



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**« Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην αιτιοπαθογένεια και
τη διαχείριση της ελκώδους κολίτιδας. Βιβλιογραφική
ανασκόπηση. »**

**Καφετζής Γεώργιος
Γενικός Χειρουργός**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Παπακωνσταντίνου Ιωάννης, Επιβλέπων Καθηγητής
Μπαλόγιαννης Ιωάννης, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Κουκούλης Γεώργιος, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής**

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



**“The role of the gut microbiota in etiology and management of
ulcerative colitis; A literature review “**

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
2. 1. ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ.....	7
2.1.1. Η φυσιολογική εντερική χλωρίδα.....	7
2.1.2. Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος.....	7
2.1.3. Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού.....	13
2.2. Η ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.....	19
2.2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία για την ελκώδη κολίτιδα.....	19
2.2.2. Η παθοφυσιολογία της ελκώδους κολίτιδας.....	20
2.2.3. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας.....	23
2.3. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.....	
2.3.1. Η δυσβίωση της εντερικής χλωρίδας στην ελκώδη κολίτιδα.....	26
2.3.2. Μεταβολομική ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος στην ελκώδη κολίτιδα.....	27
2.3.3. Γενετικές μεταλλάξεις στο μικροβίωμα και ελκώδους κολίτιδα.....	31
2.3.4. Μικροβίωμα και ανοσιακή απάντηση στην ελκώδη κολίτιδα.....	33
2.3.5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και μικροβίωμα στην ελκώδη κολίτιδα.....	34
2.4. ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ.....	36
2.4.1. Τα πρεβιοτικά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.....	37
2.4.2. Τα προβιοτικά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.....	37
2.4.3. Τα αντιβιοτικά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.....	39
2.4.4. Διατροφή και μικροβίωμα στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.....	39
2.4.5. Μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.....	40
3. ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	43
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	44

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια χρόνια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου με παγκόσμια κατανομή.

Η αιτιοπαθογένεια της δεν είναι πλήρως κατανοητή, με ένα σύνολο γονιδιακών, περιβαλλοντικών και διατροφικών παραγόντων να συμβάλλουν στην εμφάνιση και την εξέλιξη της.

Το μικροβίωμα του εντέρου αφορά το σύνολο των μικροοργανισμών που αποικίζουν τον ανθρώπινο εντερικό σωλήνα. Αποτελεί ένα ιδιαίτερα σύνθετο οικοσύστημα που βρίσκεται σε διαρκή αλληλεπίδραση με τον μεταβολισμό και το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, καθορίζοντας πολλές από τις φυσιολογικές διεργασίες στον οργανισμό. Το μικροβίωμα του εντέρου είναι ένα δυναμικό περιβάλλον, με μια πληθώρα παραγόντων -τροποποιήσιμων και μη-, να μεταβάλλουν τη σύσταση και τις ιδιότητες του.

Τα τελευταία έτη, όλο και περισσότεροι ερευνητές προσπαθούν να αποσαφηνίσουν τη σχέση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της ελκώδους κολίτιδας.

Επιπρόσθετα, η μελέτη της εντερικής μικροχλωρίδας έχει δώσει νέες προοπτικές στην αντιμετώπιση αυτής της χρόνιας φλεγμονώδους ασθένειας.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση δεδομένων από τη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη συμμετοχή του μικροβιώματος του εντέρου στην αιτιοπαθογένεια της ελκώδους κολίτιδας, αλλά και η παρουσίαση των νεότερων εξελίξεων που φέρνουν το μικροβίωμα στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος, ως έναν καινοτόμο τρόπο αντιμετώπισης της συγκεκριμένης ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

Λέξεις κλειδιά: ελκώδης κολίτιδα, εντερικό μικροβίωμα, φλεγμονή, μεταμόσχευση κοπράνων

ABSTRACT

Ulcerative colitis is a chronic idiopathic inflammatory disease with worldwide distribution.

The pathogenesis of ulcerative colitis is not fully understood, as multiple genetic, environmental and dietary factors seem to participate in its development.

Human gut microbiota refers to the total population of microorganisms that colonize the human digestive tract. The microbiota is a very complex ecosystem that is in constant interaction with the metabolic and immune system of the host, modulating many physiological processes. The gut microbiota is changing constantly, with many modifiable and non-modifiable factors affecting both its composition and its properties.

In recent years, more and more researchers are trying to clarify the relationship between the gut microbiome and ulcerative colitis.

In addition, the study of the intestinal microflora has provided new perspectives in the treatment of this chronic inflammatory disease.

The purpose of this bibliographic review is to present data from the modern international literature regarding the involvement of the gut microbiome in the etiology of ulcerative colitis, but also to present the latest developments that bring the microbiome to the center of research interest, as a possible innovating therapeutic option for the treatment of this complex idiopathic inflammatory disease.

Key words: ulcerative colitis, gut microbiota, inflammation, fecal microbiota transplantation

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ελκώδης κολίτιδα (ulcerative colitis, UC) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που αφορά το παχύ έντερο και η επίπτωση της διεθνώς τα τελευταία χρόνια αυξάνεται.

Η αιτιοπαθογένεια της δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ωστόσο εκτιμάται ότι πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση της.

Σύμφωνα με την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία, η γενετική προδιάθεση, οι βλάβες του επιθηλιακού εντερικού φραγμού, οι διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς καθώς και το περιβάλλον είναι μερικοί από τους παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση της.^[1]

Τα συμπτώματα της νόσου είναι χρόνια και επώδυνα, υποβιβάζοντας σε πολύ σημαντικό βαθμό το επίπεδο ζωής των ασθενών που πάσχουν από αυτήν.

Η θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας είναι ιδιαίτερα σύνθετη και, παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στα θεραπευτικά σχήματα, μόλις ένα 40% των ασθενών επιτυγχάνει πλήρη ύφεση εντός ενός έτους^[2].

Το παραπάνω γεγονός, σε συνδυασμό με την τοξικότητα που εμφανίζουν για τους ασθενείς οι χρόνιες φαρμακευτικές αγωγές, δείχνουν την ανάγκη για ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

Το εντερικό μικροβίωμα αφορά το σύνολο των τρισεκατομμυρίων μικροοργανισμών που βρίσκονται στο ανθρώπινο γαστρεντερικό σύστημα.

Ο σχηματισμός και ο πολλαπλασιασμός του μικροβιώματος ξεκινά κατά τη γέννηση και σταδιακά τροποποιείται ανάλογα το γενετικό, διατροφικό και περιβαλλοντικό υπόβαθρο κάθε ανθρώπου.

Η τροποποίηση της σύστασης του μικροβιώματος μπορεί να αλλάξει τη λειτουργία του εντέρου, καθώς και την ανοσιακή απάντηση. Η τροποποίηση αυτή οδηγεί σε μια προ-φλεγμονώδη απάντηση, η οποία μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση πολλών ασθενειών του γαστρεντερικού συστήματος και όχι μόνο.^[3]

Νεότερα δεδομένα δείχνουν τη σημασία της διαταραχής του μικροβιώματος στην εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας μέσω διαφόρων παθογενετικών μηχανισμών, όπως είναι η μείωση της φυσικής ανοσίας του εντερικού βλεννογόνου.^[4]

Συνεπώς η μελέτη του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος και η συμβολή του στην αιτιοπαθογένεια της ελκώδους κολίτιδας είναι ένα σύγχρονο θέμα που απασχολεί έντονα την επιστημονική κοινότητα σήμερα.

Επιπροσθέτως, υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια αναφορικά με τον αν η αποκατάσταση του εντερικού μικροβιώματος είτε μέσω της δίαιτας ή μέσω νεότερων θεραπευτικών τεχνικών θα μπορούσε να θεραπεύσει ή να βελτιώσει σημαντικά την κλινική εικόνα ενός ασθενή που πάσχει από τη συγκεκριμένη χρόνια φλεγμονώδη νόσο.^[5]

2. 1. ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

2. 1. 1. Φυσιολογική εντερική χλωρίδα

Με τον όρο ‘μικροβίωμα του εντέρου’ γίνεται αναφορά στο σύνολο των μικροοργανισμών που αποικίζουν τον ανθρώπινο εντερικό σωλήνα.^[6]

Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι ένα σύνθετο, δυναμικό και ετερογενές οικοσύστημα που αποτελείται από βακτήρια, ιούς, μύκητες και πρωτόζωα. Ο αριθμός των μικροοργανισμών αυτών ξεπερνά τα 100 τρισεκατομμύρια, αριθμός σχεδόν δεκαπλάσιος από τον αριθμό των σωματικών και γεννητικών κυττάρων που απαντώνται σε έναν ανθρώπινο οργανισμό.^[7]

Το οικοσύστημα αυτό βρίσκεται σε διαρκή αλληλεπίδραση με τον ξενιστή του, καθορίζει πολλές από τις φυσιολογικές διεργασίες του και συμβάλλει στην ομοιόσταση του. Όλα τα ανωτέρω οδηγούν ορισμένους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα είναι ένα ‘απαραίτητο όργανο’ του ανθρώπινου σώματος.^[8]

Την τελευταία δεκαετία ο αριθμός των μελετών που αφορούν το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει αυξηθεί εκθετικά, κατ’ αρχάς λόγω της υπόθεσης ότι το μικροβίωμα εμπλέκεται στη διατήρηση πολλών φυσιολογικών διεργασιών του ανθρώπινου οργανισμού, ενώ οι διαταραχές του σχετίζονται με την εμφάνιση ποικίλων ασθενειών.

Ένας δεύτερος λόγος που φέρνει το μικροβίωμα στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος, είναι η ανάπτυξη νέων, σύγχρονων τεχνικών που επιτρέπουν την εκτενή μελέτη του.

Μέχρι πρότινος, με τη χρήση βακτηριακών καλλιεργειών, ήταν εφικτή η απομόνωση μόλις του 10%-25% του εντερικού μικροβιώματος καθώς η πλειοψηφία των μικροοργανισμών που το απαρτίζουν είναι αναερόβιοι. Έπειτα, με την ανάπτυξη καλλιεργειών σε αναερόβιες συνθήκες, αναδείχθηκαν κάποια κυρίαρχα βακτηριακά γένη όπως *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, ωστόσο η διαδικασία ήταν εξαιρετικά χρονοβόρα και δεν ήταν δυνατόν να αναδείξει τα ειδικά χαρακτηριστικά κάθε βακτηριακού είδους. Σήμερα, χάρη στην ανάπτυξη τεχνικών όπως η αλληλούχιση του βακτηριακού γονιδιώματος, η βιοπληροφορική ανάλυση αλλά και τεχνικών μεταγενωμικής, η έρευνα γύρω από το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα έχει αλλάξει ριζικά.^[9]

2.1.2. Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος

Το μικροβίωμα του εντέρου απαρτίζεται από περισσότερα από 1500 είδη βακτηρίων, τα οποία ταξινομούνται σε πάνω από 50 βακτηριακά φύλα,^[10] με κυριότερα τα *Bacteroidetes* και *Firmicutes*, ενώ ακολουθούν τα *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Actinobacteria* και *Verrucomicrobia*.

Σύμφωνα με τις μελέτες, τα ανωτέρω φύλα συνθέτουν περίπου το 90% του ολικού μικροβιώματος στον άνθρωπο.^[11]

Υπάρχουν, ωστόσο, αρκετοί παράγοντες που μπορούν να τροποποιήσουν τη σύσταση και την λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, με τους κυριότερους να είναι το γονιδιακό προφίλ του οργανισμού, η διατροφή, η ηλικία, η λήψη ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών, το στρες και η φυσική κατάσταση του ανθρώπου.

Επίσης, έξεις όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται παίζουν ρόλο.

Ακόμη, φαίνεται πως το εντερικό μικροβίωμα και η διαμόρφωση του ξεκινούν από πολύ νωρίς, με την ενδομήτριο ζωή και τη μέθοδο του τοκετού να έχουν σημαντική επιρροή στην τελική σύσταση του.

Διατροφή

Η διατροφή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος και μπορεί να επηρεάσει είτε θετικά είτε αρνητικά την ανάπτυξη του. Αλλαγές στην διατροφή συνοδεύονται από αλλαγές στον αριθμό και τις αναλογίες μεταξύ ορισμένων βακτηριακών ειδών, αλλά και από αλλαγές στους μεταβολίτες που παράγονται στο περιβάλλον του εντέρου.^[12]

Μετά την γέννηση, η διατροφή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διαμόρφωσης του εντερικού μικροβιώματος του νεογνού, η οποία γίνεται βάσει των θρεπτικών συστατικών που είναι διαθέσιμα την κάθε χρονική στιγμή. Στην αρχή της ζωής, τα βακτήρια του εντέρου εκφράζουν κυρίως γονίδια που εμπλέκονται στην πέψη ολιγοσακχαριτών του μητρικού γάλακτος, ενώ αργότερα με την εισαγωγή των στερεών τροφών, το γονιδίωμα των βακτηρίων εμπλουτίζεται, δίνοντας την δυνατότητα στον οργανισμό να μεταβολίσει μεγαλύτερες οργανικές ενώσεις όπως είναι οι βιταμίνες και οι πολυσακχαρίτες.^[13]

Επιπρόσθετα, ο τρόπος με τον οποίο θα τραφεί το βρέφος φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην σύσταση του εντερικού μικροβιώματος.^[14] Ο θηλασμός οδηγεί σε ανάπτυξη των βακτηρίων του είδους Actinobacteria, ενώ αντίθετα αναστέλλει στην ανάπτυξη των ειδών Firmicutes και Proteobacteria. Το μητρικό γάλα περιέχει ολιγοσακχαρίτες που μεταβολίζονται επαρκώς από τα ανωτέρω βακτήρια με αποτέλεσμα την αύξηση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού (SCFAs), γεγονός που πυροδοτεί την παραγωγή αντισωμάτων IgG από το ανοσοποιητικό σύστημα. Από την άλλη πλευρά, στο έντερο των βρεφών που σιτίζονται με φόρμουλα, παρατηρείται υπεροχή των ειδών Bacteroides, Streptococci, Enterobacteria και Clostridia.^[15,16]

Μετά την παιδική ηλικία, το μικροβίωμα του εντέρου συνεχίζει τη διαμόρφωση του με την δίαιτα να καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την λειτουργία, τη δομή και την ποικιλομορφία του. Η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών είναι απαραίτητη για την διατήρηση του φραγμού στον βλεννογόνο του εντέρου^[17], καθώς επίσης βελτιώνει τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, διατηρώντας καλύτερο μεταβολικό προφίλ.^[18]

Από την άλλη πλευρά, μια διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνη και λίπος έχει συνδεθεί με κυριαρχία βακτηριακών πληθυσμών ανθεκτικών στη χολή, όπως τα *Bacteroides*, *Bilophila*, *Alistipes*, ενώ ταυτόχρονα ο πληθυσμός του φύλου *Firmicutes* μειώνεται.^[19,20] Οι ανωτέρω αλλαγές οδηγούν σε αποδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και ανάπτυξη χρόνιων διαταραχών του μεταβολισμού.^[21]

Γενετικοί παράγοντες

Τα γονίδια του ξενιστή επηρεάζουν σημαντικά την ποικιλομορφία των βακτηριακών ειδών στο έντερο και την ευαισθησία τους στα διάφορα παθογόνα. Το μικροβίωμα έχει συνδεθεί με μια πληθώρα γονιδίων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού. Εξειδικευμένοι υποδοχείς των εντεροκυττάρων ανιχνεύουν τους μικροοργανισμούς και τροποποιούν αναλόγως τη σύσταση του μικροβιώματος. Η τροποποιήσεις αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές, καθώς μπορούν να οδηγήσουν σε εμφάνιση, ή αντίθετα σε ύφεση ορισμένων ασθενειών που συνδέονται με τον εντερικό μικροβίκοσμο.^[22] Σύμφωνα με τις έρευνες, η κληρονομικότητα είναι ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει τη σύσταση. Τα βακτηριακά φύλα *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Euryarchaeota*, *Tenericutes* φαίνεται να μεταβιβάζονται στους απογόνους, ενώ αντίθετα τα βακτήρια *Bacteroidetes* που αφθονούν στο έντερο δεν ακολουθούν το ίδιο μοντέλο κληρονομικότητας.^[23]

