικιλότητα των στελεχών του γένους *Bacteroidetes*, αυξήθηκε η ανθεκτικότητά του στο αντιβιοτικό και η σύνθεση του συγκεκριμένου βακτηριακού γένους δεν επανήλθε ύστερα από δύο χρόνια (Γύπας κ.α., 2013). Ομοίως σε ασθενείς διαπιστώθηκε μείωση της

ποικιλότητας (diversity) και της ποσότητας (richness) των μικροβιακών στελεχών στα κόπρανα κατά τη διάρκεια και ύστερα από 5 ημέρες χορήγησης σιπροφλοξασίνης. Επιπρόσθετα λοιμώξεις προκαλούμενες από το *Clostridium difficile* εκτιμάται ότι οφείλονται στην απομάκρυνση των ευεργετικών βακτηρίων μετά από τη χορήγηση αντιβιοτικών σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

▪ **Συνθήκες Διαβίωσης / Υγιεινή:** Η μικροβιακή σύνθεση του εντέρου είναι διαφορετική σε άτομα που κατοικούν στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σχέση με άτομα που ζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες και μάλιστα σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση του μικρότερου επιπολασμού αλλεργικών συμπτωμάτων και άσθματος στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η εξήγηση του παραπάνω φαινομένου εξασφαλίζεται μέσω της υπόθεσης της υγιεινής κατά την οποία η υπερβολική καθαριότητα οδηγεί στη μείωση των μολυσματικών ερεθισμάτων που απαιτεί το ανοσοποιητικό σύστημα για την ανάπτυξή του. Η ύπαρξη μεγαλύτερων οικογενειών, η διαμονή του μεγαλύτερου μέρους του πληθυσμού σε αγροτικές περιοχές, οι λιγότερο καλές συνθήκες υγιεινής και περίθαλψης αλλά και η μικρότερη χρήση αντιβιοτικών στις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελούν συνθήκες που στηρίζουν την παραπάνω υπόθεση. Ακόμη διαφορές στη διαίτα των ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων κοινωνιών οδηγούν σε διαφορές του εντερικού μικροβιόκοσμου, όπου συγκεκριμένα στην Ιαπωνία λόγω της υψηλής κατανάλωσης ρυζιού, ζυμωμένων προϊόντων και ψαριών από τον πληθυσμό παρατηρούνται υψηλή υγιεινή, αλλά χαμηλά ποσοστά εμφάνισης άσθματος (Maslowski et al., 2011).

### 7.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΕΠΑΓΟΥΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

#### 7.3.1 Γενετικοί παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες πιθανολογείται ότι έχουν άμεση επίδραση στη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου, επάγοντας τη δυσβίωση. Τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου είναι η πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον των παθογόνων μικροβίων. Τα συγκεκριμένα κύτταρα βρίσκονται σε συνεχή επαφή με τα μικρόβια και τα προϊόντα τους, τα οποία παρά το γεγονός ότι αποτελούν προφλεγμονώδεις παράγοντες για άλλους τύπους κυττάρων, δεν προκαλούν αμυντική απάντηση από τα ανωτέρω

κύτταρα. Στο εντερικό περιβάλλον, η φύση των συγκεκριμένων κυττάρων είναι φυσιολογική, διότι παρέχουν προστασία στον ξενιστή από μια φλεγμονώδη απάντηση έναντι της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας. Συνεπώς ο ρόλος των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου είναι η ικανότητα διάκρισης των παθογόνων από τα μη παθογόνα μικρόβια, με αποτέλεσμα μόνο η λοίμωξη από τα παθογόνα να είναι επαγωγικός παράγοντας προφλεγμονώδους απάντησης (Philpott et al., 2001). Το γονίδιο NOD2/CARD15 συμμετέχει σε αυτό το ενδοκυττάριο σύστημα διάκρισης το οποίο έχουν τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. Χαρακτηρίζεται επίσης ως μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, η έκφραση της οποίας περιορίζεται στα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Επιπλέον μπορεί να εκφράζεται και σε άλλους κυτταρικούς τύπους ή να προκαλείται ύστερα από θεραπεία με προφλεγμονώδεις παράγοντες (IFN $\gamma$ , ή TNF $\alpha$ ). Ο ρόλος της αποδίδεται στο να ενεργοποιήσει το μονοπάτι του μεταγραφικού παράγοντα NF $\kappa$ B, του κύριου ρυθμιστή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (του TNF $\alpha$  και της IL1b τα οποία επάγουν τη φλεγμονή) (Bonen et al., 2003). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου NOD2/CARD15 εμποδίζουν το μηχανισμό ταυτοποίησης των μικροβίων, αναιρώντας το φυσιολογικό μηχανισμό αναστολής των κυτταροκινών με αποτέλεσμα διαταραχή της σύνθεσης (δυσβίωσης) του μικροβιώματος και τη φλεγμονή του βλεννογόνου του εντέρου (Hruz et al., 2010).

Μια επιστημονική μελέτη των Petnicki-Ocwieja et al. (2009) απεικονίζει τη δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου σε ποντίκια, στα οποία δεν εκφράζεται το γονίδιο NOD2/CARD15. Ειδικότερα αυξημένα ήταν τα επίπεδα των Bacteroides, Firmicutes και Bacilli στα ποντίκια που είχαν μεταλλάξεις του συγκεκριμένου γονιδίου συγκριτικά με εκείνα τα οποία δεν είχαν μεταλλάξεις. Επίσης οι επιστήμονες αποίκισαν το έντερο των ποντικών με το *Helicobacter hepaticus* και εν συνεχεία διερεύνησαν το μικροβίωμα των κοπράνων σε διαδοχικές ημέρες. Το συμπέρασμα ήταν ότι τα ποντίκια δίχως μεταλλάξεις εμφάνισαν υψηλότερη ικανότητα αποβολής του εν λόγω εντεροπαθογόνου μικροβίου συγκριτικά με τα ποντίκια που παρουσίασαν μεταλλάξεις. Τα ποντίκια μάλιστα που είχαν μεταλλάξεις παρουσίασαν υψηλά επίπεδα του εντεροπαθογόνου *Helicobacter Hepaticus* στον τελικό ειλεό τη 14<sup>η</sup> ημέρα. Ουσιαστικά μια σημαντική διαπίστωση ήταν ότι το γονίδιο NOD2 συντελεί στην ταυτοποίηση μικροοργανισμών με επιβλαβή δράση στο βλεννογόνο του εντέρου, παρέχοντας προστασία στον ξενιστή από τον αποικισμό τους.



Επιπλέον οι Frank et al. (2011), κατέληξαν στο συμπέρασμα πως άτομα με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα καθώς και μεταλλάξεις στο γονίδιο NOD2 παρουσίασαν χαμηλές συγκεντρώσεις στις βιοψίες του εντέρου, του γένους *Clostridium* XIVa και IV. Ταυτόχρονα μάλιστα παρατηρήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις *Actinobacteria* και *Proteobacteria*. Ακόμη, μια άλλη ερευνητική ομάδα των Knights et al. (2014) απέδειξε ότι άτομα με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και μετάλλαξη NOD2 γονιδίου παρουσιάζουν δυσβιωτικό εντερικό μικροβίωμα (μη ισορροπημένο/διαταραγμένο ανοσοποιητικό σύστημα), και μάλιστα με αυξημένα επίπεδα της Οικ. *Enterobacteriaceae*.

Το γονίδιο ATG16L1 είναι γονίδιο αυτοφαγίας το οποίο ρυθμίζει την αποδόμηση των πρωτεϊνών στο λυσόσωμα, την παραγωγή κυτταροκινών και την ομοιοστάση του κυττάρου. Υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα τα οποία συσχετίζουν τις μεταλλάξεις του εν λόγω γονιδίου με την εντερική δυσβίωση. Από μελέτη του εντερικού μικροβιώματος των ατόμων με νόσο του Crohn παρατηρήθηκε ότι στα άτομα όπου η ασθένεια ήταν σε ύφεση και είχαν μετάλλαξη του γονιδίου ATG16L1, εμφανίστηκε έντονη δραστηριότητα των δεικτών GRP78 και pelf2α, τα οποία αποτελούν δείκτες stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων Paneth. Οι ασθενείς ακόμη με νόσο του Crohn και μετάλλαξη του γονιδίου ATG16L1 που εκφράζουν κύτταρα Paneth με αρκετά υψηλούς δείκτες stress είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ιδιοπαθή φλεγμονώδη ασθένεια στο λεπτό έντερο, να έχουν επίσης σφιγγοποιοί νόσο Crohn και τέλος να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Ακόμη σε όλα τα άτομα με αυξημένους δείκτες stress στα κύτταρα Paneth παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα του εντεροδιαιδυτικού βακτηρίου *Escherichia coli* στις βιοψίες του εντέρου (Deuring et al., 2014).

Μετάλλαξη μάλιστα του γονιδίου ATG16L1 και δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου παρατηρήθηκε και στη μελέτη που διεξήχθη από τους Salabad et al. (2015). Συγκεκριμένα, οι ερευνητές της μελέτης αυτής απέδειξαν την εμφάνιση υψηλών συγκεντρώσεων των μικροοργανισμών *Bacteroides*, *Fusobacteria* και *Escherichia coli* και χαμηλών συγκεντρώσεων του γένους *Lachnospiraceae* στον αλλοιωμένο ιστό (δηλαδή στον ιστό με φλεγμονή) σε άτομα με τα παραπάνω τύπου νοσήματα και μετάλλαξη στο γονίδιο ATG16L1. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις ωστόσο δεν φάνηκε στην προκειμένη περίπτωση να έχουν επίδραση στο μικροβίωμα του φυσιολογικού βλεννογόνου. Ακόμη, οι Slebioda et al. (2014) διερεύνησαν το ρόλο των μελών της οικογένειας του παράγοντα

νέκρωσης όγκου στην παθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, ανακαλύπτοντας τη δράση του TNFSF15 γονιδίου ουσιαστικά δηλαδή μιας πρωτεΐνης που ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία των CD8 (+) κυτταροτοξικών T κυττάρων, των Th1, Th2 και Th17 κυττάρων.

Τέλος, βασικός παράγοντας της σταθεράς διαταραχής ή ανισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος (εντερικής δυσβίωσης) που είναι παρατηρούμενη τόσο σε ασθενείς με νόσο του Crohn όσο και σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είναι η βακτηριακή διαμετάθεση (Vaishnavi, 2013). Ως βακτηριακή διαμετάθεση ορίζεται η μεταφορά των μικροβίων διαμέσου του εντερικού βλεννογόνου εντός στείρων περιοχών (μεσεντέριοι λεμφαδένες και τα όργανα της κοιλίας). Κάποιες φορές τα φλεγμονώδη συστατικά αντί των μικροβίων διαπερνούν το βλεννογόνο του εντέρου και ευθύνονται για το σύνδρομο φλεγμονώδους συστηματικής απόκρισης. Στο εν λόγω σύνδρομο το έντερο λειτουργεί ως όργανο το οποίο παράγει κυτταροκίνες σε απάντηση της φλεγμονής που απαντάται σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn) (Berg et al., 1979). Συνεπώς η βακτηριακή διαμετάθεση περιλαμβάνει τη μεταφορά δια του ευπαθούς εντερικού βλεννογόνου αντιγόνων και ενδοτοξινών εντός της συστηματικής κυκλοφορίας, επάγοντας κατά συνέπεια τη δημιουργία συστηματικής φλεγμονής όπως επίσης και βλάβες σε διάφορα όργανα (Deitch, 2002). Σε νοσηρές καταστάσεις του ξενιστή όπως στις φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου διαμορφώνεται ένα εχθρικού τύπου περιβάλλον στο έντερο, με τροποποιημένη σύσταση της μικροχλωρίδας (Vaishnavi, 2013) και η βακτηριακή διαμετάθεση στα συγκεκριμένα νοσήματα αποδίδεται είτε σε βλάβες οι οποίες παρατηρούνται στον εντερικό βλεννογόνο είτε σε μεταλλάξεις στα γονίδια CARD15 και ATG16L1. Στη νόσο του Crohn παρουσιάζεται υπερπλασία καλυκοειδών κυττάρων, αυξημένη παραγωγή βλέννας, μειωμένη παραγωγή ντεφενσινών και αυξημένη έκφραση του γονιδίου NOD2 εντός των κυττάρων Paneth. Στην ελκώδη κολίτιδα σημειώνονται μείωση του αριθμού και του μεγέθους των καλυκοειδών κυττάρων, βλεννοπενία και διαταραχές στις συνδέσεις ανάμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα, εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής κυτταροκινών (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-13) (McGuckin et al., 2009).

### 7.3.2 Ανοσολογικοί παράγοντες

Σε παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή όπως στην περίπτωση της νόσου του Crohn, η συγκεκριμένη ασθένεια συνδέεται κατά κύριο λόγο με κυτταροκίνες των βοηθητικών κυττάρων T1 (παράγοντας TNF-α, ιντερλευκίνη-12: IL-12 και ιντερφερόνη-γ: IFN-γ). Όταν συμβεί ο τραυματισμός του βλεννογόνου, γίνεται μεταφορά των επιθηλιακών κυττάρων στο σημείο τραυματισμού του βλεννογόνου με σκοπό την επούλωση και αποκατάσταση της λειτουργίας του. Σύμφωνα με πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύεται μια απροσδόκητη ανοσολογική απόκριση σε οξύ τραυματισμό των ασθενών με νόσο του Crohn. Τα άτομα που πάσχουν από τη συγκεκριμένη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου εμφανίζουν χαμηλή συσσώρευση των ουδετερόφιλων και πιο χαμηλή παραγωγή IL-8 και IL-1β. Επίσης γίνεται λόγος για κάποιου είδους βλάβη (ελάττωμα) στην ανοσορρύθμιση, που συνεπάγεται την διαιώνιση (επιδείνωση) της φλεγμονής. Στη νόσο του Crohn όπως επίσης και στην ελκώδη κολίτιδα γίνεται ενεργοποίηση των CD4 βοηθητικών T κυττάρων τα οποία είναι υπεύθυνα με σκοπό την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Εν αντιθέσει με τη νοσηρή κατάσταση του ξενιστή όπου παρατηρείται ενεργοποίηση των CD4 βοηθητικών T κυττάρων, σε φυσιολογική κατάσταση τα επιθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούν τα CD8+ κατασταλτικά κύτταρα. Στους ασθενείς είναι αντιληπτή η αντοχή στην απόπτωση των T-κυττάρων η οποία είναι αποδιδόμενη στην IL-6. Τα μακροφάγα και μονοκύτταρα δύναται να απελευθερώνουν sIL-6R (υποδοχέας διαλυτής ιντερφερίνης) που συνδέεται με την IL-6, ωθεί το gp130 στην επιφάνεια των κυττάρων και επάγει αντί-αποπτωτικές εκφράσεις γονιδίων. Ακόμη τα κύτταρα του βλεννογόνου των ασθενών τείνουν να συνδέονται με τα λευκοκύτταρα σε σχέση με τα υγιή άτομα, γεγονός το οποίο υποδεικνύει πως τα μη εμπλεκόμενα κύτταρα στην ανοσολογική απόκριση λαμβάνουν μέρος στον προφλεγμονώδη σχηματισμό της χρόνιας φλεγμονής (Macfarlane et al., 2009).

Στην ελκώδη κολίτιδα οι ανοσολογικές διαδικασίες διαφέρουν σε σχέση με τη νόσο του Crohn. Στην ελκώδη κολίτιδα γίνεται ενεργοποίηση των T2 βοηθητικών κυττάρων, ενώ στη νόσο του Crohn γίνεται ενεργοποίηση των T1 βοηθητικών κυττάρων. Ενδεχομένως επίσης να διαφέρουν οι προ-φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές στην ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με τη νόσο του Crohn, παρά το γεγονός ότι και στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας συμβαίνει ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων. Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα παράγουν IL-1α, IL-1β, IL-5, IL-8, IL-10, TNF-α και IFN-γ, αλλά όχι

IL-4. Οι πεπτιδογλυκάνες και τα ολιγοπεπίδια τα οποία αποτελούν προϊόντα φυσιολογικών βακτηρίων του εντέρου διαιωνίζουν (επιδεινώνουν) τη φλεγμονή, επάγουν βαθμίδες κατά μήκος του επιθηλίου, αυξάνουν τη μεταφορά των ουδετερόφιλων στο επιθήλιο και τη διάσχιση του εντερικού φραγμού (Macfarlane et al., 2009).

### 7.3.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Είναι ήδη γνωστό και από τα δύο προηγούμενα κεφάλαια της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης ότι η αλλοίωση της φυσιολογικής κατάστασης των μικροβίων του εντέρου, αποτελεί κεντρικό παράγοντα επαγωγής διαφόρων παθολογικών καταστάσεων του ξενιστή. Τα τελευταία χρόνια είναι αξιοσημείωτη η ραγδαία αύξηση της συχνότητας σοβαρών χρόνιων νοσημάτων που αποδίδεται σε ένα σύνολο πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών παραγόντων και του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή (Nishida et al., 2018).

Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, συγκεκριμένα ο κακός τρόπος ζωής (χαμηλή σωματική δραστηριότητα, ψυχογενές στρες, κάπνισμα), η έκθεση σε τοξικά (βιομηχανικά χημικά, βαρέα μέταλλα, κατάχρηση αντιβιοτικών) και η ιδιαίτερα η «κακή» διατροφή (υπερκατανάλωση ζάχαρης, αλκοόλ, υψηλά επεξεργασμένων τροφίμων), με επακόλουθο αυτής τις διατροφικές ελλείψεις του οργανισμού σε θρεπτικά συστατικά, ενεργοποιούν συνδυαστικά με τη γενετική προδιάθεση του ξενιστή μια μη φυσιολογική λειτουργία (δηλαδή μια παθολογική αντίδραση) του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, προκαλώντας χρόνια φλεγμονή στον εντερικό βλεννογόνο, η οποία με τη σειρά της αποτελεί δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και άλλων σοβαρών χρόνιων ασθενειών (Matsuoka et al., 2015; Nishida et al., 2018).

## Κεφάλαιο 8: Η διασύνδεση στοιχείων της διατροφής με το εντερικό μικροβίωμα και την υγεία του ξενιστή

### 8.1. ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Παρά το γεγονός ότι οι τεχνικές προσδιορισμού του εντερικού μικροβιώματος εξελίσσονται ολοένα και περισσότερο στις μέρες μας, απαιτούνται συνεχώς νέα αποδεικτικά στοιχεία αναφορικά με τον τρόπο διασύνδεσης στοιχείων της διατροφής με το εντερικό μικροβίωμα κάθε ατόμου για την επίλυση ενός μείζονος σημασίας ερευνητικού ερωτήματος που αφορά το πως και με ποιον τρόπο μπορεί η διατροφή του ανθρώπου να επηρεάζει τη σύνθεση του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος (Moschen et al., 2012). Με δεδομένο επίσης ότι τα μέχρι τώρα δεδομένα αναφορικά με το ανωτέρω ερώτημα πιθανόν να είναι μη σχετικά ή περιορισμένα στην ερμηνεία τους, διεξάγεται εκτενέστερη μελέτη και παράλληλα αναλύσεις (γονιδιωματική, χημική ή και φαινοτυπική) με σκοπό την αποσαφήνιση της διασύνδεσης διαφόρων διατροφικών στοιχείων με τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας (Lyu et al., 2018).