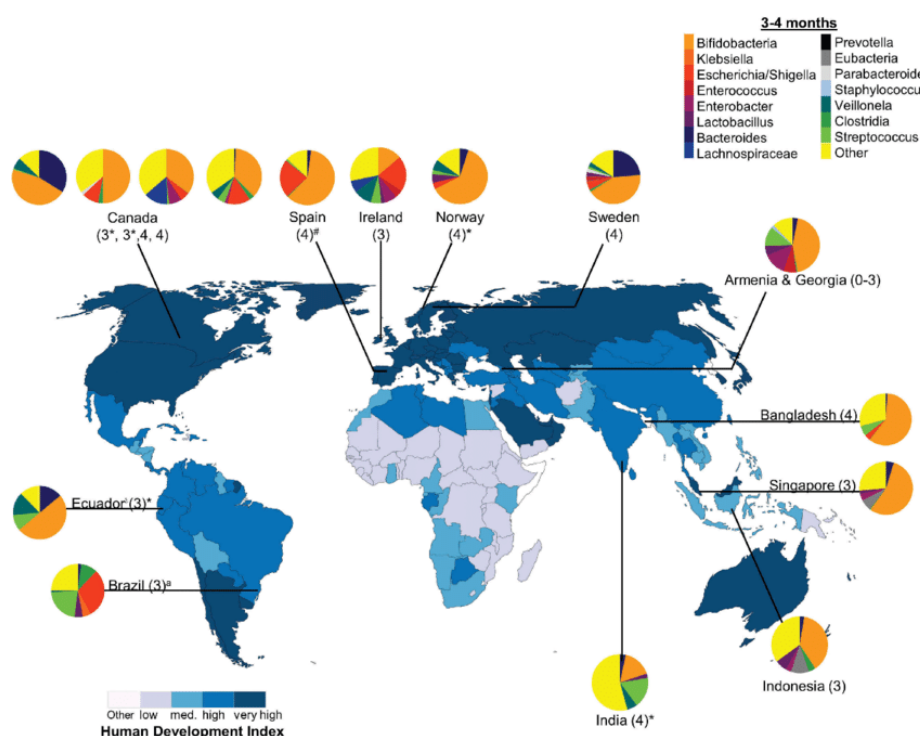
Ακόμη, νεότερα δεδομένα επιβεβαιώνουν την υψηλή ομοιότητα του τρόπου κληρονομικότητας, αλλά και της λειτουργικότητας συγκεκριμένων γονιδίων που σχετίζονται με το μικροβίωμα μεταξύ του χοίρου, του ανθρώπου και του ποντικού. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει τον παρόμοιο μηχανισμό της γενετικής επίδρασης του ξενιστή στο μικροβίωμα του εντέρου στα διάφορα είδη θηλαστικών.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω αποτελέσματα, υπάρχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο που θα καθορίσει, τελικά, τη σύσταση των μικροβίων στον εντερικό αυλό.^[24]

Ηλικία

Η ηλικία του οργανισμού είναι επίσης καθοριστική για τη σύσταση του μικροβιώματος. Ήδη από τη γέννηση ο αποικισμός του εντερικού αυλού παρουσιάζει μεγάλες διαφορές μεταξύ των νεογνών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό και των νεογνών που γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Αμέσως μετά τη γέννηση το εντερικό μικροβίωμα εμπλουτίζεται, με τα αερόβια *Proteobacteria* να είναι το πρώτο που θα εμφανιστεί στον εντερικό αυλό του ανθρώπου. Τα *Proteobacteria* μειώνουν τα επίπεδα οξυγόνου στην περιοχή και έτσι ευοδώνεται ο αποικισμός του εντέρου από αναερόβια στελέχη όπως τα *Firmicutes*, *Actinobacteria*, and *Bacteroides*.^[25] Η πιο σημαντική περίοδος για την ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος είναι το πρώτο έτος ζωής, με την βακτηριακή ποικιλομορφία να είναι χαμηλή κατά την γέννηση και να αυξάνεται ραγδαία με την πάροδο των μηνών.^[26] Στην παιδική ηλικία (2-5 ετών), το μικροβίωμα αρχίζει να σταθεροποιείται και τα στελέχη *Firmicutes* και *Bacteroidetes*

αφθονούν, δίνοντας τη δυνατότητα παραγωγής βουτυρικού οξέος, γεγονός που, όπως θα αναφερθεί σε επόμενο εδάφιο, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε διάφορες λειτουργίες του οργανισμού.^[27] Στην προ-εφηβική ηλικία (7-12 ετών), το μικροβίωμα εμπλουτίζεται με βακτηριακά στελέχη υπεύθυνα για την παραγωγή μικρομορίων υψίστης σημασίας για τον οργανισμό όπως η κοβαλαμίνη (B12) και το φυλλικό οξύ (B9)^[28], ενώ κατά την εφηβεία (11-18 ετών) παρατηρείται τεράστια αύξηση στα στελέχη Clostridia και Bifidobacteria. Στην ενήλικη ζωή, στο έντερο ενός υγιούς ανθρώπου κυριαρχούν επίσης τα στελέχη Firmicutes και Bacteroidetes, αλλά ανευρίσκονται επίσης σημαντικοί πληθυσμοί των Verrucomicrobia, Actinobacteria και Proteobacteria.^[29] Η γήρανση επηρεάζει δραματικά τον εντερικό μικροβιόκοσμο, με την βακτηριακή ποικιλομορφία να μειώνεται. Οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες σε συνδυασμό με το γήρας οδηγούν σε αλλαγή πολλών φυσιολογικών διεργασιών του οργανισμού. Παρατηρείται σημαντική μείωση των Bifidobacteria και Bacteroides, καθώς και των στελεχών που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), γεγονός που αποδυναμώνει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού και οδηγεί σε σημαντική αύξηση και δραστηριότητα των ευκαιριακών παθογόνων.^[30] Επιπρόσθετα, στο έντερο των υπερηλίκων παρατηρούνται αυξημένοι πληθυσμοί Fusobacteria, Clostridia, Eubacteria και υποχρεωτικά αναερόβιων βακτηρίων.^[14] Οι ανωτέρω αλλαγές που παρατηρούνται με τη γήρανση έχουν συσχετιστεί με τη διατροφή που συχνά ακολουθούν οι άνθρωποι >65 ετών αλλά και με την αύξηση των παραγόντων φλεγμονής στον οργανισμό.^[31]



Εικόνα 1. Σύσταση εντερικού μικροβιώματος σε βρέφη ηλικίας 3-4 μηνών από διαφορετικούς πληθυσμούς σε όλο τον κόσμο. (Quin C, Gibson DL. Human behavior, not race or geography, is the strongest predictor of microbial succession in the gut bacteriome of infants. Gut Microbes. 2020 Sep 2;11(5):1143-1171)

Χρήση αντιβιοτικών

Η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να καταστρέψει τα παθογόνα, αλλά και τα ευεργετικά βακτήρια στο έντερο, διαταράσσοντας την ισορροπία του μικροβιώματος και προκαλώντας μια κατάσταση που ονομάζεται δυσβίωση.^[32] Τα αντιβιοτικά επεμβαίνουν στον μηχανισμό με τον οποίο το μικροβίωμα αναστέλλει τα διάφορα παθογόνα.^[33]

Το τελικό αποτέλεσμα της χορήγησης αντιβιοτικών φαρμάκων στο εντερικό μικροβίωμα εξαρτάται από το είδος του αντιβιοτικού αλλά και από το χρονικό διάστημα της χορήγησης.

Θεραπεία με κλινδαμυκίνη για δύο έτη προκαλεί μη αντιστρεπτή καταστροφή των βακτηρίων *Bacteroides*. Χρήση κλαριθρομυκίνης ως μέρος της τριπλής θεραπείας για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού οδηγεί σε μείωση του πληθυσμού του φύλου *Actinobacteria*, ενώ η σιπροφλοξασίνη οδήγησε σε μείωση των αποικιών *Ruminococcus*, η οποία δεν αποκαταστάθηκε με το πέρας έξι μηνών από το τέλος της θεραπείας. Τέλος, η βανκομυκίνη οδηγεί σε καταστολή των βακτηρίων *Bacteroidetes*, *Fuminococcus* και *Faecalibacterium*, ωστόσο φαίνεται να αυξάνει τα *Proteobacteria*.^[34]

Φυσική άσκηση

Σύμφωνα με τις έρευνες, η ποικιλομορφία των βακτηριακών ειδών στον ανθρώπινο εντερικό αυλό είναι στενά συνδεδεμένη με την φυσική άσκηση, την επάρκεια διαιτητικής πρωτεΐνης και τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης.^[35] Η άσκηση οδηγεί σε σημαντική αύξηση της μικροβιακής ποικιλομορφίας. Στον εντερικό αυλό ενός υγιούς αθλητή παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα βακτηρίων *Firmicutes* και χαμηλότερα επίπεδα βακτηρίων *Bacteroidetes*.

Νεότερα δεδομένα δείχνουν τα βακτήρια *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Akkermansia* να αυξάνονται υπό την επίδραση της άσκησης, ενώ αντίθετα μειώνονται τα είδη *Proteobacteria*, *Turicibacter* and *Rikenellaceae*.^[36] Ακόμη, μέσω της άσκησης παρατηρείται αύξηση του πληθυσμού των *Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, και *Erysipelotrichaceae*. Η αύξηση των πληθυσμών αυτών οδηγεί σε σημαντική αύξηση των επιπέδων βουτυρικού οξέος και λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού, γεγονός που καθορίζει την υγεία όχι μόνο του εντέρου αλλά και πολλών φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού.^[37]

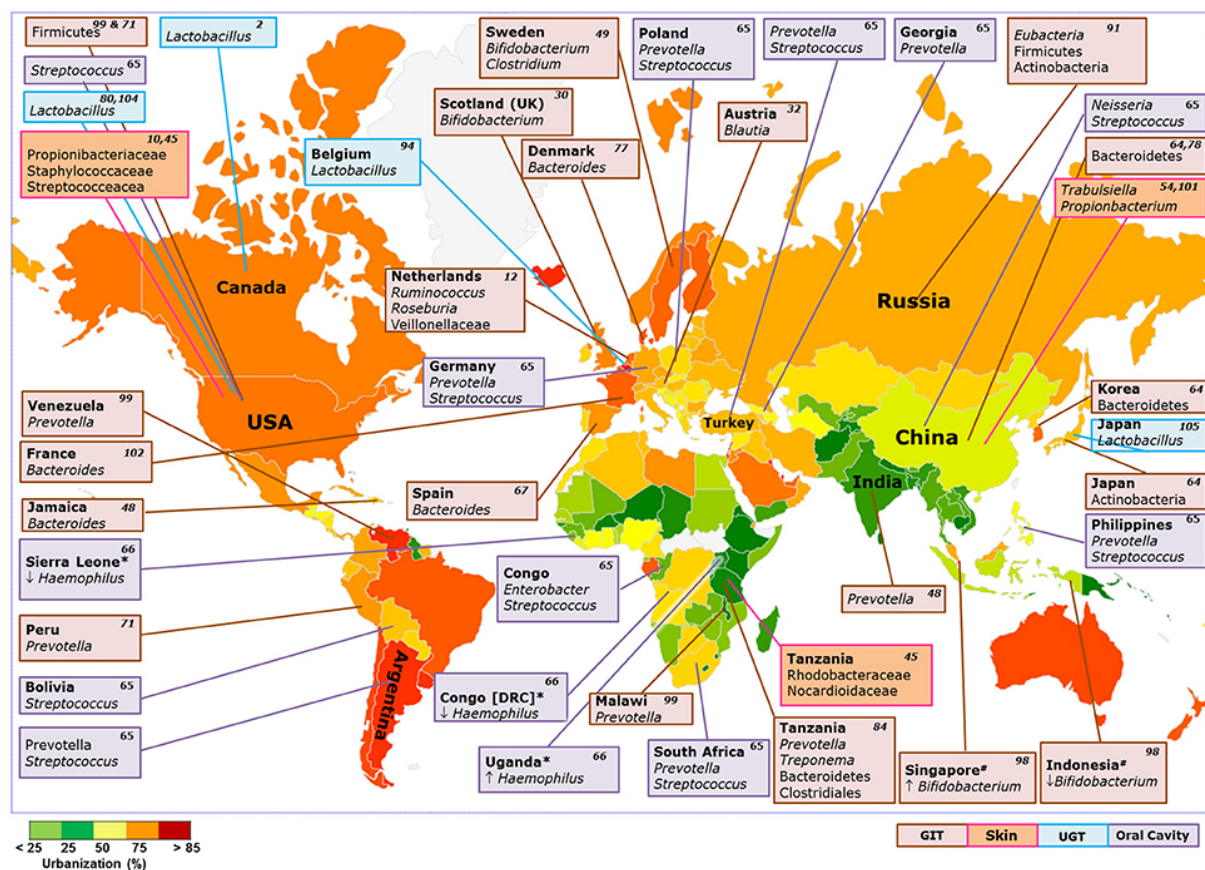
Οι αθλητές παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής και βελτιωμένους μεταβολικούς δείκτες σε σχέση με τον πληθυσμό που δεν αθλείται, ενώ συγχρόνως παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά θνητότητας χάρη στην αναστολή της χρόνιας φλεγμονής.^[38] Τέλος, επιστημονικές μελέτες προτείνουν την φυσική άσκηση ως επικουρική θεραπεία σε νόσους που σχετίζονται με τη δυσβίωση του μικροβιώματος, όπως οι παχυσαρκία, αλλά και σε άλλες ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος.^[39]

Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει τη σύσταση του μικροβιώματος στον εντερικό αυλό.^[40] Σύμφωνα με έρευνα του 2013, σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στο μικροβίωμα υγιών ανθρώπων πριν και μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Τα ποσοστά των αποικιών Firmicutes και Actinobacteria σημείωσαν αύξηση, ενώ αντίθετα οι πληθυσμοί των Bacteroidetes και Proteobacteria μειώθηκαν.^[41]

Γεωγραφική κατανομή

Η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος ενός οργανισμού αλλάζει ανά τον κόσμο. Τα διάφορα βακτηριακά στελέχη αυξομειώνονται ανάλογα τη γεωλογική θέση του οργανισμού^[42], γεγονός που θα μπορούσε εύκολα να εξηγηθεί από τις αλλαγές της διατροφής, του τρόπου ζωής και του γενετικού υποβάθρου που παρατηρούνται στις διάφορες χώρες του πλανήτη.^[43]



Εικόνα 2. Κυρίαρχα βακτηριακά είδη στο μικροβίωμα εντέρου, δέρματος, ουρογεννητικού συστήματος και στοματικής κοιλότητας σε διαφορετικούς πληθυσμούς σε όλον τον κόσμο.(Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. Front Microbiol. 2017 Jun 23;8:11620)

2.1.3. Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού

Η ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος στον άνθρωπο αρχίζει πολύ νωρίς, πριν ακόμη τη γέννηση του. Το μικροβίωμα συμβάλλει στην διατήρηση της ομοιόστασης και στη σωστή λειτουργία πολλών συστημάτων του οργανισμού. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των τροφών και την μετατροπή τους σε ενέργεια, ζει και πολλαπλασιάζεται στην επιφάνεια του γαστρεντερικού σωλήνα, διατηρώντας ένα σταθερό περιβάλλον που προστατεύει από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών, ενώ συγχρόνως αποτελεί βασικό πυλώνα του ανοσολογικού συστήματος, συμβάλλοντας τόσο στην ενδογενή, όσο και στην επίκτητη ανοσία. Επιπρόσθετα, μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, παίζει καθοριστικό ρόλο στην νευρολογική ανάπτυξη του οργανισμού.

Ο ρόλος του μικροβιώματος στον μεταβολισμό

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος σε μεγάλο ποσοστό λαμβάνει τα θρεπτικά συστατικά του από αποπίπτοντα εντερικά επιθηλιοκύτταρα και από τους διαιτητικούς υδατάνθρακες τους οποίους διασπά σε μικρότερες βιοενεργές ενώσεις. Τα βακτήρια μπορούν να μεταβολίζουν τους υδατάνθρακες που είναι ανθεκτικοί στην πέψη, όπως είναι η κυτταρίνη, οι ημικυτταρίνες, η πηκτίνη, το ανθεκτικό άμυλο, οι ολιγοσακχαρίτες και η λιγνίνη, και να τους μετατρέπουν σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), όπως το οξικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το βουτυρικό οξύ. Τα οξέα αυτά διαφεύγουν από την ανώτερη γαστρεντερική οδό και εισέρχονται στο παχύ έντερο.^[44,45]

Η ανωτέρω διαδικασία ονομάζεται ζύμωση (fermentation) και πραγματοποιείται κυρίως από τα βακτηριακά φύλα Firmicutes και Bacteroidetes, καθώς και από κάποια αναερόβια στελέχη.^[46]

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) είναι άκρως απαραίτητα για μια πληθώρα φυσιολογικών διεργασιών και ως εκ τούτου, διαταραχές στη βιοσύνθεση επηρεάζουν την υγεία του οργανισμού.^[47]

Τα λιπαρά οξέα αυτά και ιδίως το βουτυρικό οξύ είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου και υπολογίζεται ότι παρέχουν περίπου το 10% της ολικής ενέργειας που θα λάβει από τη διατροφή του ο άνθρωπος.

Το βουτυρικό και προπιονικό οξύ ρυθμίζουν τη φυσιολογία του εντέρου, ενώ το οξικό οξύ δρα ως υπόστρωμα για άλλες διαδικασίες του μεταβολισμού όπως η γλυκονεογένεση, η λιπογένεση και η βιοσύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ.^[48]

Το βουτυρικό οξύ, εκτός από σημαντική πηγή ενέργειας ρυθμίζει την ομοιόσταση, καθώς διεγείρει τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα. Η διέγερση αυτή θα οδηγήσει αφ' ενός στην παραγωγή GLP-1 (glucagon-like peptide) από τα εξειδικευμένα νευροενδοκρινή L κύτταρα του εντέρου, και αφ' ετέρου στην έκκριση λεπτίνης από τα κύτταρα του λιπώδη ιστού.^[49,50]

Ακόμη, το βουτυρικό οξύ ελαχιστοποιεί την επίδραση βλαβερών μεταβολιτών.

Τα επίπεδα των SCFAs που θα παραχθούν από τη ζύμωση καθορίζονται από τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος στο εκάστοτε τμήμα του παχέως εντέρου. Η πλειοψηφία της ζύμωσης των υδατανθράκων λαμβάνει χώρα στο εγγύς τμήμα του κόλου, ενώ αντίθετα στο άπω τμήμα του κόλου τα βακτήρια χρησιμοποιούν άλλες πηγές, πρωτεΐνες και αμινοξέα, για την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, καθώς οι υδατάνθρακες προοδευτικά εξαντλούνται. Το pH στο εγγύς τμήμα του παχέως εντέρου είναι στα χαμηλότερα επίπεδα λόγω της μέγιστης ζύμωσης (pH 5.5-6.5), ενώ στο άπω τμήμα του παχέως εντέρου είναι πιο υψηλό (pH 6.5-7).^[51]

Η υψηλή συγκέντρωση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου στον εντερικό αυλό αναστέλλει την ανάπτυξη gram-αρνητικών εντεροβακτηριδίων, όπως στελέχη των παθογόνων *Salmonella* και *Escherichia coli*, διατηρώντας την ομοιότητα του οργανισμού και εμποδίζοντας την ανάπτυξη φλεγμονής στο έντερο.^[51]

Το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει, επίσης, σημαντικό ρόλο στην σύνθεση υδατοδιαλυτών βιταμινών όπως η βιοτίνη (B7), η θειαμίνη (B1), η κοβαλαμίνη (B12), η νιασίνη (B3) και το παντοθενικό οξύ (B5), αλλά και στη σύνθεση της βιταμίνης K,^[52] ενώ είναι υπεύθυνο και για την παραγωγή πολλών ακόμη μορίων στον οργανισμό, όπως είναι τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAAs), οι αμίνες, οι φαινόλες, οι ινδόλες και το φαινυλοξικό οξύ.^[53]

Τέλος, σύμφωνα με τις έρευνες, το εντερικό μικροβίωμα σχετίζεται και με τη βιοσύνθεση των χολικών οξέων, της χοληστερόλης καθώς και των συζευγμένων λιπαρών οξέων στον οργανισμό.^[54]

Ο ρόλος του μικροβιώματος στην προστασία του εντέρου

Το μικροβίωμα επενδύει εσωτερικά τον εντερικό αυλό προσφέροντας σταθερότητα στον επιθηλιακό φραγμό του εντέρου. Με αυτόν τον τρόπο διατηρείται η ομοιότητα και εμποδίζεται η είσοδος παθογόνων μικροοργανισμών.

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, το μικροβίωμα έχει τη δυνατότητα να διασπά μακρομόρια ανθεκτικά στην πέψη μέσω της διαδικασίας της ζύμωσης, παράγοντας λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), τα οποία αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, άρα η παραγωγή τους είναι απαραίτητη για την ακεραιότητα του εντεροεπιθηλιακού φραγμού.^[55,56]

Επιπρόσθετα, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες.^[57] Πρόσφατες έρευνες πιστοποιούν πως οι μικροοργανισμοί που παράγουν βουτυρικό οξύ είναι μειωμένοι στο έντερο των ασθενών με καρκίνο παχέως εντέρου, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό.^[58]

Τέλος, το εντερικό μικροβίωμα έχει τη δυνατότητα να συνθέτει αντιμικροβιακά πεπτίδια (AMPs) αλλά και ειδικά IgA αντισώματα, τα οποία δρουν τοπικά στον αυλό του εντέρου και έτσι εμποδίζουν την ανάπτυξη φλεγμονής.

Ο ρόλος του μικροβιώματος στο νευρικό σύστημα

Η αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου ονομάζεται άξονας εντέρου-εγκεφάλου (GBA). Το έντερο συνδέεται με τον εγκέφαλο μέσω του εντερικού νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει ίνες του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος, καθώς και μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυση-επινεφρίδια.^[59]

Το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει το εντερικό νευρικό σύστημα, αλλά και το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω διάφορων μηχανισμών. Το μικροβίωμα έχει τη δυνατότητα να παράγει, να εκφράζει ή ακόμα και να καταστέλλει νευροδιαβιβαστές και νευροτροφικούς παράγοντες. Με αυτόν τον τρόπο διατηρεί την ακεραιότητα του επιθηλιακού φραγμού, τροποποιεί τα εντερικά προσαγωγά ερεθίσματα, παράγει βακτηριακούς μεταβολίτες και τροποποιεί το ανοσολογικό σύστημα στον βλεννογόνο του εντέρου.

Πάνω από το 90% της σεροτονίνης και το 50% της ντοπαμίνης παράγονται στο έντερο από το εντερικό μικροβίωμα. Οι δυο αυτοί νευροδιαβιβαστές παίζουν σημαντικό ρόλο στην μετάδοση σημάτων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος καθώς και στα κέντρα του εγκεφάλου που ελέγχουν το συναίσθημα.^[60]

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) που παράγονται από τα βακτήρια του εντέρου επηρεάζουν την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς αυξάνουν τις πρωτεΐνες που συγκρατούν τις στενές συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού εμποδίζει την είσοδο βλαβερών μεταβολιτών στον εγκεφαλικό ιστό.^[61]

Ακόμη, μακρομόρια που παράγονται από το εντερικό μικροβίωμα, όπως οι λιποπρωτεΐνες και οι λιποπολυσακχαρίτες διεγείρουν την απελευθέρωση κυτταροκινών από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Οι κυττοκίνες αυτές περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ενεργοποιούν νευρώνες που τροποποιούν τις νευρολογικές διεργασίες με αποτέλεσμα αλλαγές στη διάθεση και τη συμπεριφορά του ξενιστή.^[62]

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) οδηγούν σε απελευθέρωση σεροτονίνης στο έντερο μέσω διέγερσης του ενζύμου υδροξυλάση-1 της τρυπτοφάνης στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα. Η σεροτονίνη διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και επηρεάζει τη μνήμη και τη διαδικασία εκμάθησης. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η δυσβίωση στο εντερικό μικροβίωμα κατά τη διάρκεια γαστρεντερικών διαταραχών διαταράσσει τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου και οδηγεί σε διαταραχές της διάθεσης και της μνήμης. Πειραματικά δεδομένα, επίσης, υποστηρίζουν πως η χρήση προβιοτικών μπορεί να διεγείρει νευροτροφικούς παράγοντες στον εγκέφαλο, και συγκεκριμένα σε περιοχές του ιπποκάμπου και του εγκεφαλικού φλοιού, και να επηρεάσει τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες μέσω της επιδιόρθωσης, της αναγέννησης και της διαφοροποίησης των νευρικών κυττάρων.^[59]

Συγχρόνως, τα προβιοτικά μπορούν να τροποποιήσουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και να οδηγήσουν σε μειωμένη έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Η μείωση της κορτιζόλης θα

δράσει κεντρικά σε αμυγδαλή, ιππόκαμπο και υποθάλαμο και θα οδηγήσει σε μείωση του άγχους και των στρεσογόνων ερεθισμάτων στον οργανισμό.^[59]

Ο ρόλος του μικροβιώματος στην ανάπτυξη των οστών

Η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και των οστών είναι σύνθετη και περιλαμβάνει μια πληθώρα μηχανισμών.

Το μικροβίωμα ρυθμίζει τη απορρόφηση βασικών θρεπτικών συστατικών από τη διατροφή, όπως το ασβέστιο και ο φωσφόρος και ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ακόμη, μικροβιακά προϊόντα, όπως οι λιποπρωτεΐνες και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου μεταφέρονται από το εντερικό ενδοθήλιο στην κυκλοφορία και από εκεί στους διάφορους ιστούς, όπου θα χρησιμοποιηθούν σαν απαραίτητα συστατικά για την διαδικασία της οστεοσύνθεσης.^[63]

Σύμφωνα με τις μελέτες, το εντερικό μικροβίωμα ασκεί σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη των οστών μέσω των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs).

Τα υψηλά επίπεδα SCFAs οδηγούν σε υψηλότερα επίπεδα απορρόφησης του διαιτητικού ασβεστίου από το έντερο,^[64] ενώ συγχρόνως το μικροβίωμα ενισχύει την απορρόφηση και άλλων μετάλλων απαραίτητων για την οστεοσύνθεση.^[65]

Μετά την απορρόφηση του από το έντερο, το ασβέστιο περνά στην κυκλοφορία και τελικά εναποτίθεται ως υδροξιαπατίτης σε οστά και όδοντες, προσφέροντας σταθερότητα στους ιστούς.^[66]

Επιπρόσθετα, το μικροβίωμα του εντέρου δρα ως σημαντικός ανοσορυθμιστής της αναδιαμόρφωσης των οστών, μέσω των δράσεων του στο σύστημα οστεοκλαστών-οστεοβλαστών.

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πως τα βακτήρια *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei* και *Bacillus clausii* είναι αυτά που ασκούν τη σημαντικότερη επίδραση στην διαδικασία αυτή.^[67]

Ο ρόλος του μικροβιώματος στον μεταβολισμό φαρμάκων

Η συμμετοχή του εντερικού μικροβιώματος στον μεταβολισμό φαρμάκων έχει μελετηθεί εκτενώς. Η διαδικασία αυτή μεσολαβείται από την ενζυμική κατάλυση διάφορων ειδών αντιδράσεων, με κυριότερες την αναγωγή και την υδρόλυση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει είτε σε ενεργοποίηση, είτε και σε απενεργοποίηση των συστατικών ενός φαρμάκου.

Τα παραπάνω δεδομένα θα μπορούσαν να έχουν σημαντική συνεισφορά στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών.^[68]

Ο ρόλος του μικροβιώματος στο ανοσοποιητικό σύστημα

Σε έναν υγιή οργανισμό το εντερικό μικροβίωμα βρίσκεται σε συνεχή αλληλεπίδραση με το ανοσολογικό σύστημα με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού.

Η ομοιόσταση αυτή βασίζεται στην ανοσολογική ανοχή, δηλαδή την ανοχή απέναντι στα φυσιολογικά ενδογενή αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού, με ταυτόχρονη ταχεία και αποτελεσματική αναγνώριση και καταστροφή βλαπτικών αντιγόνων.

Οποιαδήποτε διαταραχή της λεπτής αυτής ισορροπίας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση λοίμωξης και φλεγμονής. Το ανοσολογικό σύστημα διαρκώς επιτηρεί τους μικροοργανισμούς της χλωρίδας εμποδίζοντας την υπερανάπτυξη τους με μια σειρά εγγενών μηχανισμών όπως η παραγωγή βλέννας από τα καλυκοειδή κύτταρα, η παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα κύτταρα Paneth και η παραγωγή IgA από τα B λεμφοκύτταρα.

Κάτω από ορισμένες συνθήκες η φυσιολογική χλωρίδα μπορεί να γίνει παθογόνος για τον οργανισμό λόγω μεταβολών στην επιμέρους σύνθεση και αναλογία των συστατικών του μικροβιώματος και όχι ως αποτέλεσμα της ύπαρξης κάποιου παθογόνου μικροβίου.

Ο όρος ανοσοανοχή περιλαμβάνει την έννοια της ‘ελάχιστης φλεγμονής’ που είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία ξενιστή και χλωρίδας και η οποία φαίνεται ότι εξασφαλίζεται με την αναγνώριση από το ξενιστή συγκεκριμένων ανοσολογικών σημάτων από τα μικρόβια της χλωρίδας.

Τα σήματα αυτά είναι μόρια των μικροβίων όπως πεπτίδια, λιποσακχαρίτες, τμήματα DNA, πεπτιδογλυκάνες και ονομάζονται Pathogen-associated molecular patterns ή PAMPs, τα οποία γίνονται αντιληπτά μέσω ειδικών υποδοχέων ή δομών του ξενιστή.

Τα μικρόβια που θα κατορθώσουν να διεισδύσουν μέσω του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου έρχονται αντιμέτωπα με τη δεύτερη γραμμή άμυνας που είναι η φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα των ιστών και η οδός της αυτοφαγίας των ενδοκυττάρων μικροβίων.

Η ενεργοποίηση της οδού της αυτοφαγίας συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού μέσω της επίδρασης στη λειτουργία των κυττάρων Paneth, παραγωγής ιντερλευκινών και επιλογής T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων. Επιπλέον προάγεται η παραγωγή IgA από τα B λεμφοκύτταρα.