Η διατροφή αναμφισβήτητα είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες ο οποίος επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη διαμόρφωση της εντερικής χλωρίδας καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του ανθρώπου (από τη νεογνική ηλικία έως το γήρας). Συγκεκριμένα ο ρόλος της είναι κρίσιμος στον αποικισμό, την ωρίμανση και τη σταθερότητα του μικροβιώματος του εντέρου. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες που έχουν γίνει τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους εκτιμάται ότι οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες μπορεί να επηρεάσουν σε αρκετά μικρό χρονικό διάστημα τη σύνθεση (δομή και σύσταση) του μικροβιώματος του εντέρου (Oriach et al., 2016). Σύμφωνα με μια μελέτη των Hildebrandt et al. (2009), διαπιστώνονται σημαντικές αλλαγές του εντερικού μικροβιώματος κατά την υιοθέτηση μιας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφής, με παρατηρούμενη μείωση των *Bacteroidetes* και αύξηση των *Firmicutes* και των *Proteobacteria*. Αυτό παρατηρήθηκε και στους γονότυπους (δηλαδή παρουσία και απουσία παχυσαρκίας), γεγονός που υποδηλώνει ότι η δίαιτα πλούσια σε λιπαρά επιφέρει αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου, ανεξάρτητα από την ανωτέρω ασθένεια.

Επίσης η μελέτη του Turnbaugh et al. (2009), αποδεικνύει ότι μια αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες (δηλαδή μια μετάβαση από δίαιτα φτωχή σε λιπαρά και πλούσια σε φυτικούς πολυσακχαρίτες σε μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και

ζάχαρη) άλλαξε τη δομή του εντερικού μικροβιώματος (σε χρονικό διάστημα μίας ημέρας), μεταβάλλοντας τις αντίστοιχες μεταβολικές οδούς στο μικροβίωμα και επηρεάζοντας την έκφραση των γονιδίων των μικροοργανισμών της εντερικής χλωρίδας.

Συνεπώς οι δύο παραπάνω επιστημονικές μελέτες υποδηλώνουν την άμεση διασύνδεση των στοιχείων της διατροφής με τη σύνθεση του ανθρώπινου μικροβιώματος, υπογραμμίζοντας τις αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα όπως επίσης και στην έκφραση των γονιδίων του μικροβιώματος που επάγονται με βάση τις ακολουθούμενες διατροφικές συνήθειες (Hildebrandt et al., 2009; Turnbaugh et al., 2009). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η σύσταση της προσλαμβανόμενης τροφής επηρεάζει καθοριστικά τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, βρέθηκε επιπλέον ότι η τάση για παχυσαρκία (δηλαδή η αυξημένη ικανότητα αποθήκευσης λιπώδους ιστού) μεταφέρεται μέσω μεταμόσχευσης εντερικής μικροχλωρίδας, με το εντερικό μικροβίωμα ενός παχύσαρκου ποντικού να έχει πιο αυξημένη ικανότητα συλλογής ενέργειας από τη διατροφή, σε σχέση με το εντερικό μικροβίωμα ενός αδύνατου ή με φυσιολογικό βάρος ποντικού. Με αφορμή αυτό, προκύπτει ότι και το εντερικό μικροβίωμα με κάποιο τρόπο (άγνωστο μέχρι σήμερα) καθορίζει την ενεργειακή απόδοση της προσλαμβανόμενης τροφής (δηλαδή τον τρόπο με τον οποίο οι μικροοργανισμοί του εντέρου θα διαχειριστούν την προσλαμβανόμενη τροφή) (Krajmalnik-Brown et al., 2012; Murphy et al., 2015).

Μια άλλη επιπλέον μελέτη των Minot et al. (2011), εξέτασε το ανθρώπινο ίωμα και τις επιδράσεις ορισμένων διαιτών. Το εξαιρετικά ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης είναι ότι η διαιτητική παρέμβαση συνδέεται με μια μεταβολή στην κοινότητα των ιικών οργανισμών, στην οποία συγκλίνουν τα άτομα που ακολουθούν την ίδια διατροφή. Συνοψίζοντας, από την εν λόγω επιστημονική μελέτη αποδεικνύεται η επίδραση των διαιτητικών παραγόντων όχι μόνο στα βακτήρια, αλλά και στους ιούς του μικροβιώματος του εντέρου.

Ωστόσο, η σημαντικότερη ίσως κλινική μελέτη αναφορικά με την αλληλεπίδραση ανάμεσα στη διατροφή και το εντερικό μικροβίωμα προήλθε από τους Wu et al. (2011). Σύμφωνα με τα ευρήματα της εν λόγω επιστημονικής έρευνας αποτυπώνεται ότι οι βραχυπρόθεσμες δίαιτες δεν επηρεάζουν τους εντερότυπους, αλλά οι μακροπρόθεσμες δίαιτες δύναται να επηρεάσουν τον εντερότυπο των ανθρώπων. Επιπλέον διαφαίνεται ότι μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και ζωϊκά

λίπη ευνοεί τον εντερότυπο *Bacteroides*, ενώ μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε μη επεξεργασμένους υδατάνθρακες προωθεί την ανάπτυξη του εντεροτύπου *Prevotella*. Η ομαδοποίηση λοιπόν των εντεροτύπων καθορίζεται από την αναλογία των δύο κυρίαρχων γενών της *Prevotella* προς *Bacteroides* που ορίζει την κλίση μεταξύ των δύο αυτών εντεροτύπων. Συμπερασματικά τα ερευνητικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο εντερότυπος *Bacteroides* είναι συνδεδεμένος με ζωϊκή πρωτεΐνη, ποικιλία αμινοξέων, κορεσμένα λίπη και γενικότερα διατροφικές συνήθειες οι οποίες απορρέουν από χώρες του Δυτικού κόσμου, ιδίως την Αμερική. Αντίθετα, ο εντερότυπος *Prevotella* συνδέθηκε με τη χαμηλή κατανάλωση κρέατος και λιπαρών και υψηλές τιμές μη επεξεργασμένων (σύνθετων) υδατανθράκων, μια διατροφή που ακολουθείται κυρίως στις αγροτικές κοινωνίες.

Ταυτόχρονα τα ανωτέρω επιστημονικά ευρήματα προέκυψαν και από μια μελέτη των De Filippo et al. (2010), που συγκρίνει παιδιά στην Ευρώπη και στην Αφρική. Πιο αναλυτικά, από τη συγκεκριμένη συγκριτική έρευνα βρέθηκε όπως και προηγουμένως ότι σε μια δυτικού τύπου διατροφή κυριάρχησε ο εντερότυπος *Bacteroides* και παρατηρήθηκε επίσης ότι σε μια πιο χορτοφαγικού τύπου Διατροφή στην Αφρική επικρατεί ο εντερότυπος *Prevotella*. Επιπλέον υποστηρίζεται ότι μια εικοσιτετράωρη βραχυπρόθεσμη δίαιτα φαίνεται να επιδρά στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, ωστόσο αυτό δεν είναι αρκετό ώστε να αποφανθεί επαρκώς κατά πόσο οι εν λόγω μικρο-μεταβολές στο μικροβίωμα συσχετίζονται με διάφορες νοσηρές καταστάσεις του ξενιστή, έχοντας αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία του. Ακόμη περαιτέρω διατροφικοί παράγοντες όπως για παράδειγμα η κατανάλωση του κόκκινου κρασιού και τεχνητών γλυκαντικών (ασπαρτάμης) φαίνεται να επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο νέα ερευνητικά ερωτήματα, για τη σε βάθος εξέταση της διασύνδεσης διαφόρων στοιχείων της διατροφής με το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα.

Από όλες τις παραπάνω μελέτες με σπουδαιότερη όπως προαναφέρθηκε τη μελέτη των Wu et al. (2011), δημιουργούνται τα θεμέλια για περαιτέρω ερευνητική αναζήτηση της ύπαρξης της κατηγοριοποίησης των εντεροτύπων γενικά στους ανθρώπους, της σύνδεσής τους με την εμφάνιση σοβαρών χρόνιων ασθενειών, προσδιορίζοντας παράλληλα τη σημασία της διατροφής στην τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος του ατόμου.

Λαμβάνοντας υπόψη τις ανωτέρω πληροφορίες υποδηλώνεται ξεκάθαρα η άμεση διασύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με τη διατροφή. Στον παρακάτω πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται ενδεικτικά η επίδραση διαφόρων τύπων διατροφής στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου (Moschen et al., 2012; De Filippo et al., 2010).

**Πίνακας 5.** Η επίδραση διαφόρων τύπων διατροφής στο εντερικό μικροβίωμα (De Filippo et al., 2010; Moschen et al., 2012; Singh et al., 2017)

| Διατροφική Παρέμβαση  | Μεταβολή Εντερικού Μικροβιώματος |                       |
|---|----------------------------------|-----------------------|
|   | Αύξηση                           | Μείωση                |
| Αυστηρά χορτοφαγική διατροφή (vegan),<br>Χορτοφαγική διατροφή (vegetarian) και<br>Αφρικανικού τύπου Διατροφή  | <i>Prevotella</i>                | <i>Enterobacteria</i> |
|   | <i>Bifidobacteria</i>            | <i>Proteobacteria</i> |
|   | <i>Faecalibacterium</i>          | <i>Bacteroides</i>    |
| Διατροφή άνευ γλουτένης   | <i>Enterobacteria</i>            | <i>Bifidobacteria</i> |
|   | <i>Roseburia</i>                 | <i>Lactobacilli</i>   |
|   |                                  | <i>Eubacteria</i>     |
| Δυτικού διατροφή<br>(υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα<br>λιπαρά, σάκχαρα, ζωικές πρωτεΐνες και φτωχή<br>σε φυτικές ίνες)                                 | <i>Bacteroides</i>               | <i>Eubacteria</i>     |
|   | <i>Proteobacteria</i>            | <i>Bifidobacteria</i> |
|   | <i>Enterobacteria</i>            | <i>Lactobacilli</i>   |
| Μεσογειακή διατροφή<br>(υψηλής περιεκτικότητας σε μονοακόρεστα ή<br>πολυακόρεστα λίπη, φυτικές ίνες, σύνθετους<br>υδατάνθρακες και φτωχή σε κορεσμένα λίπη) | <i>Prevotella</i>                | <i>Proteobacteria</i> |
|   | <i>Bifidobacteria</i>            | <i>Enterobacteria</i> |
|   | <i>Lactobacilli</i>              | <i>Eubacteria</i>     |
|   | <i>Eubacteria</i>                |                       |

Από τον παραπάνω πίνακα προκύπτει ότι η ανάπτυξη συγκεκριμένων μικροβιακών ειδών στο εντερικό μικροβίωμα των ατόμων ποικίλει και καθορίζεται ανάλογα με τα κύρια θρεπτικά συστατικά που προσλαμβάνουν τα άτομα μέσω της διατροφής τους. Δεδομένου του παραπάνω γεγονότος παρακάτω υπογραμμίζεται αναλυτικά η διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος με βάση τους ακολουθούμενους τύπους διατροφής των ατόμων (De Filippo et al., 2010; Moschen et al., 2012; Singh et al., 2017).

#### 8.1.1 Διατροφή σε αστικές και αγροτικές περιοχές

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα το οποίο επηρεάζει άμεσα την υγεία είναι προσαρμοσμένο στους διαφορετικούς τρόπους ζωής. Ποικίλες επιστημονικές μελέτες συγκρίνουν τις αγροτικές και αστικές κοινότητες, έχοντας εντοπίσει συγκεκριμένες



προσαρμογές του μικροβιώματος στα αντίστοιχα περιβάλλοντα. Οι προσαρμογές αναλυτικότερα στη Δυτικοποίηση ελαττώνουν τα βακτηριακά είδη και κατ' επέκταση μειώνουν τη μικροβιακή ποικιλότητα και σταθερότητα (Schnorr et al., 2014). Επιπρόσθετα ερευνητικά στοιχεία καταδεικνύουν τις σημαντικές επιπτώσεις της διατροφής στη μικροβιακή ποικιλότητα ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς ατόμων. Τα παιδιά της Αφρικής που ακολουθούν μια δίαιτα φτωχή σε λιπαρά και πλούσια σε φυτικές ίνες εμφανίζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις δυνητικά παθογόνων βακτηρίων και υψηλότερο βαθμό ποικιλομορφίας και μικροβιακού πλούτου συγκριτικά με τα παιδιά της Ευρώπης που ακολουθούν μια δυτικού τύπου διατροφή (δηλαδή μια διατροφή πλούσια σε λιπαρά και φτωχή σε φυτικές ίνες) (De Filippo et al., 2010). Ακόμη τα παιδιά που κατοικούν στην Αφρική εμφάνιζαν στο εντερικό τους μικροβίωμα χαμηλά επίπεδα *Firmicutes* και υψηλά επίπεδα των φύλων *Bacteroidetes*. Αντίθετα, τα παιδιά που κατοικούν στην Ευρώπη παρουσιάζουν στην εντερική τους χλωρίδα υψηλές συγκεντρώσεις *Firmicutes* και *Enterobacteriaceae*. Ένα επίσης σημαντικό εύρημα είναι η υψηλότερη συγκέντρωση του γένους *Prevotella* στους αγροτικούς πληθυσμούς της Αφρικής σε σχέση με τους πληθυσμούς στην Αμερική (Ou et al., 2013).

#### 8.1.2 Χορτοφαγικού τύπου διατροφή

Γενικά η χορτοφαγική διατροφή (δηλαδή μια διατροφή βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα) δρα ευεργετικά έναντι διαφόρων νοσημάτων (μεταβολικών και φλεγμονωδών). Εκτός από τις εν λόγω ευεργετικές της ιδιότητες συντελεί στη διαμόρφωση ενός μοναδικού προφίλ εντερικού μικροβιώματος το οποίο χαρακτηρίζεται από ελάττωση των παθοβιοτικών. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα προκύπτει ότι μια διατροφή βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα (χορτοφαγική και αυστηρή χορτοφαγική διατροφή) μειώνει τον πληθυσμό του *Bacteroides fragilis* σε σημαντικότερο βαθμό από ότι μια παμφάγα διατροφή που είναι βασισμένη κατά κόρον σε ζωικά και λιπαρά τρόφιμα (Matijasic et al., 2014).

Συγκεκριμένα οι Matijasic et al. (2014), ύστερα από τη σύγκριση δύο διαφορετικών τύπων διατροφής, δηλαδή μιας χορτοφαγικού τύπου με μια παμφάγα διατροφή, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στη χορτοφαγικού τύπου διατροφή παρατηρήθηκαν υψηλότερη αφθονία και ποικιλομορφία των μικροοργανισμών της εντερικής μικροχλωρίδας, πιο αυξημένες συγκεντρώσεις των μικροβιακών ειδών

*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium clostridioforme* και *Faecalibacterium prausnitzii*, αλλά και μικρότερες συγκεντρώσεις του *Clostridium* της ομάδας XIVa καθώς και των γενών *Bifidobacterium* και Lachnospiraceae, σε σχέση με την παμφάγα διατροφή (Matijasic et al., 2014).

#### 8.1.3 Διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες

Οι Martinez et al., (2013) έδειξαν ότι μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες συσχετίζεται θετικά με τη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Ειδικότερα βρήκαν ότι τρεις δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες (όπου η καθεμία περιείχε διαφορετικούς τύπους δημητριακών ολικής άλεσης, συγκεκριμένα η πρώτη δίαιτα: κριθάρι, η δεύτερη: αναποφλοιώτο ρύζι και η τρίτη: συνδυασμό και των δύο δημητριακών) οδήγησαν σε αύξηση του γένους *Bifidobacterium* και των μικροβιακών ειδών (*Eubacterium rectale*, *Roseburia faecis* και *Roseburia intestinalis*) που παράγουν τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Ακόμη βρέθηκε ότι οι συγκεκριμένες δίαιτες συσχετίστηκαν με μια πλούσια μικροβιακή ποικιλομορφία, καθώς και με υψηλή αφθονία του γένους *Blautia*, στοιχεία τα οποία προέκυψαν ύστερα από ανάλυση των κοπράνων του εξεταζόμενου δείγματος. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε ότι μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες συμβάλλει στη μείωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα. Συνεπώς η τελική διαπίστωση της συγκεκριμένης έρευνας είναι ότι η πρόσληψη φυτικών ινών συσχετίζεται με ωφέλιμες αλλαγές στη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου και με τη μείωση των μεταβολικών δυσλειτουργιών, λειτουργώντας θετικά για την υγεία του ξενιστή.

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με επιστημονικά στοιχεία υποδεικνύεται πως η χορήγηση τροφίμων πλούσιων σε φυτικές ίνες ή πρεβιοτικά αυξάνει τον πληθυσμό των *Bifidobacterium*, έχοντας θετική επίδραση στην ομαλή λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος και κατά συνέπεια στην υγεία του ανθρώπου (Oriach et al., 2016).

#### 8.1.4 Διατροφή πλούσια σε λίπος

Σύμφωνα με έγκυρα και αξιόπιστα στοιχεία επιστημονικών μελετών, μια διατροφή πλούσια σε λιπαρά (ιδίως κορεσμένα) οδηγεί σε ελάττωση των *Bacteroidetes* και σε αύξηση των *Firmicutes*. Οι συγκεκριμένες επιδράσεις και γενικότερα οι αρνητικές αλλαγές στη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου που προέρχονται από μια διατροφή με

υψηλή περιεκτικότητα σε λίπη φαίνεται να συνδέονται με την αυξημένη εντερική διαπερατότητα, τη μεγαλύτερη ικανότητα συλλογής και αποθήκευσης ενέργειας αλλά και τη φλεγμονή, φαινόμενα που είναι άμεσα σχετιζόμενα με την εμφάνιση διαφόρων ασθενειών. Ωστόσο είναι αξιοσημείωτο ότι η χορήγηση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου σε μια διατροφή που περιλαμβάνει λιπαρά μπορεί να βελτιώσει τις διαταραχές του εντερικού μικροβιώματος που είναι άμεσα συνδεδεμένες με νοσηρές καταστάσεις του ξενιστή (Oriach et al., 2016; Murphy et al., 2015).

#### 8.1.5 Διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνη

Σε μια διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες, το συγκεκριμένο μακροθρεπτικό συστατικό διασπάται στον εντερικό αυλό και στη συνέχεια υφίσταται μεταγενέστερο μεταβολισμό από τους μικροοργανισμούς που διαβιούν στη μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου, επάγοντας την παραγωγή μεταβολιτών προερχόμενων από αμινοξέα (φαινόλες, ινδόλες, αμίνες, σουλφίδια, αμμωνία και μονοκαρβοξυλικά αμινοξέα). Ταυτόχρονα το προσλαμβανόμενο είδος της διαιτητικής πρωτεΐνης καθορίζει το είδος των εντεροτύπων (ζωική πρωτεΐνη: *Bacteroides* και φυτική πρωτεΐνη: *Prevotella*). Μάλιστα η αυξημένη πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης αυξάνει την αφθονία των ανθεκτικών στη χολή μικροβίων (*Alistipes*, *Bilophila* και *Bacteroides*) και μειώνει τα επίπεδα των μικροοργανισμών του φύλου Firmicutes που μεταβολίζουν τους φυτικούς πολυσακχαρίτες (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* και *Ruminococcus bromii*), με αποτέλεσμα την αύξηση των ανεπιθύμητων και τη μείωση των ωφέλιμων για το έντερο μικροβίων (Oriach et al., 2016). Επιπλέον με βάση ερευνητικά στοιχεία που εξετάζουν τη σημασία της σωματικής δραστηριότητας στη σχέση μεταξύ του μικροβιώματος, της ανοσίας του ξενιστή, του μεταβολισμού του ξενιστή και του σημαντικού ρόλου της διατροφής, πιθανολογείται μια θετική συσχέτιση όσον αφορά στην κατανάλωση πρωτεϊνών και στη μικροβιακή ποικιλομορφία, ύστερα από σύγκριση που έγινε μεταξύ ελίτ επαγγελματιών παικτών ράγκμπι και υγιών ανδρών (Clarke et al., 2014).