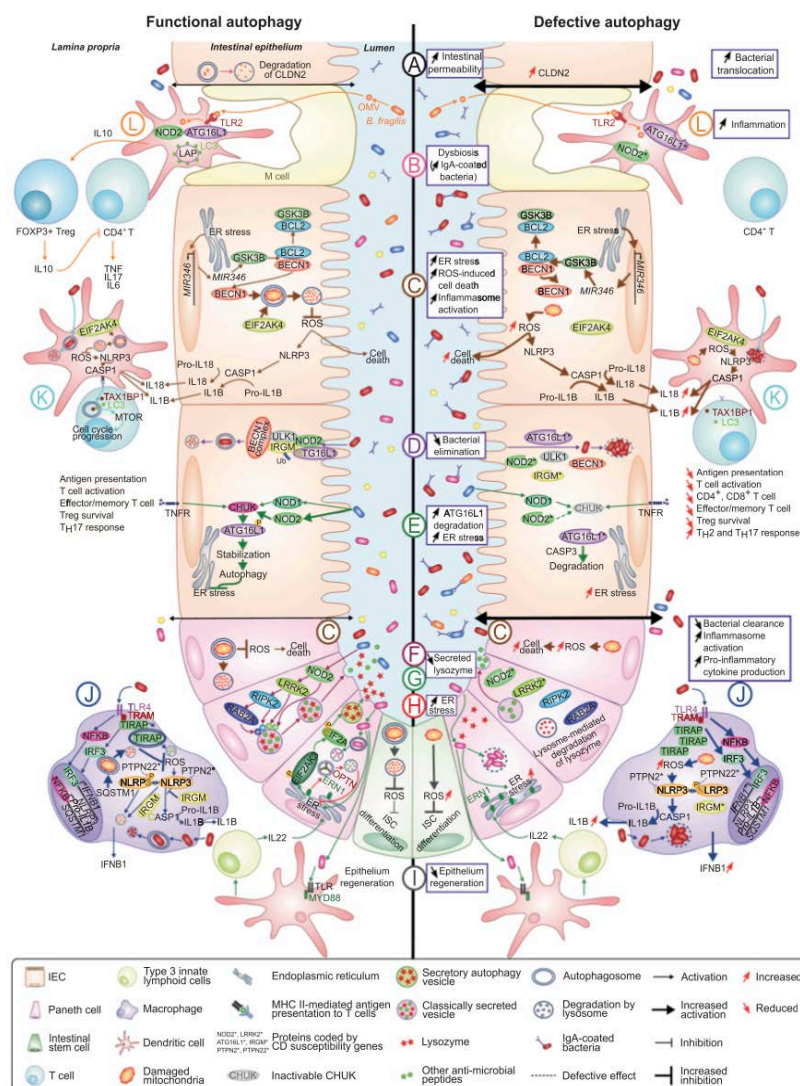
Το μικροβίωμα, επίσης, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω συντελεί στη διαμόρφωση και στην ακεραιότητα της λειτουργίας του εντερικού φραγμού που εμποδίζει την είσοδο παθογόνων μικροβίων ή επιβλαβών ουσιών στον οργανισμό.

Η εντερική μικροχλωρίδα, μέσω της συνεχούς αλληλεπίδρασης της με το ανοσολογικό σύστημα, τόσο με τη φυσική όσο και με την επίκτητη ανοσία συντελεί στην ωρίμανσή του, στην αποτελεσματική άμυνα έναντι παθογόνων και στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού.

Το μικροβίωμα, επιπλέον, μπορεί να επηρεάσει τη μετανάστευση και τη λειτουργία των ουδετερόφιλων^[69], καθώς και τη διαφοροποίηση των υποομάδων T λεμφοκυττάρων σε Th1, Th2 και Th17, που επάγουν τη φλεγμονή και σε ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα που, αντίθετα, αναστέλλουν τη φλεγμονώδη απάντηση.^[70]

Από όλα τα παραπάνω γίνεται σαφές πως η αλληλεπίδραση των μικροβίων της εντερικής χλωρίδας με το ξενιστή είναι συνεχής και απαραίτητη. Σε φυσιολογικές συνθήκες το μικροβίωμα του εντέρου επάγει την ανοσοανοχή και καταστέλλει τη φλεγμονή, ενώ αντίθετα εξασφαλίζει την αποτελεσματική άμυνα έναντι παθογόνων, επάγοντας τη φλεγμονή και τη στοχευμένη καταστροφή των βλαπτικών μικροβίων όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο.

Διαταραχές αυτής της ισορροπίας σε οποιοδήποτε επίπεδο οδηγούν σε δυσλειτουργία των μηχανισμών άμυνας και μειωμένη ακεραιότητα του εντερικού επιθηλιακού φραγμού, με επακόλουθο τη φλεγμονή του εντερικού αυλού και την εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος.



Εικόνα 3. Ο ρόλος της αυτοφαγίας στη διατήρηση της ομοιότητας του εντερικού βλεννογόνου και μηχανισμοί που πιθανώς εμπλέκονται στην εμφάνιση ιδιοπαθών φλεγμονοδών νόσων του εντέρου. (Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. Autophagy. 2020 Jan;16(1):38-51)

2.2. Η ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η ελκώδης κολίτιδα (ulcerative colitis, UC) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Βρετανό ιατρό Samuel Wilks το 1859. Πρόκειται για μια χρόνια ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από συνεχή και διάχυτη φλεγμονή που περιορίζεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου.

Η νόσος τυπικά ξεκινά από το ορθό και επεκτείνεται προς το εγγύς τμήμα του κόλου.

Η ασθένεια συνήθως εμφανίζεται κατά τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία ζωής και χαρακτηρίζεται από μακρές περιόδους εξάρσεων και υφέσεων.^[71]

2.2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία για την ελκώδη κολίτιδα

Σε παγκόσμια κλίμακα, φαίνεται πως η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας σημειώνει αύξηση. Η ετήσια επίπτωση της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 8,8 έως 23,1 ανά 100.000 ανθρωποέτη στη Βόρεια Αμερική, 0,6 έως 24,3 ανά 100.000 ανθρωποέτη στην Ευρώπη και 7,3 έως 17,4 στην Ωκεανία.^[72]

Σε αντίθεση με τις περισσότερες ασθένειες αυτοάνοσης αιτιολογίας, οι οποίες προσβάλλουν συχνότερα τις γυναίκες, η ελκώδης κολίτιδα φαίνεται να προσβάλλει σε παρόμοια ποσοστά και τα δύο φύλα.^[73]

Παρόλο που η νόσος προσβάλλει συνήθως ασθενείς κατά τη δεύτερη ή την τρίτη δεκαετία της ζωής τους, ορισμένες έρευνες δείχνουν πως υπάρχει και ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που την εμφανίζουν κατά την έκτη και έβδομη δεκαετία ζωής, με ένα σημαντικό ποσοστό διαγνώσεων, της τάξης του 10% έως 15%, να γίνονται μετά την ηλικία των 60 ετών.^[74]

Η επιδημιολογία της ελκώδους κολίτιδας στις ανεπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον. Αν και η επίπτωση της φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί, και σε κάποιες χώρες ακολουθεί και φθίνουσα πορεία, ο επιπολασμός της νόσου έχει αυξηθεί σημαντικά.

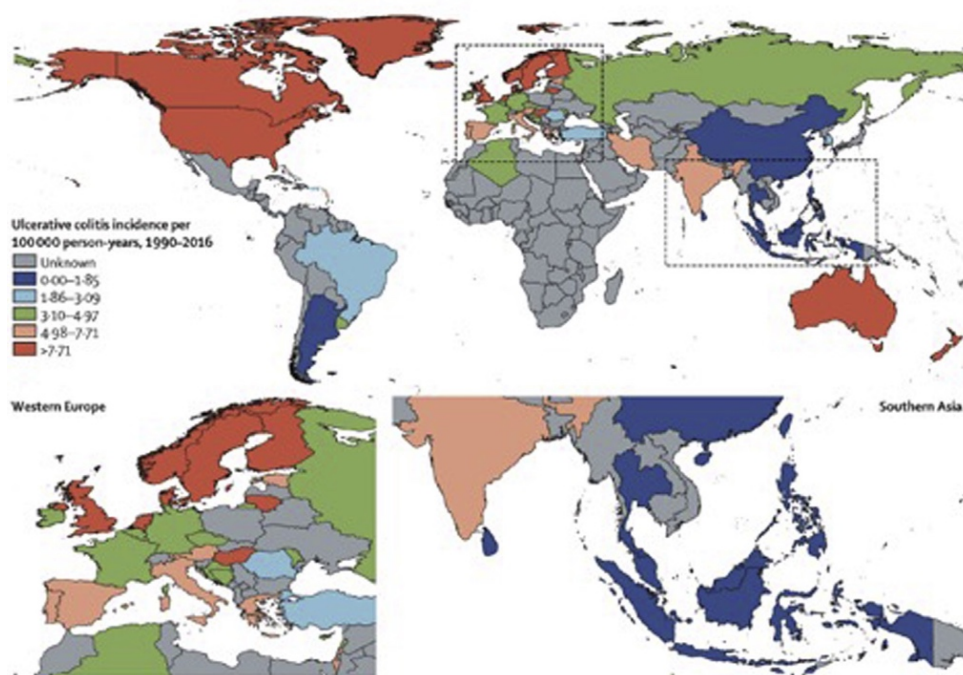
Το παραπάνω γεγονός θα μπορούσε να εξηγηθεί από τους εξής παράγοντες: πρώτον η νόσος παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια, συμπεριλαμβάνοντας και φαινοτύπους με μικρότερα ποσοστά θνητότητας.

Δεύτερον, με την ανάπτυξη των διαγνωστικών τεχνικών, η νόσος ανιχνεύεται νωρίτερα.

Τρίτον, η αύξηση του επιπολασμού οφείλεται και στο γεγονός ότι δεν υπάρχει ριζική και οριστική θεραπεία.^[73,72]

Από την άλλη πλευρά, σημαντική αύξηση παρουσιάζει η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας σε αναπτυσσόμενες χώρες, πρόσφατα βιομηχανοποιημένες, σε Νότια Αμερική, Αφρική, Ασία και Μέση Ανατολή.^[75]

Το παραπάνω γεγονός στηρίζει την υπόθεση, ότι μεταξύ των της πληθώρας παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κατέχουν εξέχουσα θέση.^[76]



Εικόνα 4. Η παγκόσμια επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας. (Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2018; 390:2769-2778)

2.2.2. Η παθοφυσιολογία της ελκώδους κολίτιδας

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ελκώδους κολίτιδας δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.

Σύμφωνα με σύγχρονες μελέτες, φαίνεται πως το πρώτο βήμα στην παθογένεση της είναι ένα η δυσλειτουργία του επιθηλίου του παχέος εντέρου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το επιθήλιο του εντέρου αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή έναντι στους τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς που αποικίζουν τον γαστρεντερικό σωλήνα του. Τα επιθηλιακά κύτταρα, χάρη στην πολύ στενή σύνδεση τους και στο παχύ στρώμα βλέννης το οποίο τα καλύπτει, δημιουργούν έναν φυσικό φραγμό μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των παθογόνων που βρίσκονται εντός του αυλού του εντέρου. Επιπρόσθετα, το επιθήλιο συνθέτει ισχυρά αντιμικροβιακά πεπτίδια.^[77]

Σύμφωνα με τις μελέτες, στο παχύ έντερο ασθενών που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται μειωμένη παραγωγή βλέννης και διαταραχές στην έκφραση των πρωτεϊνών που διατηρούν τις ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων.^[78] Πιο συγκεκριμένα, η tricellulline, η οποία είναι μια πρωτεΐνη απαραίτητη για τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού έναντι σε μικρόβια του αυλού, φαίνεται σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.^[79]

Η δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού επιτρέπει στα αντιγόνα του εντερικού αυλού να διεισδύσουν και να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή.

Δυσλειτουργία φυσικής ανοσίας

Αρχικά ενεργοποιείται η φυσική ανοσιακή απάντηση, καθώς τα εντερικά αντιγόνα αλληλοεπιδρούν με τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα του ξενιστή, δηλαδή τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη του βλεννογόνου του εντέρου.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, τα ενεργοποιημένα και ώριμα δενδριτικά κύτταρα είναι περισσότερα και πιο ενεργά σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, και μάλιστα φαίνεται πως ο αριθμός τους σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου.

Τα ανωτέρω στοιχεία αποδεικνύουν τη σημασία των δενδριτικών κυττάρων στην έναρξη και την επιδείνωση της φλεγμονής του εντερικού αυλού.

Τα δενδριτικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να εκφράζουν μια πληθώρα υποδοχέων που σχετίζονται με την αναγνώριση παθογόνων, όπως οι υποδοχείς τύπου Toll (Toll-like receptors, TLRs) και υποδοχείς τύπου NOD (Nod-like receptors, NLRs).

Οι TLRs είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που κατέχουν ηγετικό ρόλο στην επαγωγή της φυσικής ανοσίας έναντι μικροβιακών παθογόνων, με κύρια λειτουργία στο έντερο την προστασία του επιθηλίου και τη διατήρηση του φυσιολογικού εντερικού φραγμού.

Τα φυσιολογικά εντεροκύτταρα εκφράζουν κυρίως υποδοχείς TLR3 και TLR5, ενώ οι υποδοχείς TLR2 και TLR4 είναι είτε σπάνιοι ή απουσιάζουν τελείως. Αντίθετα, στη βασική μεμβράνη των εντεροκυττάρων ασθενών με ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται σημαντική επικράτηση υποδοχέων TLR4.^[80]

Στην ενεργό ελκώδη κολίτιδα δημιουργείται ένα φλεγμονώδες περιβάλλον που διηθεί τη βασική μεμβράνη του εντερικού αυλού.

Τα ουδετερόφιλα, είναι τα πρώτα κύτταρα που ενεργοποιούνται μαζικά και διαπερνούν το εντερικό επιθήλιο, δημιουργώντας την χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα της νόσου, με μικροαποστήματα στις κρύπτες του παχέος εντέρου.^[81]

Το φλεγμονώδες περιβάλλον ευνοεί την επιβίωση των ουδετεροφίλων, πιθανώς λόγω της υποξίας και της απελευθέρωσης HIF-1^[82,83], ενισχύοντας την ιστική καταστροφή, μέσω απελευθέρωσης σερίνης, μεταλλοπρωτεασών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών^[84], οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής και ιστικής καταστροφής.^[84]

Σύμφωνα με τις μελέτες, τα παραπάνω αποδεικνύονται από τα υψηλά επίπεδα καλπροτεκτίνης και s100a8/9 πρωτεϊνών που βρίσκονται στα ουδετερόφιλα και απελευθερώνονται στα κόπρανα και το αίμα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.^[85,86]

Συγχρόνως, παρατηρείται έντονη ανοσολογική απάντηση απέναντι στα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (p-ANCA), γεγονός που υποδεικνύει έμμεσα την ανεξέλεγκτη καταστροφή κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος.^[87]

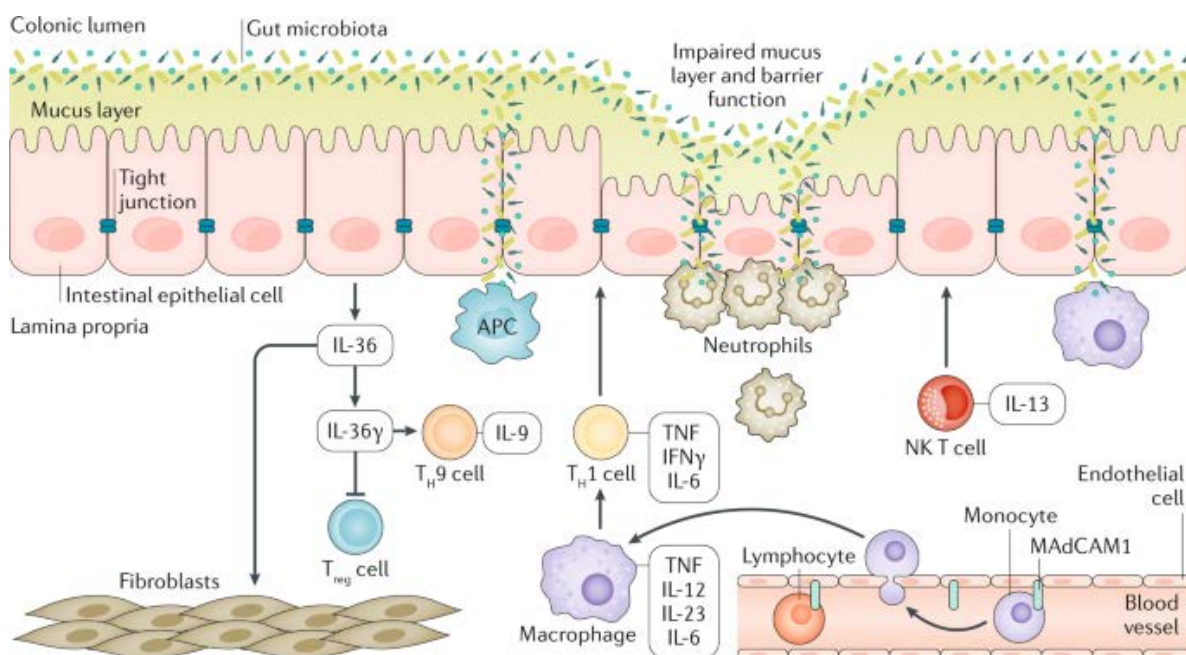
Από όλα τα ανωτέρω γίνεται σαφές ότι κατά την έναρξη της νόσου, παρατηρείται ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας μέσω των ουδετεροφίλων, των μακροφάγων και των κυτταροκινών τους, κυρίως της ιντερλευκίνης 1 (IL-1), της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α). Έτσι, δημιουργείται ένα φλεγμονώδες περιβάλλον που τελικά θα ενεργοποιήσει την ειδική ανοσιακή απάντηση, κυρίως μέσω των T-λεμφοκυττάρων.

Δυσλειτουργία ειδικής ανοσίας

Στον βλεννογόνο του εντέρου ασθενών με ελκώδη κολίτιδα η ισορροπία μεταξύ ρυθμιστικών και κυτταροτοξικών T- λεμφοκυττάρων (CD4+, CD8+) διαταράσσεται.

Σύμφωνα με τις έρευνες, στη νόσο κυριαρχεί μια άτυπη Th2 αντίδραση, η οποία διαμεσολαβείται από τροποποιημένα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK cells) που απελευθερώνουν ιντερλευκίνες, κυρίως ιντερλευκίνη 5 (IL-5) και ιντερλευκίνη 13 (IL-13). Η ιντερλευκίνη 13 (IL-13) είναι μείζονος σημασίας, καθώς φαίνεται να έχει κυτταροτοξική δράση έναντι των επιθηλιακών εντεροκυττάρων και των συνδέσεων τους, επάγοντας την απόπτωση και διαταράσσοντας έτσι σημαντικά τον επιθηλιακό φραγμό του εντερικού αυλού.^[88]

Μέχρι πρότινος, τα CD4+ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα θεωρούνταν τα σημαντικότερα στην παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δείχνουν πως τα CD8+ λεμφοκύτταρα και η ενεργότητα τους καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την πορεία και την ενεργότητα της νόσου.^[89]



Εικόνα 5. Η παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας. (Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C. et al. Ulcerative colitis. Nat Rev Dis Primers 6, 74, 2020)

2.2.3. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια σύνθετη νόσος με πολλούς γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες να επηρεάζουν την εμφάνιση και την σοβαρότητα της.

Λοιμώξεις

Οι εντερικές λοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας καθώς τείνουν να διαταράσσουν την διαπερατότητα του εντερικού επιθηλιακού φραγμού, εξασθενώντας έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς άμυνας του εντέρου.^[90]

Αρκετά παθογόνα έχουν ενοχοποιηθεί, με σημαντικότερα τα βακτήρια *Salmonella* και *Campylobacter jejuni*. Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών η νόσος εμφανίζεται εντός ενός έτους από τη διάγνωση της μικροβιακής εντερίτιδας.^[91]

Γενετικοί Παράγοντες

Το ποσοστό των ασθενών με που έχουν κληρονομική προδιάθεση κυμαίνεται από 8% έως 14%, ενώ εκείνοι που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με ελκώδη κολίτιδα είναι τέσσερις φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν τη νόσο.^{[90],[92]}

Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων ανέρχεται στο 16%, ενώ μεταξύ διζυγωτικών στο 4%, γεγονός που αποδεικνύει ότι η ελκώδης κολίτιδα δεν οφείλεται κατεξοχήν σε γενετικούς παράγοντες.^[91]

Αναφορικά με τις εθνικότητες, οι Εβραίοι διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου, ενώ αντίθετα τα χαμηλότερα ποσοστά παρατηρούνται μεταξύ των αφροαμερικανών και των λατινοαμερικανών.^[90]

Για την ανάπτυξη της συγκεκριμένης φλεγμονώδους νόσου έχουν ενοχοποιηθεί αρκετά γονίδια, ωστόσο μόνο το 7,5% της διασποράς της νόσου μπορεί να εξηγηθεί από τους γενετικούς παράγοντες.^[93]

Μεταξύ των 200 γενετικών τόπων που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, τα γονίδια HLA-DQA1 έχουν την πιο ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας. Επιπρόσθετα, πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια αυξάνουν τον κίνδυνο. Τα σημαντικότερα σχετίζονται με γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες φλεγμονής (TNFRSF15, TNFRSF9), γονίδια ενεργοποίησης κυτταροκινών (IL1R2, IL8RaIRB, IL7R) και γενετικά μονοπάτια που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού (CHD1 and LAMB1).^[94]

Φαρμακευτική αγωγή

Σύμφωνα με τις έρευνες, πολλές κατηγορίες φαρμάκων έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας.

Τα αντιβιοτικά φάρμακα παίζουν μείζονα ρόλο, ειδικά εάν χορηγηθούν κατά τη νεογνική ή την παιδική ηλικία, καθώς τροποποιούν την εντερική μικροχλωρίδα και θέτουν τον ασθενή σε κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου ακόμα και χρόνια μετά την αντιβιοτική θεραπεία.^[95]

Στον γυναικείο πληθυσμό, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ της λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών της ανάπτυξης της νόσου, ειδικά σε εκείνες τις ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για μεγάλο χρονικό διάστημα.^[96]

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και η λήψη αντισυλληπτικών φαίνεται επίσης να αυξάνουν τον κίνδυνο.^[91] Σε μετα-ανάλυση του 2017, φάνηκε αυξημένος κίνδυνος της τάξης του 30% για εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας στις γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με αντισυλληπτικά φάρμακα.^[97]

Τέλος, αν και ορισμένες έρευνες ενοχοποίησαν την ισοτρετινοΐνη ως παράγοντα κινδύνου, τα νεότερα δεδομένα δεν αποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ των παραγώγων της βιταμίνης Α και των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.^[98]

Κάπνισμα

Η χρήση προϊόντων καπνού φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά απέναντι στην εμφάνιση της νόσου, ενώ αντίθετα οι ασθενείς που διακόπτουν το κάπνισμα φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας.^[90]

Φυσικά, ακόμη και σε αυτή την περίπτωση η διακοπή του καπνίσματος πρέπει να ενθαρρύνεται δεδομένων των καταστροφικών συνεπειών του στην υγεία του οργανισμού.

Διατροφή

Ο ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση της ασθένειας έχει μελετηθεί εκτενώς, ωστόσο δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένος τύπος διατροφής που να λειτουργεί προστατευτικά. Ωστόσο, φαίνεται πως η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών από καλές πηγές όπως είναι τα φρούτα και τα λαχανικά, φαίνεται να έχει αρνητική συσχέτιση με την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας.^[99]

Τα λιπαρά, ιδίως τα κορεσμένα μπορεί επίσης να έχουν κάποιο ρόλο στη φλεγμονή του εντέρου. Στα ποντίκια, δίαιτα υψηλή σε κορεσμένα λιπαρά οξέα ευνοεί την ανάπτυξη του παθογόνου *Bilophila wadsworthia*, το οποίο σχετίζεται με φλεγμονώδη αντίδραση και κολίτιδα, που διαμεσολαβείται από Th1 βοηθητικά λεμφοκύτταρα.^[100] Ωστόσο, στον άνθρωπο φαίνεται ο μηχανισμός να είναι πιο σύνθετος.

Η υψηλή κατανάλωση ωμέγα-6 λιπαρών οξέων (λινολεϊκό οξύ) και χαμηλή κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (λινολενικό οξύ) έχει επίσης συσχετιστεί με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.

Η συσχέτιση αυτή μπορεί να τροποποιείται από πολυμορφισμούς στο μονοπάτι μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, συχνότερα στα ένζυμα CYP4F3 και FADS2.^[101]

Λοιποί παράγοντες κινδύνου

Μελέτες πολλών ετών βρίσκουν την εμφάνιση ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου στενά συνδεδεμένη με ψυχική υγεία του ασθενούς καθώς διάφοροι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες μπορούν να δράσουν ως εκλυτικοί.

Το στρες μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω διαφόρων βιοχημικών μονοπατιών, κυρίως μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων καθώς και του αυτονόμου νευρικού συστήματος.

Τα ανωτέρω συστήματα θα ευοδώσουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών οι οποίες αφ' ενός θα ενεργοποιήσουν τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος και αφ'ετέρου θα αλλάξουν την ισορροπία του επιθηλιακού φραγμού και της μικροχλωρίδας του εντέρου.^[102]

Στα ποντίκια, έκθεση σε έντονο στρεσογόνο ερέθισμα, είναι ικανή να διαταράξει το μικροβίωμα του εντερικού αυλού και να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης- 6 (IL-6).

Στον άνθρωπο, μεγάλες μελέτες κοόρτης απέδειξαν τη θετική συσχέτιση που έχουν το στρες, η αγχώδης διαταραχή αλλά και η κατάθλιψη με την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας.^[103]

Από την ψυχική σφαίρα, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η θετική συσχέτιση της σημαντικής έλλειψης ύπνου με την ελκώδη κολίτιδα.^[104] Διαταραχές στους κερκάρδιους ρυθμούς έχουν ενοχοποιηθεί όχι μόνο για την ανάπτυξη της νόσου αλλά και για την ιστολογική ενεργότητα της και την πιθανότητα κλινικής υποτροπής.^[105]

Ο τρόπος ζωής και η φυσική κατάσταση του οργανισμού έχουν επίσης συσχετισθεί με τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Ήδη από επιστημονικές μελέτες του προηγούμενου αιώνα φαίνεται η καθιστική ζωή να αποτελεί παράγοντα υψηλού κινδύνου, ενώ ένας αρκετά δραστήριος τρόπος ζωής μπορεί να λειτουργήσει προστατευτικά. Νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν ότι και σε πειραματόζωα αλλά και στον ανθρώπινο οργανισμό, η φυσική άσκηση μπορεί να αμβλύνει τα συμπτώματα της κολίτιδας και, μέσω επιγενετικών μηχανισμών, να μειώσει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή.^[91]

2.3. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Το εντερικό μικροβίωμα είναι άμεσα συνδεδεμένο με την παθοφυσιολογία και την παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας.

Η σταθερή κατάσταση στην οποία βρίσκεται το μικροβίωμα αναστέλλει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό συγκεκριμένων μικροοργανισμών.

Η διαταραχή της ισορροπίας στον εντερικό μικροβιόκοσμο είναι προδιαθεσικός παράγοντας για πολλές ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος και όχι μόνο.

Όταν η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, οι αμυντικοί μηχανισμοί του εντέρου και το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή εξασθενούν. Ως αποτέλεσμα, οι δυνητικά παθογόνοι μικροοργανισμοί αυξάνονται στον βαθμό που μπορούν να διηθήσουν το έντερο και να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν μια νόσο.

Όπως αναφέρθηκε, η παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας είναι εξαιρετικά σύνθετη και μη πλήρως κατανοητή και η αλληλεπίδραση μεταξύ ξενιστή και εντερικού μικροβιώματος αποτελεί έναν βασικό παράγοντα.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η φυσική αλλά και η επίκτητη ανοσία του οργανισμού εμποδίζουν τη διήθηση βλαβερών βακτηρίων, ενώ ταυτόχρονα ρυθμίζουν τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα. Ωστόσο, όταν η φυσιολογική χλωρίδα διαταράσσεται, το ανοσοποιητικό σύστημα απορρυθμίζεται και υπερδιεγείρεται, γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση ασθένειας.^[106]

Το αποδιοργανωμένο μικροβίωμα προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση στο έντερο, μέσω της ραγδαίας αύξησης βλαβερών εντεροβακτηριδίων. Ο όρος δυσβίωση χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια κατάσταση ανισορροπίας ανάμεσα στο βακτηριακό μας σύστημα και τον ανθρώπινο οργανισμό που μπορεί να οδηγήσει σε υπερέκφραση βακτηρίων.

Ταυτόχρονα, η αυξημένη απελευθέρωση εντεροτοξινών προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου και η παραγωγή ανοσοκατασταλτικών πρωτεϊνών οδηγεί σε ακόμη περισσότερη διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος του εντέρου. Όλα τα ανωτέρω οδηγούν σε πολλαπλασιασμό των παθογόνων μικροοργανισμών που διηθούν τον αυλό και καταστρέφουν τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα.

Η φλεγμονή ενισχύεται, καθώς ο αυξημένος αριθμός παθογόνων βακτηρίων καταναλώνει ενέργεια και επηρεάζει τις μεταβολικές και ενεργειακές ανάγκες της φυσιολογικής μικροχλωρίδας. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε ακόμη μεγαλύτερη διήθηση βακτηρίων μέσω του αυλού, με αποτέλεσμα έναν φαύλο κύκλο που ενισχύει όλο και περισσότερο τη φλεγμονή και τη δυσλειτουργία του φραγμού του εντέρου. Σύμφωνα με τις έρευνες, ένας μεγάλος αριθμός βακτηρίων είναι προσκολλημένος στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου ενός ασθενή που πάσχει από ελκώδη κολίτιδα, σε σχέση με το έντερο ενός υγιούς οργανισμού.^[107]

Συγχρόνως, το μικροβίωμα φαίνεται να έχει τη δυνατότητα να ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα. Από όλα τα ανωτέρω, γίνεται ξεκάθαρη η σχέση του εντερικού μικροβιώματος με την ανάπτυξη ιδιοπαθών φλεγμονοδών νόσων του εντέρου.

2.3.1. Η δυσβίωση της εντερικής χλωρίδας στην ελκώδη κολίτιδα

Δυσβίωση των βακτηρίων στην ελκώδη κολίτιδα

Σύμφωνα με τις έρευνες, η ανάπτυξη της ελκώδους κολίτιδας δεν σχετίζεται με την υπερανάπτυξη ενός συγκεκριμένου είδους βακτηρίων.^[108]

Αντίθετα, τα αποτελέσματα δείχνουν πως η μείωση της ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιώματος είναι ο σημαντικότερος δείκτης της συγκεκριμένης νόσου. Πολλά βακτήρια, που είτε ανήκουν στις γνωστές κατηγορίες είτε είναι αταξινόμητα, μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας.

Μελέτες μεταξύ ασθενών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και υγιών ατόμων έχουν αποδείξει ότι μια πληθώρα αλλαγών και ανισορροπιών μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση της.

Πρώτη αλλαγή που παρατηρήθηκε στον εντερικό αυλό ενός ασθενή που πάσχει από ελκώδη κολίτιδα είναι ο μικρότερος αριθμός βακτηριδίων του γένους *Bacteroides* αλλά και του είδους *Clostridium* XIVab, καθώς και μικρότερη συγκέντρωση οργανικών οξέων, συγκριτικά με τον εντερικό αυλό ενός υγιούς ατόμου.^[109]

Ωστόσο, σε μεταγενέστερη έρευνα μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων, οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είχαν μειωμένο αριθμό βακτηρίων του είδους *Clostridium* XIVa και παθολογικά αυξημένο αριθμό βακτηρίων του φύλου *Bacteroidetes*.^[110]

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές πως δεν υπάρχει συγκεκριμένο βακτηριακό είδος υπεύθυνο για την εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδας, αλλά οι σημαντικές αυξομειώσεις των βακτηριακών πληθυσμών είναι αυτές που θα πυροδοτήσουν την εμφάνιση της νόσου.