#### 8.1.6 Διατροφή άνευ γλουτένης

Η δίαιτα χωρίς γλουτένη μειώνει τον πληθυσμό υγιών βακτηρίων (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), αυξάνοντας παράλληλα τον πληθυσμό των δυνητικά επιβλαβών βακτηρίων (με μείωση στην πρόσληψη πολυσακχαριτών ύστερα από την έναρξη της

δίαιτας), των *Escherichia coli* και των ολικών *Enterobacteriaceae* (που μπορεί να περιλαμβάνουν περαιτέρω ευκαιριακά παθογόνα) (Singh et al., 2017).

#### 8.1.7 Δυτική διατροφή

Η δυτικού τύπου διατροφή είναι μια διατροφή προερχόμενη από το Δυτικό κόσμο, κυρίως από την Αμερική. Τα βασικά χαρακτηριστικά της είναι η υψηλή κατανάλωση κρέατος, λιπαρών, επεξεργασμένων δημητριακών, γλυκών, αναψυκτικών, αλλά και η χαμηλή πρόσληψη φρούτων – λαχανικών και γενικώς τροφίμων πλούσιων σε φυτικές ίνες. Σύμφωνα με ερευνητικά στοιχεία η μακρόχρονη υιοθέτηση της εν λόγω διατροφής χαρακτήρισε τον εντερότυπο *Bacteroides* και φάνηκε να συσχετίζεται άμεσα με την εντερική δυσβίωση δηλαδή την τροποποίηση της σύνθεσης, καθώς επίσης και της γονιδιακής έκφρασης του μικροβιώματος του εντέρου, στοιχεία που αποτελούν βασικούς εμπλεκόμενους μηχανισμούς σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, με αρνητικό αντίκτυπο στην ανθρώπινη υγεία (Wu et al., 2011; Turnbaugh et al., 2009).

#### 8.1.8 Μεσογειακή διατροφή

Η μεσογειακού τύπου διατροφή θεωρείται μια αρκετά υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών και σύνθετου τύπου (δηλαδή χαμηλών γλυκαιμικά) υδατανθράκων. Διακρίνεται επίσης από το ευεργετικό προφίλ μονοακόρεστων ή ω – 3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, από υψηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών συστατικών / ουσιών και χαρακτηρίζεται από υψηλότερη πρόσληψη φυτικής από ότι ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα, η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου (που είναι το κύριο προστιθέμενο έλαιο), φρούτων – λαχανικών, δημητριακών, οσπρίων και ξηρών καρπών, τη μέτρια κατανάλωση πουλερικών, ψαριών και κόκκινου κρασιού, αλλά και τη χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου και μεταποιημένου κρέατος, γλυκών και ανθρακούχων ποτών. Τα ανωτέρω χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου αποτυπώνονται στην **Εικόνα 14** (Marlow et al., 2013; Lopez -Legarrea et al., 2014).



**Εικόνα 14.** Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής.

Πηγή:

<https://www.healthline.gr/%CE%BC%CE%B5%CF%83%CE%BF%CE%B3%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%AE-%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%AE-2/>

Αναφορικά με την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, η συγκεκριμένου τύπου διατροφή μειώνει την αναλογία *Firmicutes/ Bacteroidetes*, τις συγκεντρώσεις του φύλου *Firmicutes*, *Proteobacteria* και ανεπιθύμητων μικροβίων (παθογόνων ή γενικώς μικροοργανισμών με καταστροφική επίδραση), αυξάνοντας αντίθετα τον πληθυσμό των *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, και ευνοώντας την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου τα οποία προάγουν τη σύνθεση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος, την εντερική ομοιόσταση και την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, που λειτουργούν θετικά για την υγεία του ξενιστή με σκοπό την προστασία του ενάντια σε διαφόρου τύπου νοσήματα (Voreades et al., 2014).

## 8.2 ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Σύμφωνα με πληροφορίες και στοιχεία συνεχούς έρευνας και μελέτης αποδεικνύεται πως διάφοροι διατροφικοί παράγοντες μπορούν επιφέρουν αλλοίωση στη μικροβιακή

κοινότητα, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε βιολογικές μεταβολές στον ξενιστή. Με βάση ερευνητικά στοιχεία υποστηρίζεται ότι οι διαιτητικές αλλαγές δύναται να εξηγήσουν το 57 % της συνολικής δομικής διακύμανσης στο μικροβίωμα του εντέρου, ενώ όσον αφορά αλλαγές στη γενετική δεν αντιπροσωπεύουν πάνω από το 12 %. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η διατροφή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος, με την αλλαγή των μικροβιακών πληθυσμών το οποίο συνεπάγεται το μετασχηματισμό ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος σε μια τροποποιημένη εντερική μικροχλωρίδα που δύναται να αποτελεί ένα βασικό νοσογόνο μηχανισμό (δηλαδή ένα παράγοντα που προκαλεί μια οποιαδήποτε σοβαρή ασθένεια) (Martens et al., 2011).

Μια άλλη μελέτη του Gorbach (1986) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ορισμένες μεταβολικές λειτουργίες και ενζυματικές δραστηριότητες μπορούν να αποδοθούν στην εντερική μικροχλωρίδα, τονίζοντας τη σημαντική επίδραση των αλλαγών στη μικροβιακή σύνθεση της γαστρεντερικής οδού στις φλεγμονώδεις και μεταβολικές αποκρίσεις του ξενιστή. Συγκεκριμένα μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες ενισχύει τη δράση των βακτηριακών ενζύμων όπως η β-γλυκουρονιδάση, η αζορεκτουδάση και η νιτρορεκτουδάση οι οποίες παράγουν τοξικούς μεταβολίτες που με τη σειρά τους επάγουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις.

Επίσης είναι αξιοσημείωτο ότι δεδομένου της πολύπλοκης ισορροπίας που επικρατεί στο εσωτερικό του μικροβιώματος του εντέρου, κάθε μεταβολή σε μια ομάδα ή σε ένα είδος συνεπάγεται τη διατάραξη ολόκληρης της μικροβιακής κοινότητας. Για παράδειγμα μέλη των βακτηρίων *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobium* και *Bacteroidetes* είναι ικανά να μεταβολίσουν (αποικοδομήσουν) πολύπλοκους υδατάνθρακες οι οποίοι δεν είναι απορροφήσιμοι από τον ξενιστή, επιβραδύνοντας επιπρόσθετα τη μικροβιακή ανάπτυξη (ευκαιριακών παθογόνων όπως το *Clostridium spp* και μέλη των *Enterobacteriaceae* όπως *Escherichia coli*) (Martens et al., 2011).

Όσον αφορά στην σύνδεση μιας διατροφής πλούσιας σε λιπαρά με τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, προκύπτει με βάση αξιόπιστα επιστημονικά δεδομένα ότι μια δίαιτα πλούσια σε λίπος αυξάνει τα επίπεδα των *Firmicutes* και των *Proteobacteria*, μειώνοντας ταυτόχρονα τα επίπεδα των *Bacteroidetes*. Επίσης παρόμοιου τύπου μετατοπίσεις καταγράφηκαν ύστερα από την υιοθέτηση μιας διατροφής πλούσια σε λιπαρά και σάκχαρα. Πιο αναλυτικά τονίζεται πως η αύξηση του ποσοστού του

σωματικού λίπους είναι αρνητικά σχετιζόμενη με την αφθονία *Akkermansia* (phylum *Verrucomicrobia*) και θετικά σχετιζόμενη με τις σχετικές αφθονίες του *Lactococcus* από το phylum Firmicutes και με τα γένη *Allobaculum* (*Bacteroidetes*) (Park et al., 2013).

Ακόμη ένα πειραματικό μοντέλο σε ζώα που διεξήχθη από τους Carmody et al. (2015), δείχνει ότι μια διατροφή πλούσια σε λίπος και ζάχαρη αλλοιώνει αναπαραγωγικά το μικροβίωμα του εντέρου, ανεξάρτητα των διαφορών στο γονότυπο του ξενιστή. Πιο συγκεκριμένα, το εντερικό μικροβίωμα εμφανίζει γραμμική απόκριση δόσης σε διατροφικές διαταραχές, λαμβάνοντας κατά μέσο όρο 3,5 ημέρες για κάθε βακτηριακή ομάδα που ανταποκρίνεται στη διατροφή προκειμένου να φτάσει σε νέα σταθερή κατάσταση. Παρ' όλα αυτά οι επαναλαμβανόμενες αλλαγές στη διατροφή υπέδειξαν πως η πλειοψηφία των αλλαγών στο μικροβίωμα πιθανότατα είναι αναστρέψιμη και η αφθονία ορισμένων βακτηρίων είναι εξαρτώμενη από την προηγούμενη κατανάλωση.

Τέλος ένα αξιολογημένο επιστημονικό εύρημα σύμφωνα με τους Huang et al. (2013), είναι ότι οι αλλαγές που επάγονται από μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στο εντερικό μικροβίωμα και οι προκύπτουσες μεταβολικές διαταραχές είναι εξαρτώμενες τόσο από την περιεκτικότητα σε λίπος όσο και το είδος των λιπαρών οξέων (πηγές κορεσμένων λιπαρών οξέων ή πολυακόρεστο λιπαρό οξύ).

Επομένως διαπιστώνεται ότι οι διαταραχές στο εντερικό μικροβίωμα του ατόμου (δυσβίωση) είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με συγκεκριμένου τύπου διατροφικές συνήθειες που προωθούν την ανάπτυξη μικροβίων με επιβλαβείς / ανεπιθύμητες επιδράσεις για την υγεία του ξενιστή. Οι εν λόγω διαταραχές οι οποίες προκαλούνται από τη διατροφή δεν είναι απολύτως ξεκάθαρο αν είναι παροδικές ή μακροχρόνιες, ωστόσο στην περίπτωση που αποτελούν μακροπρόθεσμο συμβάν, η μεταγεννητική διατροφή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να προάγει αλλαγές στο μικροβίωμα νωρίς στη ζωή, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός πιο σταθερού μικροβιώματος (Tremellen et al., 2012).

### 8.3 ΘΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Αν και όπως αναφέρθηκε προηγουμένως το μικροβίωμα μπορεί να τροποποιηθεί αρνητικά μέσω της διατροφής, είναι σημαντικό να τονιστεί πως κάποιου τύπου διατροφικές συνήθειες είναι κατάλληλες για την προώθηση της επιθυμητής (ωφέλιμης)

μικροχλωρίδας στον εντερικό σωλήνα, με σκοπό τη διαμόρφωση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος, μειώνοντας το κίνδυνο της εμφάνισης της δυσβίωσης καθώς και νοσημάτων που είναι σχετιζόμενα με το εν λόγω φαινόμενο (Nielsen et al., 2007).

Η ισορροπημένη διατροφή ορίζεται η διατροφή μέσω της οποίας εξασφαλίζεται η θερμιδική πρόσληψη για την κάλυψη των ενεργειακών απαιτήσεων του ανθρώπινου οργανισμού, διασφαλίζοντας φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος και ταυτόχρονα παρέχει όλα τα απαιτούμενα θρεπτικά στοιχεία με σκοπό την διατήρηση της καλής υγείας και ευζωίας του ανθρώπινου οργανισμού που απορρέει σε καθοριστικό βαθμό από την υγεία του εντερικού μικροβιώματος (Del Chierico et al., 2014). Σε ότι αφορά την ισορροπία της χλωρίδας του εντέρου ιδιαίτερη μνεία στην ισορροπημένη διατροφή γίνεται για τη Μεσογειακή Διατροφή, όπου ο όρος της επινοήθηκε από τον Ancel Keys, το 1981, για την περιγραφή του μοντέλου διατροφής το οποίο υιοθετούσαν οι κάτοικοι των ελαιοπαραγωγών χωρών της Μεσογειακής λεκάνης (Ελλάδα, Ιταλία, Ισπανία κ.λπ.) (Davis et al., 2015).

Η μεσογειακή διατροφή αποτελεί τα τελευταία χρόνια επίκεντρο ερευνητικού ενδιαφέροντος, λόγω των ευεργετικών της επιδράσεων στην ανθρώπινη υγεία. Πιο αναλυτικά τα άτομα που ακολουθούν μια τέτοιου τύπου διατροφή εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, τα οποία με βάση νεότερα επιστημονικά στοιχεία φαίνεται ότι προάγουν τη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου. Οι συγκεκριμένοι μεταβολίτες (όπως το οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ) που παράγονται όταν οι φυτικές ίνες των διαιτητικών φυτικών τροφών ζυμώνονται από τα εντερικά βακτήρια εξασφαλίζουν την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου, διαθέτοντας ευεργετικές (αντικαρκινικές, αντιφλεγμονώδεις) ιδιότητες, αλλά και οφέλη για την υγεία του ανθρώπου όπως τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου, του σακχαρώδη διαβήτη των καρδιαγγειακών νόσων και άλλων συστηματικών παθήσεων (Del Chierico et al., 2014).

Ακόμη οι ερευνητές διαπιστώνουν ότι υπάρχουν διακριτά πρότυπα μικροβιακής δραστηριότητας, ανάλογα με τα ακολουθούμενα διατροφικά πρότυπα των ατόμων. Αρχικά παρατηρείται ότι εν αντιθέσει με τα άτομα που ακολουθούσαν μια διατροφή πλούσια σε ζωικά λίπη και εμφανίζουν υψηλά επίπεδα *Firmicutes*, τα άτομα των οποίων η διατροφή τους είναι βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα (ιδίως οι αυστηρά ή οι μερικούς χορτοφάγοι) παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις *Bacteroidetes* στο έντερο τους.



Σε αυτές τις κατηγορίες οργανισμών διαφορετικά μικροβιακά είδη είναι πιο ικανά ώστε να διασπάσουν σύνθετους υδατάνθρακες, με σκοπό τη σημαντική παραγωγή των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Στην προκειμένη περίπτωση η υψηλότερη παραγωγή τέτοιου τύπου οξέων σημειώθηκε στα άτομα που ακολουθούν μεσογειακού τύπου διατροφή και στα άτομα με διατροφή βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα (δηλαδή στους χορτοφάγους και στους αυστηρά φυτοφάγους), υποδεικνύοντας ότι περισσότερο ρόλο δεν αποτελεί τόσο ο τύπος της διατροφής που θα ακολουθηθεί, όσο η υιοθέτηση κάποιων συγκεκριμένων διατροφικών χαρακτηριστικών (όπως για παράδειγμα η υψηλή κατανάλωση φρούτων-λαχανικών, οσπρίων και γενικά τροφίμων πλούσιων σε φυτικές ίνες ή η χαμηλή κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών κ.α.). Βέβαια αυτό δεν αναιρεί το γεγονός ότι ένα άτομο που καταναλώνει κρέας δεν επωφελείται από τις επιπτώσεις των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Ωστόσο άτομα των οποίων η διατροφή τους είναι βασισμένη σε ζωικά λίπη παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα οξειδίου τριμεθυλαμίνης (που προκύπτει από τη βιομετατροπή στο ήπαρ της τριμεθυλαμίνης, η οποία περιέχεται στα ζωικής προέλευσης τρόφιμα) (Del Chierico et al., 2014).

Μια άλλη μελέτη παρόμοιας ερευνητικής κατεύθυνσεως από τους De Filippis et al. (2016), συγκρίνει άτομα με τη συνηθισμένη παμφάγα διατροφή, σε σχέση με άτομα που ακολουθούν μερικώς και αυστηρά χορτοφαγική διατροφή, διερευνώντας το πιθανό ευεργετικό προφίλ της μεσογειακού τύπου διατροφής. Η διαπίστωση που προκύπτει είναι πως η συντριπτική πλειοψηφία των αυστηρά χορτοφάγων και μερικώς χορτοφάγων υιοθετεί περισσότερο το μεσογειακό διατροφικό μοντέλο, ενώ το αντίστοιχο διατροφικό πρότυπο καταναλώνεται μόνο από το 30 % των παμφάγων. Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα είναι ο εντοπισμός σημαντικής συσχέτισης του υψηλού βαθμού προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή με την αύξηση των επιπέδων των βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων, των βακτηρίων του γένους *Prevotella* και των μικροοργανισμών του φύλου *Firmicutes* που μεταβολίζουν τους φυτικούς πολυσακχαρίτες. Παράλληλα, η υψηλού βαθμού υιοθέτηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής συνδέεται με μειωμένες συγκεντρώσεις ουρικού οξειδίου της τριμεθυλαμίνης που συσχετίζεται με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών χρόνιων νοσημάτων.

Το γενικό σύνολο της ερευνητικής κοινότητας τείνει λοιπόν προς την κατεύθυνση πως ένας συνδυασμός φυτικών ινών και τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε φαινολικές ενώσεις όπως το ελαιόλαδο, τα λαχανικά, τα φρούτα, το κόκκινο κρασί

που συγκαταλέγονται στις διατροφικές συνήθειες του μεσογειακού προτύπου διατροφής επιφέρουν θετικές αλλαγές στους βακτηριακούς πληθυσμούς του εντέρου, και συσχετίζονται με μια πλούσια αφθονία και βιοποικιλότητα της εντερικής μικροχλωρίδας (Hago et al., 2016). Συμπερασματικά, προκύπτει ότι το να είναι κανείς αυστηρά χορτοφάγος τον περισσότερο καιρό, χορτοφάγος μερικές φορές και να καταναλώνει περιστασιακά κρέας και προϊόντα του (δηλαδή να ακολουθεί μια μεσογειακού τύπου Διατροφή) αποτελεί το πιο ευεργετικό προφίλ για τη διαμόρφωση ενός ισορροπημένου εντερικού μικροβιώματος με θετικό αντίκτυπο στην υγεία του (Del Chierico et al., 2014; Nagpal et al., 2019).

#### **8.4. ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ**

Όσον αφορά τη διασύνδεση της διατροφής με το εντερικό μικροβίωμα και την πιθανότητα εμφάνισης χρόνιων ασθενειών, μια έρευνα που διεξήχθη από τους Marlow et al. (2013), αποδεικνύει την ικανότητα μιας μεσογειακά εμπνευσμένης αντιφλεγμονώδους διαίτας, να ελαττώνει σε σημαντικό βαθμό τη φλεγμονή σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και ειδικότερα σε ασθενείς με νόσο του Crohn, επιφέροντας σημαντικές αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και συμβάλλοντας στην επαναφορά της εντερική μικροχλωρίδας σε φυσιολογική κατάσταση. Ως εκ τούτου ένα ισορροπημένο διατροφικό μοντέλο όπως είναι το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής μπορεί να καταστεί ιδανικό για την υγεία του ανθρώπου, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών χρόνιων ασθενειών μέσω της ενίσχυσης της μικροβιακής ποικιλομορφίας και των θετικών αλλαγών σε συγκεκριμένα μικροβιακά είδη της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας.