Νεότερη επιστημονική μελέτη, ανέδειξε σε φλεγμαίνοντα εντερικό βλεννογόνο, μειωμένο αριθμό βακτηρίων του φύλου *Firmicutes*, όπως ο εντερόκοκκος, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε υπεροχή του φύλου *Proteobacteria*, με τα βακτηριακά είδη *Escherichia Coli* και *Shigella* να διαδραματίζουν μείζονα ρόλο.^[111]

Σε έρευνα του 2014 μεταξύ ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, ο πληθυσμός των θειο-αναγωγικών βακτηρίων βρέθηκε να κυριαρχεί στην εντερική μικροχλωρίδα, ενώ αντίθετα τα επίπεδα τους ήταν μειωμένα στο έντερο των υγιών μαρτύρων. Τα θειο-αναγωγικά βακτήρια φαίνεται να πολλαπλασιάζονται υπέρμετρα όταν υπάρχει παρουσία τοξικών μεταβολιτών στο έντερο, όπως το σουλφίδιο του υδρογόνου, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγηθεί από την παρουσία εντερικής φλεγμονής.^[112]

Πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν τη σημαντική μείωση του βακτηρίου *Akkermansia muciniphila* στον εντερικό βλεννογόνο ασθενών που πάσχουν από τη νόσο. Το βακτήριο αυτό φυσιολογικά αφθονεί στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα, αντιπροσωπεύοντας το 1% - 5% της ολικής εντερικής μικροχλωρίδας. Έρευνες έχουν δείξει τη μείωση της *Akkermansia muciniphila* στο έντερο των ασθενών

με ελκώδη κολίτιδα, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται σημαντική μείωση βακτηριακού πληθυσμού του γένους *Roseburia*.^[113]

Τέλος, ένα πλήθος παθογόνων βακτηριδίων έχει συσχετιστεί με την φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου και πιθανόν να έχει θέση στην παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας, όπως το *Mycobacterium avium paratuberculosis*, το εντεροδιαθητικό *Escherichia coli*, το *Clostridium difficile*, είδη του βακτηρίου *Helicobacter*, είδη *Salmonella*, είδη *Yersinia*, είδη *Fusobacterium* και είδη *Listeria*, με τον ακριβή μηχανισμό, ωστόσο να παραμένει αδιευκρίνιστος.

Phylum	Class	Family	Genus	Species
Proteobacteria	Gammaproteobacteria ↑	Enterobacteriaceae	<i>Enterobacter</i> ↑	
		Enterobacteriaceae	<i>Escherichia</i> ↓	
			<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i> ↑
		Campylobacteraceae	<i>Campylobacter</i> ↑	
			<i>Campylobacter</i>	<i>C. concisus</i> ↑
			<i>Campylobacter</i>	Enterohepatic <i>Helicobacter</i> ↑/↓
			<i>Desulfovibrio</i>	Sulfate-reducing bacteria ↑
		Desulfovibrionaceae		
Firmicutes	Clostridia	Lachnospiraceae	<i>Ruminococcus</i> ↑	
			<i>Eubacterium</i> ↑	
		Clostridiaceae	<i>Clostridium</i> ↑	
			<i>Clostridium</i>	Type <i>E. C. perfringens</i> ↑
		Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i> ↑
		Lachnospiraceae ↓		
			<i>Ruminococcus</i> ↓	
			<i>Ruminococcus</i>	<i>R. albus</i> ↓
			<i>Roseburia</i> ↓	
			<i>Roseburia</i>	<i>R. intestinalis</i> ↓
				<i>R. hominis</i> ↓
		Clostridiaceae	<i>Lactobacillus</i> ↓	
			<i>Clostridium</i>	<i>C. leptum</i> (sub-cluster XIVab, cluster IV) ↓
			<i>Clostridium</i>	<i>C. butyricum</i> ↓
			<i>Clostridium</i>	<i>C. coccoides</i> ↓
			<i>Faecalibacterium</i>	<i>F. prausnitzii</i> ↓
			<i>Butyrivibrio</i>	<i>B. pullicaecorum</i> ↓
		Eubacteriaceae	<i>Eubacterium</i> ↓	
			<i>Eubacterium</i>	<i>E. rectale</i> ↓
		Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i> ↓	
Bacteroidetes	Bacteroidetes ↓	Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i> ↑	
			<i>Bacteroides</i>	<i>B. vulgatus</i> ↑
			<i>Bacteroides</i> ↓	
			<i>Bacteroides</i>	<i>B. fragilis</i> ↓
Fusobacteria	Fusobacteria	Fusobacteriaceae	<i>Fusobacterium</i> ↑	
			<i>Fusobacterium</i>	<i>F. varium</i> ↑
			<i>Fusobacterium</i>	<i>F. nucleatum</i> ↑
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i> ↑	
		Nocardiaceae	<i>Rhodococcus</i>	<i>R. erythropolis</i> ↑
		Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i> ↓	
Euryarchaeota	Methanobacteria	Methanobacteriaceae	<i>Methanobrevibacter</i>	<i>M. smithii</i> ↑

Πίνακας 1. Βακτηριακή δυσβίωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Guo XY, Liu XJ, Hao JY. Gut microbiota in ulcerative col. itis: insights on pathogenesis and treatment. J Dig Dis. 2020 Mar;21(3):147-159)

Δυσβίωση της λοιπής μικροχλωρίδας στην ελκώδη κολίτιδα

Με βάση όλα τα ανωτέρω δεδομένα, διαφαίνεται η επίδραση της ανισορροπίας μεταξύ βακτηριακών πληθυσμών στη φλεγμονή του εντέρου.

Ωστόσο, ο εντερικός αυλός αποικίζεται από μια πληθώρα άλλων μικροοργανισμών, όπως είναι οι μύκητες, οι ιοί αλλά και άλλα μικρόβια που διατηρούν την ομοιόσταση του. Επομένως, η δυσβίωση των μικροοργανισμών αυτών και η σχέση της με την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα.

Στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου υπάρχει έντονη διαταραχή στους πληθυσμούς μυκήτων της φυσιολογικής μικροχλωρίδας, τόσο στη βιοποικιλότητα τους, όσο και στη σύνθεση τους.^[114]

Αλλαγές στο μυκητοβίωμα του εντερικού βλεννογόνου μπορεί να είναι υπεύθυνες για την φλεγμονή που παρατηρείται στην ελκώδη κολίτιδα.^[115]

Ο σημαντικότερος πληθυσμός είναι αυτός του είδους *Candida albicans*, του οποίου η υπερανάπτυξη έχει συνδεθεί με εντερική φλεγμονή.^[116]

Από την άλλη πλευρά, και ο πληθυσμός των ιών που ανευρίσκονται στο έντερο (βακτηριοφάγοι) διαφέρει μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από την νόσο και των υγιών μαρτύρων.^[117]

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν πόσο σύνθετη και πολύπλοκη είναι η παθογένεια της νόσου και πιθανόν να συμβάλουν στην ανάπτυξη στοχευμένων φαρμακευτικών θεραπειών στο μέλλον.

2.3.2 Μεταβολομική ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος στην ελκώδη κολίτιδα

Η μεταβολομική είναι η μελέτη των χημικών διεργασιών που περιλαμβάνουν μεταβολίτες, δηλαδή μικρά μόρια που αποτελούν ενδιάμεσα ή και τελικά προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού. Οι μεταβολίτες των βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος ανήκουν σε τρεις κατηγορίες.

Η πρώτη κατηγορία αφορά μεταβολίτες που έχουν παραχθεί από τις αλληλεπιδράσεις του μικροβιώματος με στοιχεία που προσλήφθηκαν από τη διατροφή, όπως είναι οι υδατάνθρακες και οι πρωτεΐνες.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει μεταβολίτες που παράχθηκαν από τον ξενιστή και υπέστησαν βιοχημικές αλλαγές από το εντερικό μικροβίωμα.

Τέλος, η τρίτη κατηγορία αφορά μεταβολίτες που συντέθηκαν *de novo* από τους μικροοργανισμούς που αποικίζουν τον εντερικό αυλό.^[118]

Κάθε παθολογικός μεταβολίτης μπορεί να επηρεάσει τον οργανισμό τροποποιώντας τις ενεργειακές και μεταβολικές διαδικασίες των κυττάρων, να μειώσει τους αμυντικούς μηχανισμούς του εντερικού βλεννογόνου και με αυτόν τον τρόπο να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα.

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο εδάφιο, ο εντερικός μικροβιόκοσμος λαμβάνει την απαραίτητη ενέργεια από συστατικά της τροφής τα οποία το ανθρώπινο γαστρεντερικό σύστημα δεν μπορεί να πέψει.

Η μικροχλωρίδα μεταβολίζει τα μακρομόρια αυτά τα οποία απορροφώνται, έπειτα, από τον οργανισμό και γίνονται βασικό υπόστρωμα για την σύνθεση απαραίτητων στοιχείων, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), βιταμίνες του συμπλέγματος Β και βιταμίνη Κ.

Γίνεται σαφές, λοιπόν, πως διαδικασία αυτή τροποποιεί το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού.

Πρόσφατη ερευνητική μελέτη ανέδειξε διαφορές και στην ποσότητα αλλά και στη ποικιλομορφία των μεταβολιτών στον αυλό του εντέρου, μεταξύ ασθενών που νοσούν από ελκώδη κολίτιδα και υγιών μαρτύρων, υποδεικνύοντας τη σχέση των μεταβολιτών του μικροβιώματος με τη φλεγμονώδη διεργασία στο έντερο.^[119]

Το εντερικό επιθήλιο συνεισφέρει στην ομοιοστάση της μικροχλωρίδας διατηρώντας την κυριαρχία των υποχρεωτικά αναερόβιων μικροοργανισμών, γεγονός που εξασφαλίζει την θρέψη του ίδιου μικροβιώματος με προϊόντα που προέρχονται από την αναερόβια ζύμωση των φυτικών ινών και των σύνθετων υδατανθράκων, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs).^[120]

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) είναι ευεργετικά και απαραίτητα για την υγεία του εντέρου. Έρευνα ανέδειξε χαμηλότερα επίπεδα μεταβολιτών των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs) στο έντερο ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό^[121] και αυτό οφείλεται στη μείωση του αριθμού των βακτηριακών πληθυσμών που μπορούν να παράγουν τα λιπαρά οξέα αυτά.

Η ποικιλομορφία στο εντερικό μικροβίωμα ενός ασθενή με ελκώδη κολίτιδα είναι σχεδόν 25% μειωμένη σε σχέση με το μικροβίωμα ενός υγιούς ατόμου.

Τα φύλα Firmicutes και Bacteroidetes βρέθηκαν μειωμένα, ενώ αντιθέτως τα φύλα Proteobacteria και Actinomyces βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα.

Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη έρευνα, δύο από τους σημαντικότερους βακτηριακούς πληθυσμούς για την παραγωγή βουτυρικού οξέος και πιο συγκεκριμένα οι πληθυσμοί των ειδών *Roseburia hominis* και *Faecalibacterium prausnitzii*, τα οποία ανήκουν στο φύλο Firmicutes, βρέθηκαν ιδιαίτερα μειωμένοι στον εντερικό αυλό των ασθενών που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα.^[122]

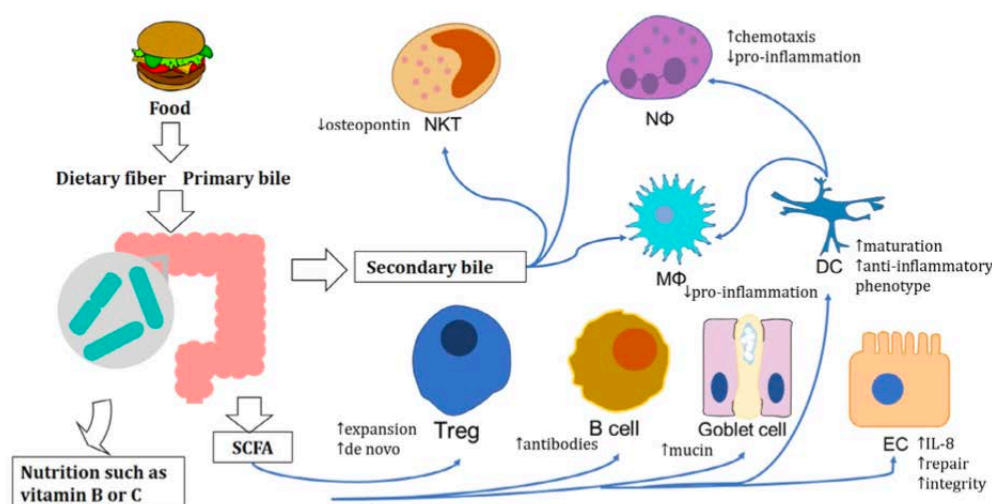
Επιπρόσθετα, τα επίπεδα του βακτηριακού είδους *Faecalibacterium prausnitzii* φαίνεται να αποκαθίστανται κατά τη διάρκεια των περιόδων ύφεσης της ελκώδους κολίτιδας, γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία του εν λόγω μικροοργανισμού, όχι μόνο στην παθογένεση αλλά δυνητικά και στη θεραπεία της νόσου.^[123]

Η καταστροφή των ενδογενών μακροφάγων που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη του αυλού του εντέρου, κάτω από το επιθηλιακή στιβάδα μπορεί να στρέψει την ανοσολογική απάντηση ενάντια στη μικροχλωρίδα και να οδηγήσει στην εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας.^[124]

Τα τελευταία έτη, το ερευνητικό ενδιαφέρον αναφορικά με τους μεταβολίτες της εντερικής μικροχλωρίδας έχει αυξηθεί σημαντικά.

Ακόμη, υπάρχει η υπόθεση ότι η παθογένεια της νόσου σχετίζεται με ανοσολογική απορρύθμιση των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (Th17), η οποία διαμεσολαβείται, επίσης, από τους μεταβολίτες του μικροβιώματος του εντέρου.^[125]

Τέλος, οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ που παράγονται από τα εντερικά βακτήρια, διεγείρουν ορισμένους τύπους κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τροποποιούν τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς και πιθανά εμπλέκονται στην εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας.^[126]



Εικόνα 6. Ο ρόλος των μεταβολιτών του εντερικού μικροβιώματος στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Η πέψη των τροφών οδηγεί σε παραγωγή φυτικών ινών και χολικών οξέων. Το μικροβίωμα του εντέρου δρα στις ουσίες αυτές και απελευθερώνει θρεπτικά στοιχεία, όπως βιταμίνες του συμπλέγματος B και βιταμίνη K, τα οποία ενισχύουν τις στενές συνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και ενδυναμώνουν τον επιθηλιακό φραγμό και τους αμυντικούς μηχανισμούς του εντέρου. Προϊόντα του μεταβολισμού του εντερικού μικροβιώματος όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας συμμετέχουν στην φυσική και την επίκτητη ανοσία. (Guo XY, Liu XJ, Hao JY. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment. J Dig Dis. 2020 Mar;21(3):147-159)

2.3.3. Γενετικές μεταλλάξεις του εντερικού μικροβιώματος στην ελκώδη κολίτιδα

Πολλές από τις γενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου αφορούν το ανοσολογικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του ανοσοποιητικού συστήματος. Ειδικότερα για την ελκώδη κολίτιδα, τα γονίδια τα οποία μελετώνται είναι τα ATG16L1, LRRK2, MHCII, HLA, CARD9, CLEC7A, MUC5AC, NOD2 καθώς και γονίδια που σχετίζονται με τα μονοπάτια της ιντερλευκίνης 17 (IL-17) και της ιντερλευκίνης 22 (IL-22).^[127,128,129,130]

Διαταραχές στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την παραγωγή εντερικής βλέννης, όπως το γονίδιο MUC5AC έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη της νόσου.^[130]

Η εντερική βλέννη θεωρείται ο σημαντικότερος φραγμός μεταξύ του μικροβιώματος και της επιφάνειας του εντερικού επιθηλίου. Η βλέννη αποτελείται κατά κύριο λόγο από βλεννοπρωτεΐνες που συντίθενται και εκκρίνονται από τα καλυκοειδή κύτταρα του εντερικού αυλού και, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, διαθέτει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση και την προστασία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού. Στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρατηρείται αφ' ενός παθολογική παραγωγή της βλεννοπρωτεΐνης M1/ MUC5AC, και αφ' ετέρου μειωμένη έκκριση και την γλυκοζυλίωση της βλεννοπρωτεΐνης MUC2, και κατά συνέπεια, ο πληθυσμός των βακτηρίων που προσδένεται και αποδομεί τις βλεννοπρωτεΐνες αυτές θα διαταραχθεί.^[130]

Πρόσφατη επιστημονική μελέτη πιστοποίησε την ανωτέρω υπόθεση. Ο πληθυσμός του βακτηριακού είδους *Akkermansia muciphila*, το οποίο είναι ένα από τα σημαντικότερα βλεννολυτικά στελέχη του ανθρώπινου μικροβιώματος, βρέθηκε σημαντικά μειωμένος στο έντερο των ασθενών που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα. Συγχρόνως, η έρευνα ανέδειξε σημαντική αύξηση του βακτηριακού είδους *Ruminococcus torques*. Η εν λόγω ανισορροπία είναι αποτέλεσμα διαταραχής της βλεννώδους στιβάδας και μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή του εντερικού επιθηλιακού φραγμού με περαιτέρω ενεργοποίηση της ανοσιακής απάντησης λόγω διήθησης και αναγνώρισης παθογόνων βακτηριακών προϊόντων.^[131]

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαταραχές που παρατηρούνται στα ανωτέρω γονίδια και οδηγούν σε δυσβίωση και καταστροφή της βλεννογονικής στιβάδας του εντέρου, είναι δυνητικά αναστρέψιμες, υπό την κατάλληλη επίδραση επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Έχει παρατηρηθεί πως οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κατά τη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία μπορούν να αναστείλουν την εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδας ακόμα και όταν το γονιδιακό υπόβαθρο είναι παθολογικό. Αυτό εξηγεί και τη θεωρία πως η βρεφική ηλικία είναι η σημαντικότερη για την πρόληψη εμφάνισης ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.^[132]

Ένα ακόμη γονίδιο το οποίο έχει μελετηθεί εκτενώς για την σχέση του με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου είναι το NOD2. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί έναν ενδοκυττάριο υποδοχέα ο οποίος αλληλεπιδρά με τις πεπτιδογλυκάνες που βρίσκονται τόσο στα gram-θετικά, όσο και στα gram-αρνητικά βακτήρια. Το γονίδιο NOD2 εκφράζεται στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, δρα ως αμυντικός παράγοντας έναντι ενδοκυττάρων βακτηρίων και συνεισφέρει στην ανοσολογική απάντηση.^[133]

Στον ανθρώπινο οργανισμό, μεταλλάξεις στο γονίδιο NOD2 οδηγούν σε μείωση των επιπέδων της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης 10 (IL-10) και σε αύξηση του πληθυσμού των βακτηρίων στον εντερικό βλεννογόνο.^[134] Στο εντερικό μικροβίωμα ασθενών με μεταλλάξεις στο γονίδιο NOD2 παρατηρείται μειωμένος πληθυσμός βακτηρίων του είδους *Faecalibacterium*, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται υπέρμετρη αύξηση βακτηρίων του είδους *Escherichia*.^[135]

Ένα ακόμη γονιδιακό μονοπάτι που έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας είναι η το μονοπάτι CARD9 - CLEC7A.^[130] Η πρωτεΐνη CLEC7A (dectin-1) είναι ένας υποδοχέας που έχει τη

δυνατότητα αναγνώρισης συστατικών του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων που αποικίζουν τον εντερικό αυλό. Το σηματοδοτικό μονοπάτι της πρωτεΐνης CARD9 ενεργοποιείται όταν συνδέεται του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων συνδεθούν με την πρωτεΐνη CLEC7A και οδηγεί στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων απαραίτητων φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως είναι η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α). Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες αυτές προστατεύουν τον εντερικό αυλό από τη διείσδυση παθογόνων μυκήτων, αναστέλλοντας τη φλεγμονή του εντέρου.^[136]

Σύμφωνα με νεότερα ερευνητικά δεδομένα, μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη CLEC7A έχουν συσχετισθεί με ορισμένες σοβαρές μορφές ελκώδους κολίτιδας, οι οποίες ανθίστανται στην φαρμακευτική θεραπεία.^[137]

Από όλα τα ανωτέρω, γίνεται σαφές πως οι γονιδιακές μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις σχέσεις μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και κυττάρων του ξενιστή μπορούν να αποτελούν παράγοντα-κλειδί στην παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας. Τα τελευταία έτη, το ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται στα γονίδια αυτά, καθώς θα μπορούσαν να δώσουν νέες προοπτικές, όχι μόνο στην κατανόηση αλλά και στην αντιμετώπιση της νόσου.

2.3.4. Μικροβίωμα και ανοσιακή απάντηση στην ελκώδη κολίτιδα

Ορισμένα βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος έχουν τη δυνατότητα να επάγουν την διαφοροποίηση των υποπληθυσμών των T-λεμφοκυττάρων και επομένως μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση και την ανάπτυξη της φλεγμονής στον εντερικό αυλό.

Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

Βακτήρια του είδους *Bacteroides fragilis* φαίνεται να ρυθμίζουν την ισορροπία μεταξύ των Th1 και Th2 λεμφοκυττάρων μέσω ενεργοποίησης του παράγοντα NF-κΒ μέσω του υποδοχέα TLR2.

Το σηματοδοτικό αυτό μονοπάτι οδηγεί στην έκκριση του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) και της ιντερλευκίνης 12 (IL-12). Επομένως, διαταραχές στον πληθυσμό του βακτηρίου *Bacteroides fragilis* απορρυθμίζουν το εν λόγω σηματοδοτικό μονοπάτι και προάγουν την ανάπτυξη φλεγμονής, γεγονός που θα μπορούσε να πυροδοτήσει την εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας.^[4]

Τα βακτηριακά στελέχη *Clostridium IV*, *XIVa* και *XVIII* εκκρίνουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs) και διεγείρουν την παραγωγή TGF-β από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Το γεγονός αυτό επάγει την διαφοροποίηση των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων τα οποία ρυθμίζουν τους μηχανισμούς ανοσολογικής ανοχής στον εντερικό αυλό του ξενιστή.^[138]

Επομένως και σε αυτή την περίπτωση, ανισορροπίες μεταξύ των βακτηριακών πληθυσμών στο μικροβίωμα του εντέρου, διαταράσσουν τους μηχανισμούς ανοσολογικής ανοχής και μπορούν να οδηγήσουν σε εμφάνιση φλεγμονής.

2.3.5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και μικροβίωμα στην ελκώδη κολίτιδα

Η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στη δυσβίωση και τελικά στην εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητή.

Τα τελευταία έτη, μελέτες κοόρτης καθώς και μετα-αναλύσεις εξετάζουν τη σχέση μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων και της επίπτωσης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα προστατευτικά ή αντίθετα τα αρνητικά αποτελέσματα της διατροφής στην ελκώδη κολίτιδα διαμεσολαβούνται από την τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος.^[139]

Η δίαιτα δυτικού τύπου, η οποία είναι πλούσια σε κόκκινο κρέας, επεξεργασμένα σάκχαρα, και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα, ενώ ταυτόχρονα χαρακτηρίζεται από χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, έχει συσχετισθεί με αλλαγές στο μικροβίωμα ικανές να πυροδοτήσουν την εμφάνιση ή την επιδείνωση της ελκώδους κολίτιδας.

Κατά πρώτο λόγο, ο συγκεκριμένος τύπος διατροφής μειώνει την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος και προκαλεί αυξημένη διήθηση του βακτηριακού είδους *Escherichia coli*^[140,141], χαρακτηριστικά που διέπουν τον εντερικό αυλό των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα.^[142]

Επιπρόσθετα, η διατροφή δυτικού τύπου συνδέεται με μείωση του πληθυσμού του βακτηριακού γένους *Bifidobacterium*.^[143] Το βακτήριο αυτό είναι ιδιαίτερα ευεργετικό, καθώς έχει συσχετισθεί με ύφεση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, κυρίως μέσω των αντιφλεγμονωδών χαρακτηριστικών που διαθέτει.^[144,145]

Σε πειραματόζωα, διατροφή πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες έχει συνδεθεί με συγκεκριμένες αλλαγές του εντερικού μικροβιώματος, όπως είναι η αύξηση των βακτηριακών στελεχών *Streptococcus* και *Peptostreptococcus*.^[146] Τα βακτήρια αυτά αφθονούν στο εντερικό περιεχόμενο ασθενών με ελκώδη κολίτιδα^[147,148], γεγονός που υποδεικνύει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης υπέρμετρης ποσότητας ζωικών πρωτεϊνών και της εμφάνισης ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

Από την άλλη πλευρά, παρόλο που μια δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση των μεταβολικών διεργασιών του οργανισμού, υπερβολική κατανάλωση ορισμένων τύπων υδατανθράκων μπορεί να διαταράξει την ομοιόσταση του ξενιστή οδηγώντας σε φλεγμονή στο έντερο.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2017, αξιολογήθηκε η επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών και υδατανθράκων στην πιθανότητα εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέροντα, καθώς παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη επιπλέον 10 γραμμαρίων σουκρόζης την ημέρα στη διατροφή έχει άμεση συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.^[149]

Σε πειραματικά μοντέλα, έχει βρεθεί πως η σουκρόζη προκαλεί δυσβίωση στο εντερικό μικροβίωμα μέσω απελευθέρωσης λιποπολυσακχαριτών, ενός βασικού δομικού υλικού των gram-αρνητικών εντεροβακτηριδίων, και συγχρόνως αυξάνει τη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλιακού φραγμού. Τα γεγονότα αυτά διεγείρουν την ενεργοποίηση της ανοσιακής απάντησης και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών.^[150]

Ένα από τα gram-αρνητικά βακτηριακά φύλα που βρίσκεται σε αφθονία στο μικροβίωμα των οργανισμών που τρέφονται με υψηλές ποσότητες σουκρόζης είναι τα Proteobacteria.^[151]

Τα Proteobacteria βρίσκονται επίσης ιδιαίτερα αυξημένα στο εντερικό μικροβίωμα ασθενών που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα^[152], γεγονός που υποδεικνύει ότι διαταραχές στον πληθυσμό τους σχετίζονται με ανάπτυξη φλεγμονής στο έντερο.

Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων και φυτικών ινών, και ιδιαίτερα από πηγές όπως είναι τα φρούτα και τα λαχανικά σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας.

Η ισορροπημένη διατροφή προσφέρει αύξηση της ποικιλομορφίας της εντερικής μικροχλωρίδας και προκαλεί αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs). Αυτό οδηγεί σε αύξηση των αντιφλεγμονωδών στοιχείων και ενίσχυση του επιθηλιακού φραγμού του βλεννογόνου^[153], με αποτέλεσμα τη μειωμένη εμφάνιση δυσβίωσης στην εντερική μικροχλωρίδα και κατ' επέκταση τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ή υποτροπής της νόσου.

2.4. ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Όπως φαίνεται από όλα τα ανωτέρω δεδομένα, το μικροβίωμα του εντέρου σε ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζει ανισορροπίες και διαταραχές, τόσο σε επίπεδο πληθυσμών μεταξύ ευεργετικών και βλαπτικών μικροβίων, όσο και στις σχέσεις των μικροβίων αυτών με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Η παθογένεση της ελκώδους κολίτιδας είναι εξαιρετικά σύνθετη και μη πλήρως κατανοητή και, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη εάν η βακτηριακή δυσβίωση είναι το αίτιο ή απλώς μια επίπτωση της φλεγμονώδους εξεργασίας στο έντερο.

Σε κάθε περίπτωση, το εντερικό μικροβίωμα βρίσκεται στο κέντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος, καθώς τα νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να αποτελέσει πεδίο θεραπευτικών χειρισμών, με στόχο την πρόληψη, την ύφεση ή ακόμη και τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο μέσω της χρήσης πρεβιοτικών, προβιοτικών, μέσω μεταμόσχευσης εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, αλλά και μέσω της εφαρμογής της κατάλληλης διατροφής.

2.4.1. Τα πρεβιοτικά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας

Με τον όρο διαιτητικά πρεβιοτικά ορίζουμε μια ομάδα ουσιών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιλεκτικά ως υπόστρωμα από τους μικροοργανισμούς του ξενιστή και να προσφέρουν όφελος στην υγεία του οργανισμού.^[154]

Υπάρχει η υπόθεση ότι τα πρεβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν τη φλεγμονή του εντέρου μέσω επιλεκτικής διέγερσης των προστατευτικών βακτηριακών στελεχών του εντερικού μικροβιώματος, να διατηρήσουν την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλιακού φραγμού και να αυξήσουν την παραγωγή μεταβολιτών απαραίτητων για τις φυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού.

Η ζύμωση των πρεβιοτικών στο παχύ έντερο ευνοεί την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs) και τη μείωση του pH του εντέρου, επιτρέποντας την ανάπτυξη ευεργετικών μικροβίων στην εντερική μικροχλωρίδα, όπως βακτήρια του γένους *Bifidobacterium* και του γένους *Lactobacillus*. Συγχρόνως, η ζύμωση των πρεβιοτικών μειώνει τους πληθυσμούς παθογόνων ή δυνητικά παθογόνων βακτηρίων.

Ακόμη, ορισμένα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) έχουν την ικανότητα να ανταγωνίζονται την πρόσδεση εξωγενών μικροβίων στους υποδοχείς του επιθήλιου, διεγείροντας τη παραγωγή βλέννης από τα επιθηλιακά κύτταρα και την παραγωγή ανοσορρυθμιστικών κυτταροκινών.

Με αυτόν τον τρόπο, τα πρεβιοτικά μεταβολίζονται από τα μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου και ασκούν ευεργετική δράση στον οργανισμό μέσω τροποποίησης της σύστασης και της λειτουργίας του εντερικού μικροβιώματος.^[155]

Τα σημαντικότερα πρεβιοτικά είναι οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης, οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS), οι γαλακτοολιγοσακχαρίτες (GOS) και η λακτουλόζη.

Πρόσφατη ερευνητική μελέτη αξιολόγησε τις αλλαγές στη σύσταση και την ενεργότητα του εντερικού μικροβιώματος σε 25 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήπιας έως μέτριας κλινικής βαρύτητας, πριν και μετά τη χορήγηση πρεβιοτικών. Οι ασθενείς έλαβαν διαφορετικές δόσεις ινουλίνης εμπλουτισμένης με φρουκτοολιγοσακχαρίτες για χρονική περίοδο εννέα εβδομάδων. Το προσδοκώμενο αποτέλεσμα ήταν η κλινική ανταπόκριση στα πρεβιοτικά ή/και η ύφεση της νόσου. Το αποτέλεσμα αυτό επετεύχθη στο 77% των ασθενών που έλαβαν τη μέγιστη δόση πρεβιοτικών (15 γραμμάρια ανά ημέρα), συγκριτικά με το 33% των ασθενών που έλαβαν μικρή δόση πρεβιοτικών (7,5 γραμμάρια ανά ημέρα). Στο εντερικό μικροβίωμα των ασθενών που έλαβαν υψηλές δόσεις φρουκτάνης παρατηρήθηκε σημαντική υπεροχή του πληθυσμού των βακτηρίων Bifidobacteriaceae και Lachnospiraceae, ωστόσο οι αλλαγές αυτές δεν θεωρήθηκε ότι σχετίζονταν με την ύφεση της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπρόσθετα, η συγκεκριμένη έρευνα ανέδειξε μεγαλύτερα επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, και συγκεκριμένα βουτυρικού οξέος στο έντερο των ασθενών που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις πρεβιοτικών. Ακόμη μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός, ότι όσο υψηλότερα τα επίπεδα βουτυρικού οξέος στο έντερο, τόσο ηπιότερα ήταν τα κλινικά συμπτώματα της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου.^[156]

Σαφώς, η πιθανή χρήση των πρεβιοτικών σε θεραπευτικό πρωτόκολλο δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, ωστόσο τα πρώτα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των πρεβιοτικών στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

2.4.2. Τα προβιοτικά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί, μη παθογόνοι μικροοργανισμοί της φυσιολογικής χλωρίδας, οι οποίοι όταν χορηγηθούν σε κατάλληλες ποσότητες μέσω της τροφής δρουν ευεργετικά στον οργανισμό του ξενιστή.^[1] Τα προβιοτικά τυπικά αποτελούνται από περισσότερα από ένα βακτηριακά στελέχη.