**Πίνακας 6.** Θετική διασύνδεση διατροφικών στοιχείων μιας ισορροπημένης διατροφής με το εντερικό μικροβίωμα και κατά συνέπεια τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας (Nagpal et al., 2019)

| Βασικά χαρακτηριστικά μιας ισορροπημένης διατροφής   | Σύνθεση Εντερικού Μικροβιώματος  |   | Λειτουργία Εντερικού Μικροβιώματος   |  | Υγεία Ξενιστή  |   |
|--|--|---|--|--|--|---|
|  | Αύξηση   | Μείωση  | Αύξηση   | Μείωση   | Αύξηση   | Μείωση  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Υψηλή κατανάλωση μη ή ελαφρώς επεξεργασμένων τροφίμων (φρούτων-λαχανικών, αποξηραμένων φρούτων κ.ο.κ) και τροφίμων πλούσιων σε μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα λίπη (ελαιολάδου, ψαριού κ.ο.κ.)</li> <li>▪ Χαμηλή κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, πλούσιων σε κορεσμένα λίπη και ζωικές πρωτεΐνες (κόκκινου κρέατος, κ.ο.κ.)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ποικιλομορφία</li> <li>- Αφθονία</li> <li>- <i>Bacteroidetes</i></li> <li>- <i>Lactobacilli</i></li> <li>- <i>Bifidobacteria</i></li> <li>- <i>Roseburia</i></li> <li>- <i>Eubacteria</i></li> <li>- <i>Faecalibacterium</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Firmicutes</i> (<i>Lachnospiraceae</i>)</li> <li>- <i>Proteobacteria</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ωφέλιμοι μεταβολίτες</li> <li>- Ομοιόσταση</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Δυσβίωση</li> <li>- Τοξίνες</li> <li>- Διάρροιες</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Λειτουργία Ανοσοποιητικού συστήματος</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Παχυσαρκία</li> <li>- Φλεγμονές</li> <li>- Διαβήτης</li> <li>- Καρδιαγγειακά</li> <li>- Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου</li> <li>- Καρκίνος Παχέος Εντέρου</li> <li>- Νευροεκφυλιστικές διαταραχές</li> </ul> |

Επιπλέον οι Singh et al. (2017), διερεύνησαν το αντίκτυπο της διατροφής στην εντερική μικροχλωρίδα και κατά συνέπεια στην πιθανότητα εμφάνισης ασθενειών (ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, καρδιαγγειακών, παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη, κ.α.). Πιο συγκεκριμένα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα τρόφιμα που περιέχονται στην τυπική μεσογειακή διατροφή οδήγησαν σε αύξηση των *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Roseburia*, *Eubacteria*, *Bacteroidetes*, *Prevotella*, έχοντας κατά συνέπεια ευεργετική επίδραση έναντι των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου (λόγω αύξησης των μικροοργανισμών του φύλου *Bacteroidetes* και των μικροοργανισμών του φύλου *Firmicutes* που διεγείρουν την παραγωγή των ωφέλιμων για το μικροβίωμα μεταβολιτών, αλλά και μείωσης των ανεπιθύμητων μικροβιακών πληθυσμών του φύλου *Proteobacteria*, καταστέλλοντας τις εντερικές φλεγμονές), της παχυσαρκίας (λόγω μειωμένης ικανότητας ενεργειακής συγκομιδής και αποθήκευσης του εντέρου που ήταν συνδεδεμένη με τη μείωση της αναλογίας *Firmicutes*/*Bacteroidetes*), του σακχαρώδη διαβήτη (λόγω αύξησης της αναλογίας των παραγόντων βουτυρικού οξέος που διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης) και των καρδιαγγειακών νόσων όπως της αθηρωμάτωσης (λόγω μειωμένων συγκεντρώσεων οξειδίου τριμεθυλαμίνης που συσχετίζεται με την αναστολή του ενζύμου λυάσης της φωσφατιδιλοχολίνης και των μειωμένων επιπέδων των ενδοτοξινών).

Ωστόσο, η ίδια επίσης μελέτη δείχνει ότι τα αντίθετα αποτελέσματα επέρχονται στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και κατά συνέπεια στην υγεία του ξενιστή, τα οποία επάγονται από την υιοθέτηση των διατροφικών συνηθειών που συμπίπτουν με τη δυτικού τύπου διατροφή. Πιο αναλυτικά το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο οδηγεί σε μείωση των *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Roseburia*, *Eubacteria*, *Bacteroidetes*, *Prevotella* και αύξηση των *Bacteroides*, *Bilophila*, *Ruminococcus* που συνεπάγονται τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου (λόγω αύξησης των ανεπιθύμητων μικροβιακών πληθυσμών του φύλου *Proteobacteria* και μείωσης των μικροοργανισμών του φύλου *Firmicutes* που παράγουν τα ωφέλιμα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, προκαλώντας χρόνια φλεγμονή στο βλεννογόνο), της παχυσαρκίας (λόγω της αυξημένης ικανότητας ενεργειακής συγκομιδής και αποθήκευσης του εντέρου που ήταν συνδεδεμένη με την αύξηση της αναλογίας *Firmicutes* / *Bacteroidetes*), του σακχαρώδη διαβήτη (λόγω μείωσης των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου που συσχετίζεται με αναστολή έκκρισης της ινσουλίνης) και των καρδιαγγειακών νόσων όπως

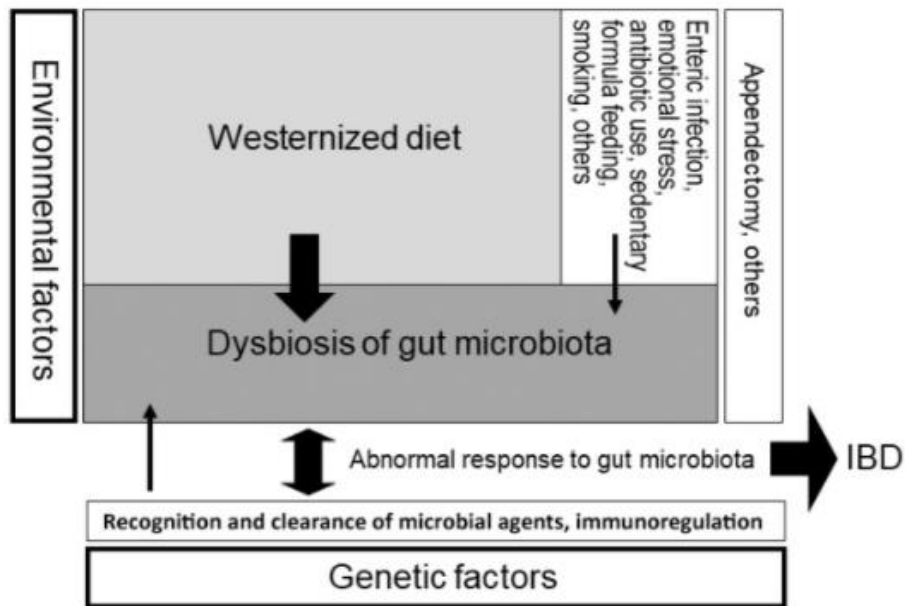
της αθηρωμάτωσης (λόγω αυξημένων συγκεντρώσεων οξειδίου τριμεθυλαμίνης που συσχετίζεται με την ενεργοποίηση του ενζύμου λυάσης της φωσφατιδιλοχολίνης και των αυξημένων επιπέδων των ενδοτοξινών) (Singh et al., 2017).

Επιπλέον, με βάση μια μελέτη των Pendyala et al. (2012), αποτυπώνονται δεδομένα που αντιμετωπίζουν οκτώ υγιή άτομα που ακολουθούν μια μηνιαία δυτικού τύπου δίαιτα (πλούσια σε λιπαρά), στα οποία σημειώνεται αύξηση κατά 71 % των επιπέδων της δραστηριότητας της ενδοτοξίνης στο πλάσμα, εν αντιθέσει με μια μέτρια και ισορροπημένη δίαιτα που δείχνει να μειώνει κατά 31 % τα επίπεδά της. Επίσης υποστηρίζεται ότι η Δυτικού τύπου Διατροφή λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς της σε λιπαρά ευνοεί την ενδοτοξαίμια, επάγοντας μεταβολές στη λειτουργία του γαστρεντερικού φραγμού ή στη σύνθεση του μικροβιώματος που με τη σειρά τους οδηγούν σε χρόνια συστηματική φλεγμονή στο έντερο, το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ασθενειών.

Γενικώς από ένα αξιολογικό σύνολο ερευνητικών δεδομένων υποδεικνύεται ότι το δυτικό διατροφικό πρότυπο συνδυαστικά με τη γενετική προδιάθεση του ξενιστή ενεργοποιεί μια παθολογική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος (δηλαδή μια ανεπάρκεια ανοσιακής απόκρισης) η οποία είναι άρρηκτα σχετιζόμενη με την εντερική δυσβίωση (δηλαδή μειωμένη μικροβιακή ποικιλότητα) που συνιστά ένα τροποποιημένου (ή αλλοιωμένου) τύπου εντερικό περιβάλλον (με μειωμένα επίπεδα των ωφέλιμων λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου), αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (IBD: Inflammatory bowel diseases) και άλλων σοβαρών χρόνιων ασθενειών. Τα προαναφερθέντα στοιχεία αναφορικά με τη διασύνδεση περιβαλλοντικών παραγόντων, ιδίως της Δυτικού τύπου διατροφής με τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και κατά συνέπεια την υγεία του ξενιστή αποτυπώνονται με περιεκτικό τρόπο στην **Εικόνα 15** (Chiba et al., 2019).

Συμπερασματικά οι χρόνιες ασθένειες και συγκεκριμένα τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου (IBD: Inflammatory Bowel Diseases), παρατηρούνται συνήθως σε άτομα με γενετική προδιάθεση, ενεργοποιούμενα από ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, με κυριότερο εξ αυτών τη Δυτικού τύπου διατροφή, καθώς σύμφωνα με την **Εικόνα 15** η δυσβίωση που είναι σχετιζόμενη όπως επισημάνθηκε προηγουμένως με τη μη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και επαγόμενη από την υιοθέτηση των ανωτέρω διατροφικών συνηθειών

αναφέρεται ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης διαφόρων παθολογικών καταστάσεων του ξενιστή (Chiba et al., 2019).



**Εικόνα 15.** Η παθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

Πηγή: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624192/>

Εν κατακλείδι, από τα μέχρι τώρα επιστημονικά στοιχεία παρατηρείται μια σημαντική συσχέτιση των στοιχείων της διατροφής με το εντερικό μικροβίωμα και την πιθανότητα εμφάνισης ασθενειών (όπως των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου κ.α.), η οποία ωστόσο είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη. Για αυτό το λόγο απαιτείται περαιτέρω ερευνητική διερεύνηση στο μέλλον με σκοπό τον ενδελεχή προσδιορισμό της συγκεκριμένης συσχέτισης (Albenberg et al., 2012).

#### 8.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ «ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ» ΕΝΤΟΣ ΤΩΝ ΠΛΑΙΣΙΩΝ ΜΙΑΣ ΙΣΟΡΡΟΠΗΜΕΝΗΣ/ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΕΝΟΣ ΥΓΙΟΥΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Η καθημερινή διατροφή του ανθρώπου στα πλαίσια της Μεσογειακής διατροφής έχει αντίκτυπο στην υγεία του και απαιτεί την ύπαρξη τροφίμων με επιπρόσθετα αποτελέσματα από την απλή παροχή ενέργειας, μετάλλων-ιχνοστοιχείων και βιταμινών, τα λεγόμενα λειτουργικά τρόφιμα. Ο όρος αυτός επινοήθηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία τη δεκαετία του 80 για τρόφιμα τα οποία ήταν εμπλουτισμένα με συγκεκριμένα

συστατικά, οπότε εμφάνιζαν και ευεργετικές φυσιολογικές επιδράσεις. Αναλυτικότερα, η σύλληψη της ιδέας για την προώθηση των λειτουργικών τροφίμων ανήκει σε Ιάπωνες επιστήμονες το 1984 που διερεύνησαν τη σύνδεση μεταξύ διατροφής, γευστικής ικανοποίησης, ενεργοποίησης φυσιολογικών συστημάτων (όπως ανοσοποιητικό) και εμπλουτισμό τροφίμων. Κατόπιν η έρευνα για το σχεδιασμό τέτοιων προϊόντων πέρασε στην Ευρώπη και στην Αμερική, όπου οι επιστήμονες και στις δύο ηπείρους αναγνώρισαν ότι πέραν από τη μείωση του κόστους φροντίδας του πληθυσμού, θα μπορούσε να υπάρξει και ανάλογη εμπορική ανταπόκριση. Χαρακτηριστικό αυτών των τροφίμων είναι οι διάφοροι ορισμοί που υπάρχουν, χωρίς ωστόσο πάντα να υπάρχει συμφωνία μεταξύ τους (Κουτελιδάκης, 2015). Όσον αφορά έναν πιο «επίσημο» ορισμό των λειτουργικών τροφίμων σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ένωση είναι ότι: *«Ένα τρόφιμο μπορεί να αποκαλείται λειτουργικό, εάν μαζί με τη βασική θρεπτική του δράση έχει ευεργετική δράση σε μια ή περισσότερες φυσιολογικές λειτουργίες, ώστε να βελτιώνει τη γενική κατάσταση υγείας ή/ και να μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης κάποιας ασθένειας. Η μορφή του τροφίμου και η προσλαμβανόμενη ποσότητα που απαιτείται θα πρέπει να είναι η αναμενόμενη για διαφορετικούς σκοπούς, οπότε δεν μπορεί να διατίθεται με τη μορφή χαπιού ή κάψουλας»* (Κανονισμός 1924 / 2006). Με απλά λόγια, πρόκειται για τρόφιμα που καλύπτουν τις ανάγκες του οργανισμού σε θρεπτικά συστατικά και ταυτόχρονα έχουν ευεργετική για τον οργανισμό επίδραση, όταν καταναλώνονται σε λογικές ποσότητες και πάντα σύμφωνα με τις αρχές της σωστής διατροφής (Κουτελιδάκης, 2015).

Λαμβάνοντας υπόψη τις έρευνες που αναφέρθηκαν σχετικά με τη θετική διασύνδεση στοιχείων μιας ισορροπημένης διατροφής με το γαστρεντερικό μικροβίωμα, μέσω της μεταβολομικής αποκαλύπτεται επιπλέον η θετική διασύνδεση τροφίμων πλούσιων σε λειτουργικά συστατικά (όπως προβιοτικά, πρεβιοτικά κ.α.) με τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου και κατά συνέπεια στην υγεία του ξενιστή (Lappara et al., 2010).

Με αφορμή το ανωτέρω επιστημονικό υπόβαθρο, σύμφωνα με μια μελέτη των Farag et al. (2020), εκχυλίσματα παρασκευασμένα από επτά κύρια λειτουργικά τρόφιμα όπως πράσινο τσάι, μαύρο τσάι, *Opuntia ficus-indica* (φραγκόσυκο κάκτος αχλάδι), μαύρος καφές, πράσινος καφές, ρόδι και σουμάκ χορηγήθηκαν σε μια καλλιέργεια βακτηριακής κοινοπραξίας που περιλαμβάνει 8 μικρόβια, όπου μοιάζουν σε μεγάλο

βαθμό οι ευρισκόμενες στο ανθρώπινο έντερο μεταβολικές δραστηριότητες. Η συλλογή των δειγμάτων έγινε μισή ώρα – έως 24 ώρες ύστερα από την προσθήκη εκχυλίσματος λειτουργικής τροφής και παράλληλα από τυφλή καλλιέργεια, χρησιμοποιώντας την τεχνική της αέριας χρωματογραφίας σε συνδυασμό με την ανίχνευση με φασματοφωτομετρία μάζας με σκοπό να αναλυθεί η σύνθεση των μεταβολιτών. Ταυτοποιήθηκαν συνολικά 131 μεταβολίτες οι οποίοι ανήκουν σε οργανικά οξέα, αλκοόλες, αμινοξέα, αζωτούχες ενώσεις, νουκλεϊκά οξέα, φαινολικά, στεροειδή και σάκχαρα με τα αμινοξέα ως προς την πιο άφθονη κατηγορία στις καλλιέργειες. Δεδομένου της πολυπλοκότητας του συνόλου των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν πολυπαραγοντικές αναλύσεις για την ταξινόμηση των δειγμάτων και τη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίον τα λειτουργικά τρόφιμα επηρεάζουν τις μεταβολικές διεργασίες των μικροβίων του εντέρου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρείχαν μια πρώτη εικόνα σχετικά με το πώς τα λειτουργικά τρόφιμα μεταβάλλουν το μεταβολισμό του εντέρου είτε μέσω της επαγωγής είτε μέσω της αναστολής ορισμένων μεταβολικών οδών. Η παραγωγή του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA (γ-αμινο-βουτυρικού οξέος) που είναι υψηλής οξύτητας επάγεται από τους μεταβολίτες λειτουργικών τροφίμων όπως οι πολυφαινόλες. Παρομοίως οι μεταβολίτες των λειτουργικών τροφίμων δηλαδή τα αλκαλοειδή πουρίνης δρούσαν ως άμεσο υπόστρωμα στο μεταβολισμό των μικροβίων. Η μεταβολική δραστηριότητα που προκαλείται από τη μικροβιοκοινότητα του εντέρου μπορεί να συμβάλει στην πέψη διαφόρων διαιτητικών ενώσεων, στο μετασχηματισμό ξενοβιοτικών όπως σε λειτουργικές τροφές και στην παροχή μικροθρεπτικών συστατικών επιδρώντας επομένως στις πιθανές επιπτώσεις στην υγεία τους. Τα συστατικά των λειτουργικών τροφίμων μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ανάπτυξη και τη μεταβολική δραστηριότητα των μικροβίων του εντέρου όπως επίσης τη σύνθεση και τις πιθανές λειτουργίες του.

Επιπλέον χαρακτηριστικά παραδείγματα που υποδηλώνουν την επίδραση των συστατικών των λειτουργικών τροφίμων στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα είναι ότι τα φαινολικά του τσαγιού εμφανίζουν ανασταλτική επίδραση σε ορισμένα είδη μικροβίων όπως *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Escherichia coli* και *Salmonella typhimurium*, με καφεϊκό οξύ δείχνοντας την υψηλότερη ανασταλτική δράση (Farag et al., 2020; Lee et al., 2006), καθώς επίσης και ότι βιοδραστικές ουσίες από προϊόντα επεξεργασίας του ελαιολάδου (συγκεκριμένα πολυφαινόλες) με φορέα – τρόφιμο το



γιαούρτι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις των μικροοργανισμών του φύλου Firmicutes, του γένους *Bifidobacterium*, της ομάδας των λακτοβακίλλων καθώς και της ομάδας *Clostridium perfringens* σε ένα δείγμα υγιών εθελοντών μιας σχετικά πρόσφατης έρευνας (Ζαφειροπούλου, 2016).

Συνεπώς η επιστημονική κοινότητα υποδεικνύει ότι η αλληλεπίδραση των λειτουργικών τροφίμων με το εντερικό μικροβίωμα έγκειται στο ότι τα συστατικά των λειτουργικών τροφίμων (πολυφαινόλες, οργανικά οξέα κ.ο.κ.) είτε τροποποιούν τον εντερικό μικροβιόκοσμο (τροποποίηση έκτασης, οι υπάρχουσες μεταβολικές οδοί ενεργοποιούνται εντός των μικροβίων) είτε μπορούν να χρησιμεύσουν ως υποστρώματα στο μεταβολισμό των μικροβίων όπως στην περίπτωση των αλκαλοειδών πουρίνης (καφεΐνη) που δρουν ως πρόδρομοι της πουρίνης με απομεθυλίωση των μικροβίων (Farag et al., 2020; Lappara et al., 2010; Lee et al., 2006).

#### 8.5.1. Επίδραση των προβιοτικών και πρεβιοτικών στο μικροβίωμα του εντέρου

Η ορθή λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος είναι άρρηκτα σχετιζόμενη με την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας και τη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας. Η πληθώρα των μικροοργανισμών που διαβιούν στο γαστρεντερικό σωλήνα δύναται να επηρεάσουν είτε θετικά είτε και αρνητικά τη σωστή λειτουργία του πεπτικού συστήματος, καθώς και άλλων συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού. Τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά όταν λαμβάνονται είτε μεμονωμένα είτε συλλογικά δύναται να έχουν ευεργετική επίδραση με σκοπό την αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας στο εντερικό μικροβίωμα ανθρώπων (ιδιαίτερα των ηλικιωμένων), αμβλύνοντας τις επιβλαβείς συνέπειες, προερχόμενες είτε από κακή διατροφή είτε χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων (Voreades et al., 2014).

Τα προβιοτικά είναι βακτηριακά είδη ιδιαίτερα ωφέλιμα για την ανθρώπινη υγεία (συμπεριλαμβανομένου κυρίως του γαστρεντερικού συστήματος), όταν λαμβάνονται βιώσιμα σε επαρκείς ποσότητες από τα άτομα, ενώ τα πρεβιοτικά είναι μη εύπεπτα (άπεπτα) συστατικά τροφίμων όπως ινουλίνη ή διάφοροι ολιγοσακχαρίτες που αποδεδειγμένα διεγείρουν τη δράση των ευεργετικών βακτηριακών πληθυσμών στο παχύ έντερο. Τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε προβιοτικά (όπως γιαούρτι, κεφίρ, κ.α.) περιέχουν δύο εξαιρετικά σημαντικά για τη λειτουργία του εντέρου είδη μικροοργανισμών, που είναι το *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. Τα εν λόγω μικροβιακά

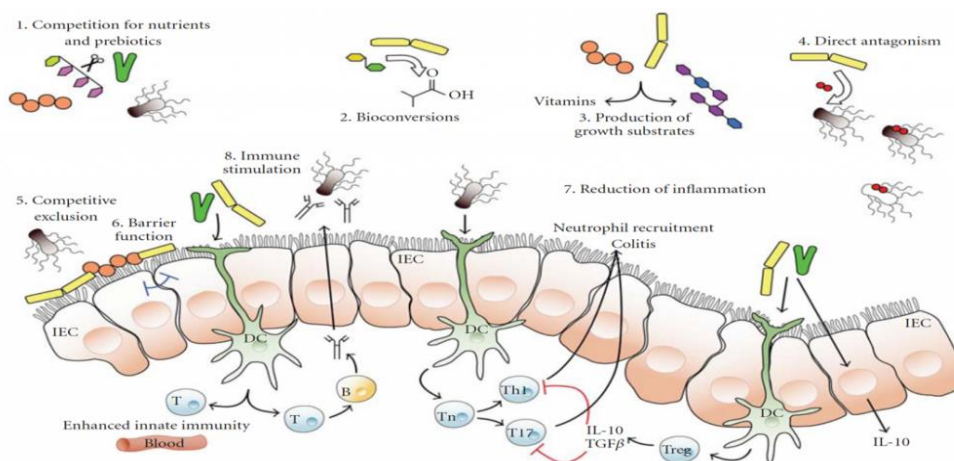
είδη εντοπίζονται σε μικρές ποσότητες στο εντερικό μικροβίωμα των ηλικιωμένων ατόμων, καθώς επιδεινώνεται η υγεία τους. Μάλιστα σύμφωνα με ερευνητικά στοιχεία παρατηρείται ότι η κατανάλωση των προβιοτικών που περιλαμβάνει τα συγκεκριμένα στελέχη μικροοργανισμών δύναται να οδηγήσει σε αξιοσημείωτη αύξησή τους, σε συνδυασμό με τη μείωση των παθογόνων μικροοργανισμών στο έντερο (Voreades et al., 2014). Οι βασικοί και μέχρι στιγμής μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών περιλαμβάνουν τα κάτωθι:

1. Ανταγωνισμό για διαιτητικά συστατικά ως υποστρώματα ανάπτυξης
2. Βιομετατροπή σακχάρων σε προϊόντα ζύμωσης με ανασταλτικές ιδιότητες
3. Παραγωγή υποστρωμάτων ανάπτυξης
4. Άμεσο ανταγωνισμό από βακτηριοσίνες
5. Θωράκιση των επιθηλιακών κυττάρων
6. Ενίσχυση της ομαλής λειτουργίας του επιθηλιακού φραγμού
7. Μείωση φλεγμονής
8. Διέγερση της έμφυτης ανοσοαπόκρισης (Custom probiotics Inc, n.d.)

Από μια πρόσφατη in vitro μελέτη φαίνεται ότι το εντερικό μικροβίωμα των ανθρώπων (ιδίως των ηλικιωμένων) μπορεί να ρυθμιστεί κατάλληλα με τη λήψη κατάλληλων προβιοτικών. Μάλιστα τα είδη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* τα οποία μαζί με δύο πρεβιοτικά προστέθηκαν στην καλλιέργεια κοπράνων ηλικιωμένων συμμετεχόντων, αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα του *Bifidobacterium*, μειώνοντας ταυτόχρονα τον αριθμό του *Bacteroides*. Και οι δύο λοιπόν (προβιοτικοί και πρεβιοτικοί συνδυασμοί) λειτουργούν συνεργιστικά, αυξάνοντας τον αριθμό των *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* στην περιοχή που αντιπροσωπεύει το περιφερειακό κόλον, με αποτέλεσμα την προαγωγή ενός πιο υγιούς παχέος εντέρου (Voreades et al., 2014).

Από τη άλλη τα πρεβιοτικά περιέχονται σε τρόφιμα πλούσια σε φυτικές ίνες (όπως τα προϊόντα ολικής άλεσης) και είναι τα θρεπτικά υποστρώματα όπως η ολιγοφρουκτόζη και η ινουλίνη τα οποία ευνοούν τη δράση των ωφέλιμων μικροοργανισμών του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, τα πρεβιοτικά μπορούν να υποστηρίξουν τα είδη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* (τα οποία παρέχονται μέσω των προβιοτικών), παρέχοντας μια ζυμώσιμη πηγή τροφής για τα εν λόγω βακτήρια με σκοπό

την άνθισή τους καθώς επίσης και την εκδήλωση των μηχανισμών δράσης τους (Voreades et al., 2014).



**Εικόνα 16.** Οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών στην εντερική μικροχλωρίδα.

Πηγή: <https://www.customprobiotics.com/mechanisms-of-action>

Πιο αναλυτικά όσον αφορά τις δράσεις των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται ότι:

- Τα προβιοτικά τροποποιούν την εντερική χλωρίδα ή τη δραστηριότητά της. Συγκεκριμένα, αυτό μπορεί να συμβεί με παραγωγή αντιμικροβιακών παραγόντων που αναστέλλουν την ανάπτυξη των μικροβίων στο έντερο και ενίσχυση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, με αποτέλεσμα μειωμένη μικροβιακή διαμετάθεση και τροποποίηση των μηχανισμών ανοσίας. Επίσης εκτεταμένη γονιδιακή ανάλυση έχει αναδείξει τα γονίδια που επιτρέπουν σε προβιοτικά στελέχη (*Lactobacillus* ή *Bifidobacterium*) να προσαρμόζονται στο εντερικό περιβάλλον, να προσκολλώνται στο βλεννογόνο και να αλληλεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Τα πρεβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να βελτιώσουν την ανάπτυξη ειδικών ειδών με προβιοτικά χαρακτηριστικά, προάγοντας τη σύνθεση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος και αποκαθιστώντας την υγεία του ανθρώπου. Στην πραγματικότητα, τα προϊόντα ζύμωσης των πρεβιοτικών έχουν κύριες ευεργετικές επιδράσεις για την ανθρώπινη υγεία που περιλαμβάνουν τις αντιφλεγμονώδεις και αντι-αποπτωτικές τους δραστηριότητες και την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου και της κολίτιδας. Συγκεκριμένα τα είδη *Bifidobacterium* παράγουν με ζύμωση των

πρεβιοτικών λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (όπως για παράδειγμα βουτυρικό, που είναι ζωτικής σημασίας για την ομαλή λειτουργία και ακεραιότητα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου) και συμμετέχουν στη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος (Alou et al., 2016).

Η κατανάλωση τόσο των προβιοτικών όσο και των πρεβιοτικών τα οποία αναφέρθηκαν προηγουμένως ότι επηρεάζουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, έχει σημαντική επίδραση στην υγεία του ξενιστή. Όσον αφορά τη δράση των προβιοτικών στις φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες των ερευνητών Cocconier et al. (1998) και των Hart et al. (2003), υποδεικνύουν την αποτελεσματική λειτουργία των προβιοτικών για την καταπολέμηση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn. Επιπρόσθετα, οι Jonkers et al. (2003), καθώς και ο Mark (2011), επισημαίνουν ότι κάποια στελέχη προβιοτικών έχουν ευεργετική επίδραση σε φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (όπως στην ελκώδη κολίτιδα). Πιο συγκεκριμένα οι Voreades et al. (2014) ισχυρίζονται ότι η κατανάλωση των προβιοτικών οδηγεί σε σημαντική αύξηση των επιθυμητών μικροβίων που διαβιούν στο έντερο, τα οποία θα κυριαρχήσουν στην εντερική μικροχλωρίδα με αποτέλεσμα αφενός να παρατηρηθεί ταυτόχρονη μείωση των ανεπιθύμητων μικροοργανισμών και αφετέρου αύξηση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου τα οποία συντελούν στην εξασφάλιση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου και στην αναστολή φλεγμονωδών αποκρίσεων (μείωση τυχόν εντερικών φλεγμονών), στοιχεία τα οποία συνεπάγονται μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου και άλλων ασθενειών.

Τα πρεβιοτικά φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση σε διάφορες χρόνιες ασθένειες, όπως στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου και ιδίως στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας (Brownawell et al., 2012). Η χορήγηση των συγκεκριμένων φυτικών ινών σε άτομα που πάσχουν από ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είναι χρήσιμη δεδομένου ότι αυξάνει την παραγωγή ωφέλιμων για το μικροβίωμα μεταβολιτών που με τη σειρά τους προάγουν την καλή λειτουργία του εντέρου, μειώνοντας είτε τον κίνδυνο εμφάνισης των συγκεκριμένων νόσων είτε συμβάλλοντας στην ύφεση των συμπτωμάτων τους όπως της διάρροιας, του έντονου κοιλιακού άλγους και του αισθήματος δυσφορίας, τα οποία οφείλονται στη χρόνια φλεγμονή που υπάρχει στον εντερικό βλεννογόνο.

Πιο αναλυτικά οι συγκεκριμένοι ευεργετικοί μεταβολίτες οι οποίοι παράγονται είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου και προέρχονται μέσω της διάσπασης των υδατανθράκων από τα αναερόβια βακτήρια του παχέος εντέρου, μια σημαντική λειτουργία γνωστή ως ζύμωση του παχέος εντέρου (Cabre et al., 2012; Shah, 2007). Συγκεκριμένα ένα τέτοιου τύπου λιπαρό οξύ που παράγεται μέσω της ανωτέρω διαδικασίας είναι το βουτυρικό οξύ που ενεργοποιεί τον υποδοχέα GRP109A, ο οποίος με τη σειρά του αποτελεί καίριο παράγοντα για τον περιορισμό της φλεγμονής στο έντερο και την αναστολή της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και της αποκοκκίωσής τους. Οι ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του βουτυρικού οξέος καθώς και η συμμετοχή του σε ανοσορρυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις διαδικασίες έχουν σαν αποτέλεσμα την επούλωση των βλεννογονικών αλλοιώσεων, τη διέγερση στην παραγωγή βλέννας και την καλύτερη απορρόφηση νερού και ηλεκτρολυτών, τα οποία είναι υψίστης σημασίας για τη στιλπνότητα και προστασία-ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου, δρώντας προστατευτικά έναντι των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου (Venegas et al., 2019).

Συνοψίζοντας η κατανάλωση πρεβιοτικών και γενικότερα φυτικών ινών είναι σημαντική μέσα στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής (όπως της Μεσογειακής), διότι τα συγκεκριμένα λειτουργικά συστατικά αποτελούν το απαιτούμενο θρεπτικό υπόστρωμα το οποίο διασπώμενο από τα μικροβιακά είδη που διαβιούν στο παχύ έντερο οδηγεί σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις των ωφέλιμων για το μικροβίωμα μεταβολιτών, με αποτέλεσμα τη μείωση των φλεγμονωδών κυτταροκίνων και την αποτροπή της εμφάνισης χρόνιων φλεγμονών, λειτουργώντας προστατευτικά για την υγεία του ξενιστή και μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών χρόνιων ασθενειών (Mentella et al., 2020; Reddavid et al., 2018).

8.5.2. Επίδραση της Μαστίχας Χίου στο εντερικό μικροβίωμα και στην υγεία του ξενιστή  
Η Μαστίχα Χίου είναι ένα δημοφιλές τρόφιμο με λειτουργική αξία στη σύγχρονη εποχή, ιδίως σε Μεσογειακές χώρες όπως η Ελλάδα όπου και παράγεται (Fukazawa et al., 2018). Αποτελεί ένα από τα φυτικά προϊόντα για τα οποία εκδηλώνεται μεγάλο ενδιαφέρον σήμερα, λόγω των περιεχόμενων σε αυτό πολύτιμων συστατικών (τερπενικά οξέα, φυτοστερόλες, πολυφαινολικά μόρια και λοιπά δραστικά συστατικά) καθώς και των ευεργετικών του ιδιοτήτων (αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιβακτηριακών)

που έχουν άμεσο αντίκτυπο στην ανθρώπινη υγεία. Δεδομένου της αντιβακτηριακής δράσης της Μαστίχας ερευνάται ο ρόλος της σε ποικίλες διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, όπου σύμφωνα με ορισμένα επιστημονικά στοιχεία αναδεικνύεται η ικανότητά της να αποτρέπει την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων κατά τη φλεγμονή καθώς και να καταστείλει το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ένα μικροοργανισμό υπεύθυνο για τα γαστρικά έλκη, τα έλκη του δωδεκαδακτύλου και τη γαστρίτιδα (Μάνθου 2017; Dimas et al., 2012; Paraschos et al., 2007; Triantaphyllou et al., 2007).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα τελευταία χρόνια εξετάζεται ολοένα και περισσότερο η δράση της Μαστίχας σε ποικίλες γαστρεντερικές διαταραχές, έγινε μια προσπάθεια διερεύνησης της δράσης της στο γαστρεντερικό μικροβίωμα καθώς και σε παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος. Συγκεκριμένα ύστερα από επιστημονικά στοιχεία βρέθηκε ότι η κατανάλωση της Μαστίχας στα πλαίσια της καθημερινής διατροφής μπορεί να επιφέρει μια μερική βελτίωση της ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιώματος και αλλαγές στην αφθονία συγκεκριμένων μικροβιακών ειδών (Kannt et al., 2019).

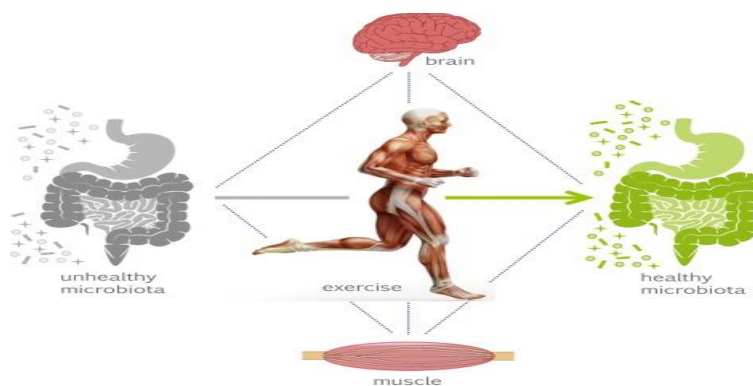
Επιπρόσθετα από τις γαστρεντερικές παθήσεις ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για την επίδραση της μαστίχας αποτυπώνεται για τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (Cabre et al., 2012). Τα εν λόγω νοσήματα όπως είναι ήδη γνωστό στην επιστημονική κοινότητα συνδέονται άμεσα με το εντερικό μικροβίωμα του οποίου οι αλλαγές της σύνθεσής του μπορεί να αποτελούν κεντρικό παράγοντα εμφάνισής τους, με τη μαστίχα όπως προαναφέρθηκε να βελτιώνει εν μέρει τη ποικιλομορφία του (Kannt et al., 2019), λειτουργώντας πιθανώς προστατευτικά έναντι των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου) (Dimas et al., 2012; Triantaphyllidi et al., 2015; Kaliora et al., 2007 December; Kaliora et al., 2007 February).

## 8.6. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΕΝΤΟΣ ΤΩΝ ΠΛΑΙΣΙΩΝ ΜΙΑΣ ΙΣΣΟΠΟΠΗΜΕΝΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Η μείωση της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος του εντέρου συνεπάγεται την εμφάνιση σχετιζόμενων με τη δυσβίωση παθολογικών καταστάσεων (συμπεριλαμβανομένου και των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου). Εν τούτοις στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής, η σωματική άσκηση μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα με σκοπό τον εμπλουτισμό της ποικιλομορφίας της εντερικής

μικροχλωρίδας και τη βελτίωση της υγείας του ανθρώπου. Πιο συγκεκριμένα μέσω της σωματικής δραστηριότητας κάθε άτομο μπορεί να επιτευχθεί η βελτίωση της αναλογίας *Bacteroidetes/ Firmicutes*, συμβάλλοντας στη διέγερση βακτηρίων που παράγουν ουσίες (όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου) υψίστης σημασίας για την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου και την προστασία του από τυχόν αλλοιώσεις ή φθορές (Monda et al., 2017).

Ταυτόχρονα μια παρόμοιου τύπου μελέτη που έγινε πρόσφατα κατέληξε εξίσου στη σημασία της σωματικής άσκησης συνδυαστικά με μια ισορροπημένη διατροφή στην αύξηση της μικροβιακής ποικιλομορφίας καθώς και στην αφθονία συγκεκριμένων μικροοργανισμών του φύλου Firmicutes το οποίο πιθανότατα συσχετίζεται με τις θετικές επιδράσεις της σωματικής δραστηριότητας στη ομαλή λειτουργία του άξονα εγκεφάλου εντέρου (Dalton et al., 2019).



**Εικόνα 17.** Η επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στο εντερικό μικροβίωμα και στην υγεία του ξενιστή

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1590865817313129>

Ως εκ τούτου η σωματική δραστηριότητα φαίνεται ότι συνδυαστικά με μια ισορροπημένη καθημερινή διατροφή μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση της ισορροπίας της εντερικής χλωρίδας ή στην εξισορρόπηση μιας ενδεχόμενης δυσβίωσης του εντερικού μικροβιώματος του ατόμου, επιτυγχάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη βελτίωση της κατάστασης της υγείας του, αλλά και ταυτόχρονα τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαφόρων ασθενειών (Monda et al., 2017, Dalton et al., 2019).

## Κεφάλαιο 9: Συμπεράσματα και προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Αναμφισβήτητα η επιστημονική κοινότητα αποτυπώνει στοιχεία από τα οποία απορρέει ότι το εντερικό μικροβίωμα είναι αλληλένδετο με τη διατροφή, καθώς η σύσταση της διατροφής επηρεάζει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, που και αυτό με τη σειρά του με κάποιο άγνωστο μέχρι σήμερα τρόπο καθορίζει την ενεργειακή απόδοση της προσλαμβανόμενης τροφής.

Με την ολοκλήρωση της ανωτέρω βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι εξαιρετικά σημαντικό να διερευνηθεί εκτενώς η διασύνδεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος με τη διατροφή, εστιάζοντας συγκεκριμένα στο κατά πόσο και με ποιον τρόπο η διατροφή του ανθρώπου μπορεί να καθορίσει τη σύνθεση του εντερικού του μικροβιώματος. Ταυτόχρονα, πρέπει να εκτιμηθεί αν η διαταραχή της σύνθεσης της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου, επαγόμενη από ένα σύνολο παραγόντων, με κυριότερο τη διατροφή προδιαθέτει για την εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων και εν τέλει να προσδιοριστούν αφενός οι κακού τύπου διατροφικές συνήθειες που επιδρούν αρνητικά στη δομή και στη σύσταση της εντερικής χλωρίδας και αφετέρου οι βέλτιστες διατροφικές συνήθειες για την προαγωγή της φυσιολογικής και ομαλής λειτουργίας του εντερικού μικροβιώματος.

Η φυσιολογική λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου διαπιστώθηκε ότι υποδηλώνει ένα υγιές εντερικό μικροβίωμα το οποίο είναι ικανό να επιτελεί με το σωστό τρόπο τις λειτουργίες του προκειμένου να επιτευχθεί η διατήρηση της υγείας του ανθρωπίνου σώματος. Ως προέκταση αυτού το υγιές εντερικό μικροβίωμα προέκυψε ότι συσχετίζεται με τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (δεδομένου της αμφίπλευρα ωφέλιμης σχέσης μεταξύ ξενιστή και εντερικού μικροβιώματος η οποία αναδύθηκε μέσα από ένα σύνολο επιστημονικών στοιχείων) με συνέπεια τη βέλτιστη υγεία του ξενιστή και τη μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης ασθενειών.

Ωστόσο σημειώθηκε ότι σε περίπτωση που παρατηρηθεί διατάραξη της ωφέλιμης αμφίδρομης σχέσης μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και ξενιστή, τότε δημιουργείται το φαινόμενο της δυσβίωσης μεταξύ μικροβιώματος του εντέρου και ξενιστή, όπου ένα μη ισορροπημένο εντερικό μικροβίωμα συσχετίζεται με τη μη φυσιολογική λειτουργία (δηλαδή μια παθολογική αντίδραση) του ανοσοποιητικού συστήματος, έχοντας συνεπώς αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία του ξενιστή. Σύμφωνα με



τα επιστημονικά δεδομένα της παρούσας ανασκόπησης, το ανωτέρω φαινόμενο φάνηκε να οφείλεται σε ένα σύνολο παραγόντων (γενετικών, ανοσολογικών, περιβαλλοντικών), με κυριότερο εξ αυτών τη διατροφή.

Ουσιαστικά υποδεικνύεται ότι η δυσβίωση η οποία ορίστηκε ως μια σταθερή διαταραχή ή ανισορροπία των μικροβιακών πληθυσμών τόσο σε αριθμό ή συγκέντρωση (αφθονία) όσο και σε ποικιλότητα αποτέλεσε κύριο νοσογόνο μηχανισμό με πιθανή εμπλοκή σε διάφορα χρόνια νοσήματα ή παθολογικές καταστάσεις του ξενιστή και ήταν επαγόμενη από συγκεκριμένα στοιχεία της διατροφής του. Πιο αναλυτικά η ποιότητα της διατροφής του ανθρώπου ήταν καθοριστική για τη σύσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου και κατά συνέπεια την υγεία του ξενιστή, διότι βρέθηκε ότι μια διατροφή πλούσια σε λιπαρά, ζωικές κυρίως πρωτεΐνες, φτωχή σε σύνθετους υδατάνθρακες όπως η Δυτικού τύπου Διατροφή οδήγησε σε χαμηλή μικροβιακή ποικιλομορφία και μείωση της επιθυμητής (ωφέλιμης) μικροχλωρίδας, επηρεάζοντας αρνητικά τον αποικισμό του εντερικού μικροβιώματος, που σύμφωνα με ερευνητικά στοιχεία φάνηκε να εμπλέκεται στην εμφάνιση των διαφόρων νοσηρών καταστάσεων του ξενιστή. Μια πιθανή εξήγηση σε αυτό είναι ότι μέσω τη υιοθέτησης του συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου από τους ανθρώπους το οποίο επάγει το φαινόμενο της εντερικής δυσβίωσης, προκαλείται βλάβη ή διαρροή στο έντερο, με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής διαμετάθεσης δηλαδή την αυξημένη μεταφορά διαμέσου του ευπαθούς εντερικού βλεννογόνου αντιγόνων και ενδοτοξινών εντός της συστηματικής κυκλοφορίας, προκαλώντας έτσι μια σειρά φαινομένων όπως τη δημιουργία χρόνιας συστηματικής φλεγμονής και βλάβες σε διάφορα ανθρώπινα όργανα που είναι δείκτες ενός εχθρικού τύπου εντερικού περιβάλλοντος και αποτελούν δυνητικούς κινδύνους εμφάνισης διαφόρων χρόνιων ασθενειών.

Αντίθετα, μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή που είναι πλούσια σε φυτικές ίνες και χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά όπως η μεσογειακού τύπου διατροφή συσχετίστηκε με τη μείωση των ανεπιθύμητων μικροοργανισμών, την αύξηση της μικροβιακής ποικιλίας και αφθονίας, επιφέροντας ωφέλιμες αλλαγές στη μικροχλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος και έχοντας κατά συνέπεια ευεργετική επίδραση στην υγεία του ξενιστή. Αναλυτικότερα, η ανωτέρω λειτουργική ιδιότητα της συγκεκριμένης διατροφής αποδίδεται σε σημαντικές συσχετίσεις που εντοπίστηκαν μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης σε αυτήν και των αυξημένων επιπέδων των βραχείας αλύσου λιπαρών

οξέων ή γενικότερα της ευεργετικής μικροβιακής κοινότητας του εντέρου στα κόπρανα εξεταζόμενων δειγμάτων, συντηρώντας και αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την αντιφλεγμονώδη ικανότητα του εντερικού μικροβιώματος. Επομένως αποδεικνύεται ότι ακολουθώντας κανείς την επονομαζόμενη μεσογειακή διατροφή, διασφαλίζει τη φυσιολογική και υγιή λειτουργία του εντερικού του μικροβιώματος, μειώνοντας κατ' ελάχιστο τυχόν διαταραχές στη σύνθεσή του οι οποίες μπορεί να συνδέονται με την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων του ξενιστή.

Συν της άλλης αποδείχτηκε ότι εντός των πλαισίων μιας ισορροπημένης και υγιεινής διατροφής όπως της μεσογειακής, ενδείκνυται και η λήψη μέσω της διατροφής ποικίλων τροφίμων με λειτουργικά συστατικά που μπορούν να επηρεάσουν θετικά την ανάπτυξη και τη μεταβολική δραστηριότητα των μικροβίων του εντέρου, όπως επίσης τη σύνθεση και τις πιθανές λειτουργίες του, με σκοπό την εξασφάλιση της ομαλής λειτουργίας της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας. Ταυτόχρονα στα πλαίσια της τήρησης μιας μακροχρόνιας ισορροπημένης διατροφής με περιεκτικότητα σε τρόφιμα υψηλής λειτουργικής αξίας, καταλυτική φάνηκε ότι είναι και η σημασία της σωματικής δραστηριότητας για τη διατήρηση της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών και εξασφαλίζοντας τη βέλτιστη υγεία του ξενιστή.

Αναφορικά με τον τρόπο επεξεργασίας των επιστημονικών δεδομένων των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, η αλληλούχιση του εντερικού μικροβιώματος του ατόμου έγινε σε δείγματα περιττωμάτων (κοπράνων) τα οποία μπορούν να αντανakλούν με απόλυτη ακρίβεια τη μικροβιακή σύνθεση των διαφόρων εντερικών τμημάτων, η οποία διαμορφώθηκε με βάση τα ακολουθούμενα διατροφικά πρότυπα. Επίσης οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα αν και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με προσοχή και να μη γενικεύονται σε ανθρώπινες αναλογίες, αποτέλεσαν μέρος της παρούσας ανασκόπησης, καθώς θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικές εξαιτίας της δυσκολίας που υπάρχει ώστε να γίνει υψηλή ερευνητική παρέμβαση στον άνθρωπο.

Οι προβληματισμοί γενικότερα που προκύπτουν από την παρούσα ανασκόπηση είναι αν ο προσδιορισμός των διαταραχών του εντερικού μικροβιώματος που διασυνδέονται με τη διατροφή αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα ή συνέπεια εμφάνισης διαφόρων παθολογικών καταστάσεων του ξενιστή. Επιπλέον στο επίκεντρο του

ερευνητικού προβληματισμού είναι αν η διατροφή μπορεί να λειτουργήσει καλύτερα ως προληπτικό μέτρο ή θεραπευτική στρατηγική και αν μπορεί η δυσβίωση σε μεγάλη κλίμακα να διορθωθεί μέσω μιας ισορροπημένης διατροφής. Ακόμη δύο πολύ σημαντικά ερευνητικά ερωτήματα είναι ο προσδιορισμός του βαθμού επίδρασης των υπολοίπων παραμέτρων της ανθρώπινης ζωής που επιδρούν συνδυαστικά με τη διατροφή, καθώς και η εκτίμηση της ιδανικής σύνθεσης της καλής χλωρίδας που συνδέεται με τη βέλτιστη υγεία του ξενιστή.

Με βάση τους παραπάνω προβληματισμούς και την υπάρχουσα επιστημονική βιβλιογραφία μια βιώσιμη και εξαιρετικά ενδιαφέρουσα ερευνητική πρόταση θα ήταν η διεξαγωγή μιας εκτεταμένης κλινικής έρευνας όπου θα μπορούσε να γίνει εξέταση της επίδρασης ενός ή περισσότερων τροφίμων με λειτουργικά συστατικά (όπως γιαούρτι εμπλουτισμένο με προβιοτικά, μαστίχα χίου, κάποιο αφέψημα βοτάνων πλούσιο σε πολυφαινόλια, ή κάποιο τρόφιμο ολικής άλεσης πλούσιο σε φυτικές ίνες ή πρεβιοτικά συστατικά), εντός των πλαισίων μιας ισορροπημένης καθημερινής διατροφής στο εντερικό μικροβίωμα ασθενών (για παράδειγμα σε άτομα με κάποια γαστρεντερική πάθηση) και στο εντερικό μικροβίωμα υγιών εθελοντών, μέσα σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (περίπου 3 μήνες), συνυπολογίζοντας επίσης και τις υπόλοιπες παραμέτρους της ζωής κάθε ατόμου (ηλικία, φύλο, κληρονομικότητα, τρόπο ζωής, ανθρωπομετρικοί δείκτες, γενικότερη κατάσταση υγείας, κ.ο.κ.). Λαμβάνοντας υπόψη την άμεση επίδραση της διατροφής στο εντερικό μικροβίωμα συνδυαστικά με την ανάπτυξη της γονιδιωματικής και βιοπληροφορικής, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια μιας αντίστοιχου τύπου κλινικής μελέτης που θα μπορούσε να αποτελέσει μια καίρια διατροφική παρέμβαση διερεύνησης της διασύνδεσης της διατροφής με το εντερικό μικροβίωμα και κατά συνέπεια με την ανθρώπινη υγεία.

Εν κατακλείδι τα στοιχεία που παρατέθηκαν εκτενώς στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, τα συμπεράσματα, αλλά και οι υποδείξεις για περαιτέρω έρευνα που απορρέουν με βάση τα προαναφερθέντα ερευνητικά ερωτήματα από την ήδη υπάρχουσα επιστημονική βιβλιογραφία, ενισχύουν την ανάγκη για τη διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας και μελέτης προκειμένου να καλυφθεί το υπάρχον κενό στο συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο. Αντλώντας με το πέρασμα των χρόνων συνεχώς νέα επιστημονικά στοιχεία, θα μπορέσουν να προκύψουν πιο ασφαλή, σαφή και αξιόπιστα ευρήματα, προκειμένου να αξιολογηθεί ορθά αφενός το πολύπλοκο οικοδόμημα που

λέγεται ανθρώπινο μικροβίωμα και αφετέρου η άρρηκτη διασύνδεσή του με τη διατροφή και την υγεία του ανθρώπου.

## Βιβλιογραφία-Αναφορές

### Ελληνική

Αναστασίου, Ε. Δ., Σπηλιοπούλου, Ι., Χριστοφίδου, Μ. (Επιμ.) (2013). *Ανασκόπηση ιατρικής μικροβιολογίας και ανοσολογίας* (11<sup>η</sup> έκδοση). Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου.

Βρακάς, Σ. (2018). Μικροβίωμα και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου (Διδακτορική Διατριβή). Ιατρική Σχολή, Εργαστήριο Βιολογίας. Ανακτήθηκε 20/01/2021 από: <https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/object/2712990#contents>

Γύπας, Φ., και Μεντής, Φ. Α. (2013, Μάρτιος). Ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου: Ο ρόλος του στην υγεία και στη νόσο. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, Τόμος 30, σελ. 272-288.

Δόβρολης, Ν., Δρυγιαννάκης, Ι., Φιλίδου, Ε., Κανδηλογιαννάκης, Λ., Αρβανιτίδης, Β., Βαλάτας Β, και Κολιός, Γ. (2017). Μικροβίωμα και μεταβόλωμα σε ασθενείς με νόσο Crohn τελικού ειλεού. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του εντέρου, 9-11 Ιουνίου 2017: *Πρακτικά* (σελ. 8). Ναύπλιο.

Ζαμπέλας, Α. (2007). *Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Τόμος 1. και 2.

Ζαφειροπούλου, Κ. (2016). Μελέτη μικροοργανισμών από τον εντερικό μικροβιόκοσμο εθελοντών, μετά από παρέμβαση με γιαούρτι εμπλουτισμένο με βιοδραστικά λιποειδή από παραπροϊόντα ελαιουργίας (Πτυχιακή Εργασία). Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής. Ανακτήθηκε από: <http://estia.hua.gr/browse/17279>

Ηρειώτου, Ε. (2015). *Μικροβιολογία Τροφίμων: Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των μικροοργανισμών στα τρόφιμα (Διαφάνειες Power Point)*. Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ιονίων Νήσων.

Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1924 / 2006, του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 20<sup>ης</sup> Δεκεμβρίου 2006, σχετικά με τους ισχυρισμούς διατροφής και υγείας που διατυπώνονται για τα τρόφιμα, Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Κουρτίδου, Φ. (χ.χ.). Μεσογειακή Διατροφή. Ανακτήθηκε 25/01/2021 από: <https://www.healthline.gr/%CE%BC%CE%B5%CF%83%CE%BF%CE%B3%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%AE-%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%AE-2/>

Κουτελιδάκης, Α. Ε. (2015). *Λειτουργικά τρόφιμα: Ο ρόλος τους στην προαγωγή της υγείας*. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις ΖΗΤΗ.

Μάνθου, Ε. (2017). Επίδραση της κατανάλωσης Μαστίχας στον εντερικό μικροβιόκοσμο ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε., με έμφαση σε βακτήρια-παραγωγούς βουτυρικού οξέος

(Διπλωματική Εργασία). Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής. Ανακτήθηκε από: <http://estia.hua.gr/browse/18984>

Μπολάνης, Ι. Κ. (χ.χ.). Νόσος Crohn. Ανακτήθηκε 20/01/2021 από: <http://www.crohnhellas.gr/entypa/2010IBDCD.pdf>

Σιδέρης Β. (χ.χ.). Εντερικό μικροβίωμα και Enteroscan®. Ανακτήθηκε 20/01/2021 από: [https://athenslab.gr/upload/file/enteriko\\_mikrobiwma\\_kai\\_EnterScan.pdf](https://athenslab.gr/upload/file/enteriko_mikrobiwma_kai_EnterScan.pdf)

Σκούφος, Γ. Ν. (2017). Ανάλυση δεδομένων μεταγονιδιωματικής (metagenomics) και μικροβιώματος (microbiome) από πειράματα NGS με την τεχνική του quasi mapping (Διπλωματική Εργασία). Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Τμήμα Μηχανικών Η/Υ Τηλεπικοινωνιών και Δικτύων. Ανακτήθηκε από: <https://pergamon.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/1506220/theFile>

Τριανταφυλλίδης, Ι. Κ., Καραγιάννη, Β., Τριανταφυλλίδη, Κ. (2016). *Εναλλακτική θεραπεία ελκώδους κολίτιδας και νόσου Crohn*. Αθήνα: εκδόσεις Βήτα.

Τσουκαλάς, Δ., (χ.χ.) . Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου: Νόσος του Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα. Ανακτήθηκε 23/01/2021 από: [https://www.drtsoukalas.com/flegmonodi\\_nosimata\\_tou\\_enterou\\_nosos\\_tou\\_crohn\\_kai\\_elkodis\\_kolitida-su-180.html](https://www.drtsoukalas.com/flegmonodi_nosimata_tou_enterou_nosos_tou_crohn_kai_elkodis_kolitida-su-180.html)

## **Ξενόγλωσση**

Abeyesuriya, V., Deen, K. I., Wijesuriya, T., και Salgado, S. S. (2008 December). Microbiology of gallbladder bile in uncomplicated symptomatic cholelithiasis. *Hepatobiliary και pancreatic diseases international*, 7(6), pp. 633-637.

Albenberg, L. G., Lewis, J. D., και Wu, G. D. (2012, July). Food and the gut microbiota in IBD: a critical connection. *Current opinion in gastroenterology*, 28(4), pp. 314-320.

Alou, M. T., Lagier, J. C., και Raoult, D. (2016, September). Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Human Microbiome Journal*, 1, pp. 3-11.

Andersson, A., Lindberg, M., Jakobsson, H., Backhed, F., Nyren, P., και Engstrand, L. (2008, July). Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *Plos one*, 3(7).

Anderson, J. L., Edney, R. J., και Whelan, K. (2012, September). Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology και therapeutics*, 36(6), pp. 503-516.

- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., ... και Bork, P. (2011, May). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346), pp. 174-180.
- Bates, J. M., Akerlund, J., Mittge, E., και Guillemin, K. (2007, December). Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell host microbe*, 2(6), pp. 371-382.
- Baumgart, M., Dogan, B., Rishniw, M., Weitzman, G., Bosworth, B., Yantiss, R., Simpson, K. W. (2007, September). Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *The IMSE journal*, 1(5), pp. 403-418.
- Benath, J. L., Li, E., McGovern, M. M. (2012, February). A microbial association with autism. *Mbio*, 3(1).
- Berg, R.D. και Garlington, A.W. (1979, February). Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infection and immunity*, 23(2), pp. 403-411.
- Bielefeldt, K., Davis, B., και Binion, D. G. (2009, May). Pain and inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 15(5), pp. 778-788.
- Bjorksten, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., και Mikelsaar, M. (2001, October). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(4), pp. 516-520.
- Blaser, M. J. (1999, June). Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *The journal of infectious diseases* 179(6), pp. 1523-1530.
- Bloomfield, S. F., Rook, G. A., Scott, E. A., Shanahan, F., Smith, R. S., και Turner, P. (2016, July). Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspectives in public health*, 136(4), pp. 213-224.
- Bonen, D. K., Ogura, Y., Nicolae, D.L., Inohara, N., Saab, L., Tanabe, T., ... και Nunez, G. (2003, January). Crohn's disease – associated NOD2 variants share a signaling in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*, 124(1), pp. 140-146.
- Breitbard, M., Haynes, M., Kelley, S., Angly, F., Edwards, R. A., Felts, B., ... και Rohwer, F. (2008, June). Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Research in microbiology*, 159(5), pp. 367-373.

- Brownawell, A. M., Caers, W., Gibson, G. R., Kendall, C. W. C., Lewis, K. D., Ringel, Y., ... και Slavin, J. L. (2012, May). Prebiotics and the health benefits of fiber: current regulatory, future research and goals. *The Journal of nutrition*, 142(5), pp. 962-974.
- Bull, M. J., και Plummer, N. T. (2014, December). Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integrative medicine: A Clinician's Journal*, 13(6), pp. 17-22.
- Cabre, E., και Domenech, E. (2012, August). Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* 18(29), pp. 3814-3822.
- Cabrera-Rubio, R., Collado, M. C., Laitinen, K., Salminen, S., Isolauri, E., και Mira, A. (2012, September). The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American journal of clinical nutrition*, 96(3), pp. 544-551.
- Cani, P. D., Possemiers, S., Van de Wiele, T. V., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., ... και Delzenne, N. M. (2009, August). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving CLP-2- driven improvement of gut permeability. *Gut*, 58(8), pp. 1091-1103.
- Cantarel, B. L., Lombard, V., και Henrissat, B. (2012, June). Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *Plos one*, 7(6).
- Cario, E. (2005, August). Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: toll-like receptors and Nod2. *Gut*, 54(8), pp. 1182-1193.
- Cario, E., Gerken, G., και Podolsky, D. K. (2007, April). Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology*, 132(4), pp. 1359-1374.
- Carmody, R.N., Gerber, G.K., Luevano Jr, J. M., Gatti, D.M., Somes, L., Svenson, K.L., και Turnbaugh, P. J. (2015, January). Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell host microbe*, 17(1), pp. 72-84.
- Cerf-Bensussan, N., και Gaboriau-Routhiau, V. (2010, October). The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nature reviews immunology*, 2010; 10(10), pp. 735-744.
- Chaston, J., και Douglas, A. E. (2012, August). Making the most of omics for symbiosis research. *Biological Bulletin*, 223(1), pp. 21-29.
- Chiba, M., Nakane, K., και Komatsu, M. (2019, January). Westernized diet is the most ubiquitous environmental factor in inflammatory bowel disease. *The Permanente Journal*, 23, pp. 18-107.



- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O' Connor, E. M., Cusack, S., ... και O' Toole, P. W. (2012, August). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), pp. 178-184.
- Clarke, S.F., Murphy, E.F., O' Sullivan, O., Lucey, A.J., Humphreys, M., Hogan, A., ... και Cotter, P. D. (2014, December) Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12).
- Clarke, T. B., Davis, K. M., Lysenko, E. S., Zhou, A. Y., Yu, Y., και Weiser, J. N. (2010, February). Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nature medicine*, 16(2), pp. 228-231.
- Clayton, T. A., Baker, D., Lindon, J. C., Everett, J. R., και Nicholson JK. (2009, August). Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(34), pp. 14728-14733.
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., και Knight, R. (2012, March). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), pp. 1258-1270.
- Coconnier, M. H., Lievin, V., Hemery, E., και Servin, A. L. (1998, November) Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Applied and Environmental Microbiology*, 64(11), pp. 4573-4580.
- Codella, R., Luzi, L., και Terruzzi, I. (2018, April). Exercise has the guts: how physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. *Digestive and liver disease*, 50(4), pp. 331-341.
- Cole, J. R., Wang, Q., Fish, J. A., Chai, B., McGarrell, D. M., Sun, Y., ... και Tiedje, J. M. (2014, January). Ribosomal Database Project: data and tools for high throughput rRNA analysis. *Nucleic acids research*, 42, pp. 633-642.
- Conte, M. P., Schippa, S., Zamboni, I., Penta, M., Chiarini, F., Seganti, L., ... και Cucchiara, S. (2006, December). Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 55(12), pp. 1760-1767.
- Dalton, A., Mermier, C., και Zuhl, M. (2019, January). Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes*, 10(5), pp. 555-568.
- Darfeuille-Michaud, A., Neut, C., Barnich, N., Lederman, E., Di Martino, P., Desreumaux, P., ... και Colombel, J. F. (1998, December). Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 115(6), pp. 1405-1413.
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., και Murphy, K. (2015, November). Definition of the Mediterranean diet: a literature review. *Nutrients*, 7(11), pp. 9139-9153.

De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Storia, A., Laghi, L., ... και Ercolini, D. (2016, November). High – level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), pp. 1812-1821.

De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., Massart, S., και... Lionetti, P. (2010, August). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of national academy of sciences of the United States of America*, 107(33), pp.14691-14696.

Deitch, E.A. (2002, March). Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery*, 131(3), pp. 241-244.

Del Chierico, F., Vernocchi, P., Dallapiccola, B., και Putignani, L. (2014, July). Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *International journal of molecular sciences*, 15(7), pp. 11678-11699.

De Silva, H. J., Millard, P. R., Soper, N., Kettlewell, M., Mortensen, N., και Jewell, D. P. (1991, November). Effects of faecal stream and stasis on the ideal pouch mucosa. *Gut*, 32(10): 1166-1169.

Deuring, J.J., Fuhler, G.M., Konstantinov, S.R., Peppelenbosch, M.P., Kuipers, E.J., de Haar, C., και van der Woude, C. J. (2014, July). Genomic ATG16L1 risk allele – restricted Paneth cell ER stress in quiescent Crohn’s disease. *Gut*, 63(7), pp.1081-1091.

Devillard, E., McIntosh, F. M., Paillard, D., Thomas, N. A., Shingfield, K. J., και Wallace, R. J. (2009, February). Difference between human subjects in the composition of the faecal bacterial community and faecal metabolism of linoleic acid. *Microbiology*, 155(2), pp. 513-520.

Dimas, K. S., Pantazis, P., και Ramanujam, R. (2012, September). Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties. *In vivo*, 26(5), pp. 777-785.

Dinan, T. G., και Cryan, J. F. (2017, March). The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 46(1): 77-89.

Durkin, H. G., Bazin, H., και Waksman, B. H. (1981, September). Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. I. Peyer’s patches as differentiation site of cells. Simultaneously bearing IgA and IgE. *The Journal of experimental medicine*, 154(3), pp. 640-648.

Eggesbo, M., Mandal, S., και Midtvedt, T. (2015, May). Factors affecting infant gut microbiota and possible consequences for health. *Microbial ecology in health and disease*, 26.

Ehrlich, S. D. (2016, May). The human gut microbiome impacts health and disease. *Comptes rendus biologiques*, 339(7-8), pp. 319-323.

- Farag, M. A., Abdelwareth, A., Sallam, I. E., el Shorbagi, M., Jehmlich, N., Fritz-Wallace, K. ... και von Bergen. (2020, May). Metabolomics reveals impact of seven functional foods on metabolic pathways in a gut microbiota model. *Journal of advanced research*, 23, pp. 47-59.
- Faust, K., Sathirapongsasuti, J. F., Izard, J., Segata, N., Gevers, D., Raes, J., και Huttenhower, C. (2012 (July). Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLOS computational biology*, 8(7).
- Feng, J., Tang, H., Li, M., Pang, X., Wang, L., Zhang, M., ... και Shen, J. (2014, January). The abundance of fecal *Faecalibacterium prausnitzii* in relation to obesity and gender in Chinese adults. *Archives of microbiology*, 196(1), pp. 73-77.
- Flint, H. J., Scott, K. P., Louis, P., και Duncan, S. H. (2012, September). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature reviews Gastroenterology και hepatology*, 9(10), pp. 577-589.
- Fraher, M. H., O' Toole P. W., και Quigley, E. M. M. (2012, March). Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*, 9(6), pp. 312-322.
- Frank, D.N., Amand, A. L. S., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., Pace, N. R. (2007, August). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(34), pp. 13780-13785.
- Frank, D.N., Robertson, C.E., Hamm, C.M., Kpadeh, Z., Zhang, T., Chen. H., ...και Li, E. (2011, January). Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 17(1), pp.179-184.
- Fukazawa, T., Smyrnioudis, I., Konishi, M., Takahashi, M., Kim, H. K., Nishimaki, M., ... και Sakamoto, S. (2018, January). Effects of Chios mastic gum and exercise on physical characteristics, blood lipid markers, insulin resistance and hepatic function in healthy Japanese men. *Food Science and Biotechnology*, 27(3), pp. 773-780.
- Fukiya, S., Arata, M., Kawashima, H., Yoshida, D., Kaneko, M., Minamida, K., ... και Yokota, A. (2009, April). 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), pp. 263-270.
- Geuking, M. B., Cahenzli, J., Lawson, M. A. E., Ng, D. C. K., Slack, E., Hapfelmeier, S., και Macpherson, A. J. (2011, May). Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*, 34(5), pp. 794-806.

Gillespie, J. J., Wattam, A. R., Cammer, S. A., Gabbard, J. L., Shukla, M. P., Dalay, O., ... Sobral, B. W. (2011, September). Patric: the comprehensive bacterial bioinformatics resource with a focus on human pathogenic species. *Infection and immunity*, 79(11), pp. 4286-4298.

Girardin, S. E., Boneca, I. G., Carneiro, L. A. M., Antignac, A., Jehanno, M., Viala, J., και Philpott, D. J. (2003, June). Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science*, 300(5625), pp. 1584-1587.

Glasser, A. L., και Darfeuille-Michaud, A. (2008, July-August). Abnormalities in the handling of intracellular bacteria in Crohn's disease: a link between infectious etiology and host genetic susceptibility. *The archive and for the treatment of experimental immunology*, 56(4), pp. 237-244.

Gondalia, S. V., Palombo, E. A., Knowles, S. R., Cox, S. B., Meyer, D., και Austin, D.W. (2012, December). Molecular characterization of gastrointestinal microbiota of children with autism (with and without gastrointestinal dysfunction) and their neurotypical siblings. *Autism research: official journal of the international society for autism research*, 5(6), pp. 419-427.

Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekman, R., και Ley, R. E. (2014, November). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 159(4): pp. 789-799.

Gophna, U., Sommerfeld, K., Gophna, S., Doolittle, W. F., και Van Zanten, S. J. O. V. (2006, November). Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of clinical microbiology*, 44(11), pp. 4136-4141.

Gorbach, S.L. (1986, January). Bengt E. Gustafson memorial lecture. Function of the normal human microflora. *Scandinavian journal of infectious diseases supplement*, 49, pp.17-30.

Gueimonde, M., Ouwehand, A., Huhtinen, H., Salminen, E., και Salminen S. (2007, August). Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis and inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 13(29), pp. 3985-3989.

Handelsman, J., Rondon, M. R., Brady, S. F., Clardy, J., Goodman, R. M. (1998, October). Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chemistry και Biology*, 5(10), pp. 245-249.

Haro, C., Montes-Borrego, M., Rangel-Zuniga, O. A., Alcalá-Díaz, J. F., Gomez-Delgado, F., Perez-Martinez, P., ... και Perez-Jimenez, F. (2016, January). Two healthy diets modulate

gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 101(1), 233-242.

Hart, A. L., Stagg, A. J., και Kamm, M. A. (2003, February). Use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 36(2): 111-119.

He, B., Xu, W., Santini, P. A., Polydorides, A. D., Chiu, A., Estrella, J., ... και Cerutti, A. (2007, June). Intestinal bacteria trigger T cell – independent immunoglobulin A2 class switching by inducing epithelial – cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*, 26(6), pp. 812-826.

Henao – Mejia, J., Elinav, E., Jin, C., Hao, L., Mehal, W. Z., Strowig, T., ... και Flavell, R. A. (2012, February). Inflammasome – mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 482(7384), pp. 179-185.

Hildebrandt, M.A., Hoffmann, C., Sherrill-Mix, S.A., Keilbaugh, S.A., Hamady, M., Chen, Y.Y., ... και Wu, G. D. (2009, November) High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 137(5), pp. 1716-1724.

Hollister, E. B., Gao, C., και Versalovic, J. (2014, May). Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*, 146(6), pp. 1449-1458.

Hooper, L. V., και Gordon, J. I. (2001, May). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 292(5519), pp. 1115-1118.

Howitt, M. R., και Garrett, W. S. (2012, August). A complex microworld in the gut: gut microbiota and cardiovascular disease connectivity. *Nature medicine*, 18(8), pp. 1188-1189.

Hruz. P., και Eckmann, L. (2010, December). Innate immune defence: NOD2 and autophagy in the pathogenesis of Crohn’s disease. *Swiss medical weekly*, 140.

Huang, E.Y., Leone, V.A., Dekvota, S., Wang, Y., Brady, M.J., και Chang, E. B. (2013, November). Composition of dietary fat source shapes gut microbiota architecture and alters host inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 37(6), pp. 746-754.

Hullar, M. A. J., και Lampe, J. W. (2012). The gut microbiome and obesity. In *Obesity Treatment and Prevention: New Directions* (Vol. 73, pp. 67-79). Karger Publishers.

Inflammatory Bowel Disease (IBD): Pathogenesis. (n.d.). Retrieved 21/01/2021 from: <https://creativemeddoses.com/topics-list/inflammatory-bowel-disease-ibd-pathogenesis/>

Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., και Reddy, D. N. (2015, August). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of gastroenterology*, 21(29), pp. 8787-8803.

Johansson, M. E. V., Holmen-Larsson, J. M., και Hansson, G. C. (2011, March). 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(1), pp. 4659-4665.

Jonkers, D., και Stockbrugger, R. (2003, April). Probiotics and inflammatory bowel disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96(4), pp. 167-171.

Joossens, M., Huys, G., Cnockaert, M., De Preter, V., Verbeke, K., Rutgeerts, P., ... και Vermeire, S. (2011, May). Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*, 60(5), pp. 631-637.

Justesen, T., Nielsen, O. H., Jacobsen, I. E., Lave, J., Rasmussen, S. N. (1984). The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 19(2), pp. 279-282.

Kaliora, A. C., Stathopoulou, M. G., Triantafyllidis, J. K., Dedoussis, G. V. Z., και Andrikopoulos, N. K. (2007, December). Alterations in the function of circulating mononuclear cells derived from patients with Crohn's disease treated with mastic. *World journal of gastroenterology*, 13(45), pp. 6031-6036.

Kaliora, A. C., Stathopoulou, M. G., Triantafyllidis, J. K., Dedoussis, G. V. Z., και Andrikopoulos, N. K. (2007, February). Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*, 13(5), pp. 748-753.

Kannt, A., Papada, E., Kammermeier, C., D' Auria, G., Jimenez-Hernandez, N., Stephan, M., ... και MAST4HEALTH consortium (2019, December). Mastiha (*Pistacia lentiscus*) improves gut microbiota diversity, hepatic steatosis and disease activity in a biopsy-confirmed mouse model of advanced non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Molecular nutrition και food research*, 63(24).

Karlsson, F. H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergstrom, G., Behre, C. J., Fagerberg, B., ... και Backhed, F. (2013, June). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, 498(7452), pp. 99-103.

Kashtanova, D. A., Popenko, A. S., Tkacheva, O. N., Tyakht, AB, Alexeev, D. G., και Boytsov, S. A. (2016, June). Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood and further life. *Nutrition* 32(6), pp. 620-627.

Kaunitz, J., και Piyush, N. (2015, October). Bugs, genes, fatty acids and serotonin: unraveling inflammatory bowel disease? *F1000Research*, 4.

- Khan, I., Ullah, N., Zha, L., Bai, Y., Khan, A., Zhao, T., ... και Zhang, C. (2019, August). Alteration of gut microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens*, 8(3), pp. 126.
- Kim, Y. S., και Ho, S. B. (2010, October). Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Current gastroenterology reports*, 12(5), 319-330.
- Kleessen, B., Kroesen, A. J., Buhr, H. J., και Blaut, M. (2002, September). Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 37(9), pp. 1034-1041.
- Knights, D., Silverberg, M.S., Weersma, R.K., Gevers, D., Dijkstra, G., Huang, H., ... και Xavier, R. J. (2014, December). Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome medicine*, 6 (12), pp. 1-11.
- Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A., Laitinen, K., Backhed, H. K., ... και Ley, R. E. (2012, August). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150(3), pp. 470-480.
- Kostic, A. D., Xavier, R. J., και Gevers, D. (2014, May). The microbiome in Inflammatory Bowel Diseases: current status and the future ahead. *Gastroenterology*, 146(6), pp. 1489-1499.
- Krajmalnik-Brown, R., Ilhan, Z. E., Kang, D. W., και DiBaise, J. K. (2012, April). Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutrition in clinical practice*, 27(2), pp. 201-214.
- Landman, C., και Quevrain, E. (2015, December). Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. *La Revue de médecine interne*, 37(6), pp. 418-423.
- Lappara, J. M., και Sanz, Y. (2010, March). Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacological research*, 61(3), pp. 219-225.
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Quin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., ... και Pedersen, O. (2013, August). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), pp. 541-546.
- Lederberg, J., και McCray, A. T. (2001, April). 'Ome sweet 'omics – a genealogical treasury of words. *Scientist*, 15(7), pp. 8.
- Lee, H. C., Jenner, A. M., Low, C. S., και Lee, Y. K. (2006, November). Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota. *Research in microbiology*, 157(9), pp. 876-884.

- Ley, R. E, Turnbaugh, P. J., Klein, S., και Gordon, J. I. (2006, December). Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), pp. 1022-1023.
- Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., Wang, J. (2014, August). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature biotechnology*, 32(8), pp. 834-841.
- Liu, Q., Duan, Z. P., Ha, D. K., Bengmark, S., Kurtovic, J., και Riordan S. M. (2004 May). Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 39(5), pp. 1441-1449.
- Liu, Z., Li, N., και Neu, J. (2005, April). Tight junctions, leaky intestines and pediatric diseases. *Acta paediatrica*, 94(4), pp. 386-393.
- Lopez-Legarrea, P., Fuller, N.R., Angeles Zulet, M., Martinez, J.A, και Caterson, I.D. (2014, March) The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 23(3), pp. 360-368.
- Louis, P. (2012, June). Does the human gut microbiota contribute to the etiology of autism spectrum disorders? *Digestive diseases and sciences*, 57(8), pp. 1987-1989.
- Lutgendorff, F., Akkermans, L. M. A., και Soderholm, J. D. (2008, June). The role of microbiota and probiotics in stress – induced gastro-intestinal damage. *Current molecular medicine*, 8(4), pp. 282-298.
- Lyu, Q., Hsu, C.C. (2018, March). Can diet influence our health by altering intestinal microbiota-derived fecal metabolites? *Msystems*, 3(2).
- Macfarlane, S., και Macfarlane, G. T. (2003, February). Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the nutrition society*, 62(1), pp. 67-72.
- Macfarlane, S., Steed, H., και Macfarlane, G. T (2009, January). Intestinal bacteria and inflammatory bowel disease. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 46(1), pp. 25-54.
- Mack, D. R. (2011, February). Probiotics in inflammatory bowel diseases and associated conditions. *Nutrients*, 3(2), pp. 245-264.
- Macpherson, A. J., και Uhr, T. (2004, March). Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*, 303(5664), pp. 1662-1665.
- Mandar, R., και Mikelsaar, M. (1996, February). Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biology of the neonate*, 69(1), pp. 30-35.



- Mangiola, F., Iarino, G., Franceschi, F., Fagioli, S., Gasbarrini, G., και Gasbarrini A. (2016, January). Gut microbiota in autism and mood disorders. *World journal of gastroenterology*, 22(1), pp. 361-368.
- Marchesi, J. R. και Ravel, J. (2015, July). The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*, 3.
- Marlow, G., Ellett, S., Ferguson, I.R., Zhu, S., Karunasinghe, N., Jesuthasan, A.C., ... και Ferguson, L.R. (2013, November). Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean diet – inspired diet on inflammation in Crohn’s disease patients. *Human genomics*, 7(1), pp. 24.
- Martens, E.C., Lowe, E.C., Chiang, H., Pudlo, N.A., Wu, M., McNutly, N.P., ... και Gordon, J. I. (2011, December). Recognition and degradation of plant cell wall polysaccharides by two human gut symbionts. *PLoS Biology*, 9(12).
- Martinez, C., Antolin, M., Sntos, J., Torrejon, A, Casellas, F., Borrueal, N., και Malagelada, J. R. (2008). Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *American journal of gastroenterology*, 103(3), pp. 643-648.
- Martinez, I., Lattimer, J.M., Hubach, K.L., Case, J.A., Yang, J., Weber, C.G., ... και Walter, J. (2013, February). Gut microbiome composition is linked to whole grain – induced immunological improvements. *The International Society for Microbial Ecology*, 7(2), pp. 269-280.
- Maslowski, K. M., και Mackay, C. R. (2011, January). Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature immunology*, 12(1), pp. 5-9.
- Matijasic, B.B., Obermajer, T., Lipoglavsek, L., Grabnar, I., Avgustin, G., Rogelj, I. (2014, June). Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *European Journal of Nutrition*, 53(4), pp.1051-1064.
- Matsuoka, K., και Kanai, T. (2015, January). The gut microbiota and inflammatory bowel disease. In *Seminars in immunopathology* (Vol.37, No.1, pp.47-55). Springer Berlin Heideberg.
- Mayer, E. A., Tillisch, K., Gupta, A. (2015, February). Gut/brain axis and the microbiota. *The journal of clinical investigation*, 125(3), pp. 926-938.
- Mazmanian, S. K., Liu, C. H., Tzianabos, A. O., και Kasper, D. L. (2005, July). An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 122(1), pp.107-118.
- McGuckin, M.A., Eri, R, Simms, L.A., Florin, T.H.J, Radford-Smith, G. (2009, January) Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*, 15(1), pp. 100-113.

Mentella, M. C., Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Gasbarrini, A., και Miggiano, G. A. D. (2020, March). Nutrition, IBD and gut microbiota: a review. *Nutrients*, 12(4), pp. 944.

Minot, S., Sinha, R., Chen, J., Li, H., Keilbaugh, S. A., Wu, G. D., ... και Bushman, F. D. (2011, October). The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome research*, 21(10), pp. 1616-1625.

Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., και Moscatelli, F., ... και Messina, G. (2017, March). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.

Moore, W. E., και Moore, L. H. (1995, September). Intestinal floras of populations that have risk of colon cancer. *Applied and environmental microbiology*, 61(9), pp. 3202-3207.

Moschen, A. R., Wieser, V., και Tilg H. (2012, October). Dietary factors: major regulators of the gut's microbiota. *Gut and liver*, 6(4), pp. 411-416.

Murphy, E.A., Velazquez, K.T., και Herbert KM. (2015, September) Influence of high-fat-diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Current opinion in clinical nutrition και metabolic care*, 18(5), pp. 515-520.

Murri, M., Leiva, I., Gomez-Zumaquero, J. M., Tinahones, F. J., Cardona, F., Soriguer, F., και Queipo-Ortuno, M. I. (2013, February). Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from than in healthy children: a case-control study. *BMC medicine*, 11(1), pp. 46.

Mylonaki, M., Langmead, L., Pantes, A., Johnson, F., και Rampton D. (2004, August). Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *European journal of gastroenterology και hepatology*, 16(8), pp. 775-778.

Nagpal, R., Shively, C. A., Register, T. C., Craft, S., και Yadav H. (2019, May). Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Research*, 8, pp. 699.

Nielsen, S., Nielsen, D.S., Lauritzen, L., Jacobsen, M., Michaelsen, K.F. (2007, May). Impact of diet on the intestinal microbiota in 10-month-old infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 44(5), pp. 613-618.

Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., και Andoh A. (2018, February) Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology*, 11(1), pp. 1-10.

Nistal, E., Fernandez-Fernandez, N., Vivas, S., και Olcoz, J. L. (2015, October). Factors determining colorectal cancer: the role of the intestinal microbiota. *Frontiers in Oncology*, 5: 220.

O' Hara, A. M., και Shanahan, F. (2006, July). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), pp. 688-693.

Oriach, C.S., Robertson, R.C., Stanton, C., Cryan, J.F., και Dinan, T.G. (2016, April). Food for thought: the role of nutrition in the microbiota –gut –brain axis. *Clinical Nutrition Experimental*, 6, pp. 25-38.

Ott, S. J., Musfeldt, M., Wenderoth, D. F., Hampe, J., Brant, O., Folsch, U. R., ... και Schreiber, S. (2004, May). Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*, 53(5), pp. 685-693.

Ou, J., Carbonero, F., Zoetendal, E.G., DeLany, J.P., Wang, M., Newton, K., ... και O' Keefe, S. J. (2013, July). Diet, microbiota and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), pp. 111-120.

Paraschos, S., Magiatis, P., Mitakou, S., Petraki, K., Kalliaropoulos, A., Maragkoudakis, P., ... και Skaltsounis, A. L. (2007, February). In vitro and in vivo activities of Chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(2), pp. 551-559.

Park, D.Y., Ahn, Y.T., Park, S.H., Huh, C.S., Yoo, S.R., Yu, R., ... και Choi, M. S. (2013, March). Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS One*, 8(3).

Pascal, V., Pozuelo, M., Borruel, N., Casellas, F., Campos, D., Santiago, A. και Manichanh, C. (May, 2017). A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*, 66(5), pp. 813-822.

Pei, Z., Bini, E. J., Yang, L., Zhou, M., Francois, F., και Blaser, M. J. (2004, March). Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(12), pp. 4250-4255.

Pendyala, S., Walker, J. M., και Holt, P. R. (2012, May). A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*, 142(5), pp. 1100-1101.

Peng, J., Narasimhan, S., Marchesi, J. R., Benson, A., Wong, F. S., και Wen, L. (2014, September). Long term effect of gut microbiota transfer on diabetes development. *Journal of autoimmunity*, 53, pp. 85-94.

Petnicki-Ocwieja, T., Hrcir, T., Liu, Y. J., Biswas, A., Hudcovic, T., Tlaskalova-Hogenova, H., και Kobayashi, K. S. (2009, September). Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proceedings of the National Academy Sciences USA*, 106(37), pp.15813-15818.

- Philpott, D.J., Girardin, S.E., Sansonetti, P.J. (2001, August). Innate immune responses of epithelial cells following infection with bacterial pathogens. *Current opinion in immunology*, 13(4), pp. 410-416.
- Purchiaroni, F., Tortora, A., Gabrielli, M., Bertucci, F., Gigante, G., Iarino, G., ... και Gasbarrini, A. (2013, February). The role of intestinal microbiota and the immune system. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(3), pp. 323-333.
- Putignani, L., Del Chierico, F., Vernocchi, P., Cicala, M., Cucchiara, S., Dallapiccola, B., και Dysbiotrack Study Group. (2016, February). Gut microbiota dysbiosis as risk and premorbid factors of IBD and IBS along the childhood-adulthood transition. *Inflammatory bowel diseases*, 22(2), pp. 487-504.
- Quin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., ... και Wang, J. (2010, March). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), pp. 59-65.
- Ramakrishna, B. S. (2007, May). The normal bacterial flora of the human intestine and its regulation. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(1), pp. 2-6.
- Ramakrishna, B. S. (2013, December). Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28, pp. 9-17.
- Reddavid, R., Fotolo, O., Caruso, M. G., Stasi, E., Notarnicola, M., Miraglia, C. ... και Gioacchino, L. (2018, December). The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 89, pp. 60-75.
- Reyes, A., Haynes, M., Hanson, N., Angly, F. E., Health, A. C., Rohwer, F., ... και Gordon, J. I. (2010, July). Viruses in the fecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*, 466(7304), pp. 334-338.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., και Mayer, E. A. (2009, May). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology και hepatology*, 6(5): 306-314.
- Ritchie, J. K., Powel – Tuck, J., και Lennard – Jones, J. E. (1978, May). Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *The Lancet*, 311(8074), pp. 1140-1143.
- Rosenstiel, P., Sina, C., End, C., Renner, M., Lyer, S., Till, A., και Schreiber, S. (2007, June). Regulation of DMBT1 via NOD2 and TLR4 in intestinal epithelial cells modulates bacterial recognition and invasion. *The journal of immunology*, 178(12), pp. 8203-8211.
- Ryan, K. K., Tremaroli, V., Clemmensen, C., Kovatcheva-Datchary, P., Myronovych, A., Karns, R, ... και Seeley, R. J. (2014, May). FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*, 509(7499), pp. 183-188.

- Sadabad, M.S., Regeling, A., de Coffau, M.C., Blokzijl, T., Weersma, R.K., Penders, J., ... και Dijkstra, G, (2015, October). The ATG16L1-T300A allele impairs clearance of pathosymbionts in the inflamed ileal mucosa of Crohn's disease patients. *Gut*, 64 (10), pp. 1546-1552.
- Salzman, N. H., Underwood, M. A., και Bevins, C. L. (2007, April). Paneth cells, defensins and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Seminars in immunology*, 19(2), pp. 70-83.
- Sartor, R. B. (2008, February). Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 134(2): 577-594.
- Scanlan, P. D., Shanahan, F., Clune, Y., Collins, J. K., O' Sullivan, G. C., O' Riordan, M., ... και Marchesi, J.R. (2008, March). Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environmental microbiology*, 10(3): 789-798.
- Schink, B. (1997, June). Energetics of syntrophic cooperation in methanogenic degradation. *Microbiology and molecular biology reviews*, 61(2), pp. 262-280.
- Schloissnig, S., Arumugam, M., Sunagawa, S., Mitreva, M., Tap, J., Zhu, A., ... και Bork, P. (2013, January). Genomic variation of the human gut microbiome. *Nature*, 493(7430), pp. 45-50.
- Schnorr, S.L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., ... και Crittenden, A. N. (2014, April). Gut microbiome of the Hadza hunter – gatherers. *Nature communications*, 5(1), pp. 1-12.
- Schulze – Schweifing, K., Banerjee, A., και Wade, W. (2014, November) Comparison of bacterial culture and 16S rRNA community profiling by clonal analysis and pyrosequencing for the characterization of the dentine caries – associated microbiome. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., και Finlay, B. B. (2010, July). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*, 90(3), pp. 859-904.
- Sender, R., Fuchs, S., και Milo R. (2016, August). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLOS Biology*, 14(8).
- Sepehri, S., Kotlowski, R., Bernstein, C. N., και Krause, D. O. (2007, June). Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 13(6), pp. 675-683.
- Shah, S. (2007, March). Dietary factors in the modulation of inflammatory bowel disease activity. *Medscape General Medicine*, 9(1), pp. 60.

- Shulzhenko, N., Morgun, A., Hsiao, W., Battle, M., Yao, M., Gavrilova, O., ... και Matzinger, P. (2011, November). Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nature medicine*, 17(12), pp. 1585-1593.
- Singh, R.K., Chang, H.W., Yan, D., Lee, K.M., Ucmak, D., Wong, K., ... και Liao, W. (2017, April). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1), pp.73.
- Sjogren, Y. M., Jenmalm, M. C., Bottcher, M. F., Bjorksten, B., Sverremark-Ekstrom, E. (2009 April). Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clinical and experimental allergy: journal of the British society for allergy and clinical immunology*, 39(4), pp. 518-526.
- Slebioda, T.J., και Kmiec, Z. (2014, June). Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators of inflammation*, 2014.
- Sokol, H., Seksik, P., Furet, J. P., Firmesse, O., Nion-Larmurier, I., Beaugerie, L., ... και Dore, J. (2009, August). Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflammatory bowel diseases*, 15(8), pp. 1183-1189.
- Sonnenburg, J. L., Xu, J., Leip, D. D., Chen, CH, Westover, B. P., Weatherford, J., ... και Gordon, J. I. (2005, March). Glycan foraging in vivo by an intestine – adapted bacterial symbiont. *Science*, 307(5717), pp. 1955-1959.
- Srikanth, C. V., και McCormick, B. A. (2008, October). Interactions of the intestinal epithelium with the pathogen and the indigenous microbiota: a three-way crosstalk. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, 2008.
- Stappenbeck, T. S., Hooper, L.V., και Gordon, J. I. (2002, November). Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(24), pp. 15451-15455.
- Swidsinski, A., Weber, J., Loening – Bauke, V., Hale, L. P., και Lochs, H. (2005, July). Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical microbiology*, 43, pp. 3380-3389.
- Tan, H., και O' Toole, P. W. (2015, April). Impact of diet on the human intestinal microbiota. *Current Opinion in Food Science*, 2, pp. 71-77.
- Tasse, L., Bercovici, J., Pizzut-Serin, S., Robe, P., Tap, J., Klopp, C., ... και Potoschi-Veronese, G. (2010, November). Functional metagenomics to mine the human gut microbiome for dietary fiber catabolic enzymes. *Genome research*, 20(11), pp. 1605-1612.
- Tazzini, N. (2015). Human gut microbiota: definition, composition and the effect of diet. Tuscany diet: biochemistry, metabolism, nutrition. Retrieved 21/01/2021 from:

<https://www.tuscany-diet.net/2015/11/28/human-microbiota-definition-composition-functions/>

Tjalsma, H., Boleij, A., Marchesi, J. R., και Dutilh, B. E. (2012, June). A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nature reviews microbiology*, 10(8), pp. 575-582.

Toor, D., Wasson, M. K., Kumar, P., Karthikeyan, G., Kaushik, N. K., Goel, C., ... και Prakash, H. (2019, May) Dysbiosis disrupts gut immune homeostasis and promotes gastric diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(10), pp. 2432.

Torok, H. P., Glas, J., Tonenchi, L., Mussack, T., και Folwaczny, C. (2004, July). Polymorphisms of the lipopolysaccharide-signaling complex in inflammatory bowel disease: association of a mutation in the toll-like receptor 4 gene with ulcerative colitis. *Clinical immunology*, 112(1), pp. 85-91.

Tremaroli, V., και Backhed F. (2012, September). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489, pp. 242-249.

Tremellen, K., και Pearce, K. (2012, July). Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA) – a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical hypotheses*, 79(1), pp.104-112.

Triantafyllidi, A., Xanthos, T., Papalois, A., και Triantafyllidis, J. K. (2015, April - June). Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology*, 28(2), pp. 210-220.

Triantafyllou, A., Chaviaras, N., Sergentanis, T. N., Protopapa, E., Tsaknis, J. (2007, April). Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population. *Journal of ethnopharmacology*, 111(1), pp. 43-49.

Turnbaugh, P. J., Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Knight, R., και Gordon, J. I. (2009, November). The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science translational medicine*, 1(6).

Ubeda, C., και Pamer, E. G. (2012, September). Antibiotics, microbiota and immune defense. *Trends in immunology*, 33(9), pp. 459-466.

Vaishnavi, C. (2013, October- December). Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian journal of medical microbiology*, 31(4), pp. 334-342.

Vaughan, E. E., Schut, F., Heilig, H. G, Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., και Akkermans, A. D. (2000, March). A molecular view of the intestinal ecosystem. *Current issues in intestinal microbiology*, 1(1), pp. 1-12.

Venegas, D. P., De la Fuente, M. K., Landskron, G., Gonzalez, M. J., Quera, R., Dijkstra G. ... και Hermoso, M.A. (2019, March). Short chain fatty acids (SCFAs) – mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in immunology*, 10, pp. 277.

Vermeire, S. (2006, October). Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology και therapeutics*, 24(3): 2-10.

Vijay-Kumar, M., Aitken, J.D., Carvalho, F. A., Cullender, T. C., Mwangi, S., Srinivasan, S., ... και Gewirtz, A. T. (2010, April). Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science*, 328(5975), pp. 228-231.

Voreades, N., Kozil, A., και Weir, T.L. (2014, September). Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Frontiers in microbiology*, 5, pp. 494.

Vrakas, S., Mountzouris, K.C., Michalopoulos, G., Karamanolis, G., Papatheodoridis, G., Tzathas, C., και Gazouli, M. (2017, January). Intestinal bacteria composition and translocation of bacteria in inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 12(1).

Walker, A.W., Sanderson, J. D., Churcher, C., Parkes, G. C., Hudspith, B. N., Rayment, N, Petrovska, L. (2011, January). High throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC microbiology*, 11(1), pp. 7.

Wallace, B. D., Wang, H., Lane, K.T., Scott, J. E., Orans, J., Koo, J. S., ... και Redinbo, M. R. (2010, November). Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*, 330(6005), pp. 831-835.

Wen, L., Ley, R. E., Volchkov, P. V., Stranges, P. B., Avanesyan, L., Stonebraker, A. C., ... και Chervonsky, A.V. (2008, October). Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature*, 455(7216), pp. 1109-1113.

White JS, Hoper M, Parks RW, Clements WDB, Diamond T. (2006, May). Patterns of bacterial translocation in experimental biliary obstruction. *Journal of Surgical Research*, 132(1), pp. 80-84.

Wlodarska, M., Thaiss, C.A, Nowarski, R., Henao-Mejia, J., Zhang, J. P., Brown, E. M., ... και Flavell, R. A. (2014, February). NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*, 156(5), pp. 1045-1059.

Wu, G. D., Chen, J., Hoffman, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., και Lewis, JD. (2011, October). Linking long term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), pp. 105-108.



Wylie, K. M., Mihindikulasuriya, K.A., Zhou, Y., Sodergren, E., Storch, G. A., και Weinstock, G. M. (2014, September). Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC biology*, 12, pp. 71.

Yan, F., Cao, H., Cover, T. L., Washington, M. K., Shi, Y., Liu, L. ... και Polk, D. B. (2011, June). Colon-specific delivery of a probiotic – derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR –dependent mechanism. *The Journal of clinical investigation*, 121(6), pp. 2242-2253.

Zhang, H., DiBaise, J. K., Zuccolo, A., Kudrna, D., Braidotti, M., Yu, Y., ... και Krajmalnik-Brown, R. (2009, February). Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), pp. 2365-2370.