Με τον όρο προβιοτικό, ορίζουμε έναν ζωντανό μικροοργανισμό όταν πληροί ορισμένες προϋποθέσεις. Θα πρέπει να μπορεί να ασκεί ευεργετική επίδραση στον ξενιστή, να είναι μη παθογόνος και μη τοξικός, να περιέχει ένα μεγάλο αριθμό βιώσιμων κυττάρων, να έχει τη δυνατότητα να επιβιώσει και να πραγματοποιήσει μεταβολικές διεργασίες εντός του εντερικού αυλού του ξενιστή, να μπορεί να παραμείνει βιώσιμος κατά την αποθήκευση του και τη χρήση του στον οργανισμό και τέλος να έχει απομονωθεί από το ίδιο είδος ξενιστή στο οποίο χορηγείται.^[157]

Η χορήγηση προβιοτικών μπορούν να δράσουν ευεργετικά στον οργανισμό του ξενιστή μέσω μιας πληθώρας μηχανισμών. Τα προβιοτικά διεγείρουν την έκκριση αντιφλεγμονωδών παραγόντων και βελτιώνουν τον εντερικό επιθηλιακό φραγμό και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, γεγονός που οδηγεί σε μείωση των παθογόνων ή δυνητικά παθογόνων μικροβίων στο έντερο.

Ακόμη τα προβιοτικά ευοδώνουν την ανοσολογική ανοχή στον εντερικό βλεννογόνο, τροποποιούν τη φλεγμονώδη απάντηση και αναστέλλουν την απόπτωση των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τις έρευνες, τα προβιοτικά δρουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι μεταξύ των PI3K/Akt και NF-κB και οδηγούν σε μείωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) και η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β), ενώ συγχρόνως αυξάνουν την αντιφλεγμονώδη ιντερλευκίνη 10 (IL-10)^[4]

Από όλα τα ανωτέρω φαίνεται η πιθανή χρησιμότητα των διαιτητικών αυτών παραγόντων στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και στην ανακούφιση των κλινικών συμπτωμάτων φλεγμονής στο έντερο.

Κάποια από τα σημαντικότερα προβιοτικά είναι οι γαλακτοβάκιλλοι, οι σακχαρομύκητες και τα *Bifidobacteria*.

Τα βακτήρια του γένους *Bifidobacterium* είναι από τους πρώτους μικροοργανισμούς που αποικίζουν τον βρεφικό αυλό του εντέρου και αφθονούν στον εντερικό αυλό ενός ενήλικα.^[158]

Ασκούν ευεργετική δράση στον οργανισμό, καθώς μέσω της αλληλεπίδρασης τους με τους πολυσακχαρίτες και το κυτταρικό μονοπάτι MyD88, μειώνουν την απόπτωση των κυττάρων και καταστέλλουν τη φλεγμονώδη αντίδραση στο έντερο.^[159] Το γεγονός αυτό οδηγεί στην υπόθεση ότι τα *Bifidobacteria* είναι αποτελεσματικά στην ελκώδη κολίτιδα, μειώνοντας την επανεμφάνιση της.

Σε μεγάλη μετα-ανάλυση του 2014 μελετήθηκαν 1763 ασθενείς με ενεργό ελκώδη κολίτιδα από 32 διαφορετικές κλινικές μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα προβιοτικά αύξησαν σημαντικά τα ποσοστά ύφεσης της νόσου, με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (P=0.01). Εξαιρετικά ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι η χρήση προβιοτικών είχε παρόμοια κλινικά αποτελέσματα με τη χρήση αμινοσαλικυλικού οξέος (μεσαλαζίνη), το οποίο είναι φάρμακο πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε ότι η χορήγηση VSL#3, ενός μείγματος που περιέχει 8 διαφορετικά στελέχη προβιοτικών, προσέφερε τη σημαντικότερη βελτίωση της κλινικής εικόνας, με αμέσως επόμενα τα βακτήρια λακτικού οξέος και το *Escherichia coli*.^[160]

Σε διαφορετική μελέτη του 2013, σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 16 ετών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν προβιοτικά, η επανεμφάνιση της νόσου εντός 1 έτους μειώθηκε σημαντικά, σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Συγκεκριμένα, το 21% των ασθενών που έλαβαν προβιοτικά εμφάνισε υποτροπή εντός ενός έτους, σε αντίθεση με το 73% των ασθενών που εμφάνισαν κλινική και ανήκαν στην ομάδα ελέγχου.^[161]

Σε έρευνα του 2013 μελετήθηκαν τις διαφορές των βακτηρίων του εντερικού περιεχομένου μεταξύ 116 ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που βρίσκονταν σε στάδιο ύφεσης και 16 υγιών ατόμων. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα, καθώς ο πληθυσμός του βακτηριακού είδους *Faecalibacterium prausnitzii* βρέθηκε σημαντικά μειωμένος στους ασθενείς με την συγκεκριμένη ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Συγχρόνως, η χορήγηση *Faecalibacterium prausnitzii* δια της στοματικής οδού οδήγησε σε στατιστικά σημαντική ύφεση της νόσου.^[162]

Παρά τα ανωτέρω δεδομένα, δυστυχώς τα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών στη θεραπεία της νόσου δεν παρουσιάζουν συνοχή.

Σύμφωνα με επιστημονική μελέτη του 2013, τα προβιοτικά αυξάνουν την εντερική κινητικότητα και περισταλτικότητα και μπορεί να προκαλέσουν διαρροϊκά επεισόδια σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Ακόμη, τα προβιοτικά βρέθηκε να προκαλούν αλλαγή στο περιεχόμενο και τη συχνότητα των κοπράνων, ενώ υπάρχει και η θεωρία ότι η διαιτητική χορήγηση προβιοτικών δύναται ακόμη και να αυξήσει την ενεργότητα της νόσου.^[163] Από όλα τα παραπάνω γίνεται εμφανές ότι μεγαλύτερα δείγματα ασθενών και περισσότερες κλινικές μελέτες κρίνονται απαραίτητες για να διευκρινιστεί ο ρόλος των προβιοτικών στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

2.4.3. Τα αντιβιοτικά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα σπάνια στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Σε αρχικές μελέτες του 20ου αιώνα βρέθηκε κάποιο κλινικό όφελος, με την προσθήκη αντιβιοτικών όπως η σιπροφλοξασίνη ή η τομπραμυκίνη στις κλασσικές θεραπείες που χρησιμοποιούνταν για την νόσο οποιασδήποτε κλινικής βαρύτητας.^[164,165] Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με συνολικά 39 ασθενείς, αξιολόγησαν την χρήση των αντιβιοτικών σε οξεία σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, μια σοβαρή κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής μετατόπισης και σηψαιμίας και από αυξημένη θνητότητα. Τα αποτελέσματα ήταν αποθαρρυντικά. Η προσθήκη μετρονιδαζόλης ή τομπραμυκίνης δεν έδειξε κανένα στατιστικά σημαντικό κλινικό όφελος.^[166,167] Σήμερα, οι παγκόσμια αναγνωρισμένες οδηγίες για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας είτε δεν προτείνουν τη χρήση αντιβιοτικών, είτε δεν τα αναφέρουν ως πιθανές θεραπευτικές επιλογές για αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών που πάσχουν από τη νόσο.^[168,169]

2.4.4. Διατροφή και μικροβίωμα στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας

Τα τελευταία έτη, ο αριθμός των μελετών που επισημαίνουν την σημασία των διαιτητικών μακροθρεπτικών συστατικών στην αιτιοπαθογένεια της ελκώδους κολίτιδας όλο και αυξάνεται^[170], ωστόσο τα δεδομένα που αφορούν την σχέση της διατροφής με το μικροβίωμα του εντέρου είναι περιορισμένα. Σε έρευνα του 2012 αξιολογήθηκε η επίδραση της δίαιτας που βασίζεται σε ζωικά προϊόντα στην εντερική μικροχλωρίδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτός ο τύπος δίαιτας προκαλεί μια σημαντική αύξηση στον πληθυσμό και την δραστηριότητα του βακτηρίου *Bilophila wadsworthia*.^[171] Έτσι, δημιουργήθηκε η υπόθεση ότι μια διατροφή υψηλή σε λίπος διαταράσσει την εντερική μικροχλωρίδα και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου στον ξενιστή.

Πρόσφατα, δημιουργήθηκε η υπόθεση ότι η δίαιτα χαμηλή σε FODMAP (από τα αρχικά: fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols) μπορεί να δράσει επικουρικά στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Ο συγκεκριμένος τύπος διαίτας κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος τα τελευταία έτη, καθώς έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών που πάσχουν από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS).^[172] Παρ' όλα αυτά, τα στοιχεία σχετικά με το εάν η διατροφή αυτή θα μπορούσε να προσφέρει κλινική βελτίωση σε ασθενείς που πάσχουν από ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου είναι ελλιπή.

Σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη του 2020, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της διαίτας χαμηλής σε FODMAP σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε η επίδραση αυτού του τύπου διατροφής στα εμμένοντα γαστρεντερικά συμπτώματα, στην ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος και στους δείκτες φλεγμονής των ασθενών. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Οι 14 από τους 27 ασθενείς (52%) που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε FODMAP για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων ανέφεραν βελτιωμένα γαστρεντερικά συμπτώματα, σε σύγκριση με τους 13 ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0.007$).^[173]

Σε διαφορετική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη του 2020, στοχευμένες αναλύσεις σε δείγματα κοπράνων ανέδειξαν σημαντικά μειωμένους πληθυσμούς στα βακτηριακά είδη *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum* και *Faecalibacterium prausnitzii* στους ασθενείς που ακολούθησαν το συγκεκριμένο διατροφικό μοντέλο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές στην ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος και στα επίπεδα δεικτών φλεγμονής μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων.^[174]

2.4.5. Μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας

Σε αντίθεση με τη χορήγηση προβιοτικών ή αντιβιοτικών, η μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας ή αλλιώς μεταμόσχευση κοπράνων, πιθανόν να είναι μια πιο δραστική μέθοδος στην αποκατάσταση του εντερικού μικροβιώματος, με στόχο τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας.

Η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1958 και είναι έκτοτε ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διαχείριση και τη θεραπεία της λοίμωξης από το βακτήριο *Clostridium difficile*.

Η διαδικασία περιλαμβάνει τη μεταφορά επεξεργασμένων κοπράνων από έναν δότη, στο γαστρεντερικό σύστημα ενός ασθενή-δέκτη. Όπως αναφέρθηκε, το μικροβίωμα του εντέρου στην ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζει δυσβίωση, μείωση της ποικιλομορφίας του, μείωση των ευεργετικών στελεχών της μικροχλωρίδας και διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των βακτηριακών πληθυσμών.

Το εντερικό περιεχόμενο του δότη που θα χρησιμοποιηθεί στη μεταμόσχευση περιλαμβάνει περίπου 10^{11} βακτηριακά κύτταρα ανά γραμμάριο κοπράνων, καθώς και μεγάλους πληθυσμούς μυκήτων, ιών και αρχαιοβακτηρίων.

Το γεγονός αυτό δημιουργεί την υπόθεση ότι η μεταμόσχευση κοπράνων είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για τη μακροχρόνια ύφεση, ή ακόμη και θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου.

Από το 2015 και έπειτα, τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες^[175,176,177,178] και αρκετές μελέτες κοόρτης^[179,180,181] έχουν δημοσιευθεί, με τις μετα-ανάλυσεις να δείχνουν πολύ θετικά αποτελέσματα. Μετά τη μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας, η ελκώδης κολίτιδα ήπιας έως μέτριας βαρύτητας παρουσίασε ύφεση και η διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν στατιστικά σημαντική.^[182]

Σε μετα-ανάλυση των τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών εξετάστηκαν 277 ασθενείς. Το 28% των ασθενών που έλαβαν μεταμόσχευση κοπράνων παρουσίασαν ύφεση της νόσου, σε αντίθεση με μόλις το 9% των ασθενών της ομάδας ελέγχου.^[183]

Πρόσφατη έρευνα του 2019 εξέτασε την ανταπόκριση ασθενών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος μεταμόσχευση κοπράνων, για χρονικό διάστημα 50 ημερών και η ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε στις 4 και στις 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά, καθώς όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων, καλύτερευση της ποιότητας ζωής και μείωση των επιπέδων καλπροτεκτίνης στα κόπρανα.^[179]

Σε διαφορετική έρευνα του 2019^[184], έγινε λεπτομερής καταμέτρηση και ανάλυση της εντερικής μικροχλωρίδας σε 81 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα πριν και μετά τη θεραπεία μεταμόσχευσης κοπράνων. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέροντα, καθώς παρατηρήθηκε μεγαλύτερη βακτηριακή ποικιλομορφία στο έντερο των ασθενών που πέτυχαν ύφεση της νόσου μετά από τη μεταμόσχευση, συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους η κλινική εικόνα παρέμεινε αμετάβλητη.

Η ύφεση της ελκώδους κολίτιδας μετά τη μεταμόσχευση κοπράνων συσχετίστηκε με τη σχετική υπεροχή των βακτηριακών ειδών *Eubacterium hallii* and *Roseburia inulinivorans*. Αντίθετα, στο έντερο των ασθενών που δεν πέτυχαν ύφεση της νόσου μετά τη μεταμόσχευση, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος πληθυσμός των βακτηριακών ειδών *Fusobacterium gonidiaformans*, *Sutterella wadsworthensis*, καθώς και αφθονία του βακτηριακού γένους *Escherichia*. Επίσης, στους ασθενείς που πέτυχαν κλινική βελτίωση της νόσου παρατηρήθηκε αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs), ενώ αντίθετα οι ασθενείς που δεν βελτιώθηκαν παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα βιοσύνθεσης λιποπολυσακχαριτών. Σημαντικό ρόλο στην επιτυχία της θεραπείας φάνηκε να έχει και η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος στα κόπρανα του δότη. Σύμφωνα με τα δεδομένα, η σχετική αφθονία του γένους *Bacteroides* στο μεταμοσχευθέν περιεχόμενο, συνδέθηκε με μεγαλύτερη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενή-δέκτη, μετά το πέρας της θεραπείας. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην ανταγωνιστική αλληλεπίδραση που παρατηρείται μεταξύ των βακτηρίων *Bacteroides* και *Prevotella*.^[184] Τα ευεργετικά αποτελέσματα της μεταμόσχευσης κοπράνων στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας είναι πιθανό να διαμεσολαβούνται από τις αλληλεπιδράσεις διαφορετικών μικροοργανισμών του εντερικού μικροβιώματος, όπως είναι οι μύκητες και οι ιοί.

Μικρή μελέτη κοόρτης σε 9 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ανέδειξε μείωση του πληθυσμού των ιών του μικροβιώματος εντός των εντεροκυττάρων του ξενιστή στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην

μεταμόσχευση κοπράνων. Αντίθετα, στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ο ιικός πληθυσμός παρέμεινε αμετάβλητος, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζουν στατιστική σημασία ($P=0.056$).^[185]

Μια διαφορετική έρευνα του 2020 σε 39 ασθενείς εξέτασε τις προφλεγμονώδεις ιδιότητες του μύκητα *Candida* στο μικροβίωμα του εντέρου. Η σχετική αφθονία του συγκεκριμένου μύκητα στο έντερο συνδέθηκε με αυξημένη βακτηριακή ποικιλομορφία, γεγονός που υποδεικνύει εντερική μικροχλωρίδα πιο δεκτική στη μεταμόσχευση κοπράνων. Μετά τη θεραπεία, παρατηρήθηκε μείωση του πληθυσμού του μύκητα *Candida*, ενώ συγχρόνως βελτιώθηκαν τα κλινικά συμπτώματα αλλά και τα ενδοσκοπικά ευρήματα στους ασθενείς. Αντίθετα, οι ανωτέρω αλλαγές δεν παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου.^[186]

Από όλα τα ανωτέρω φαίνεται πως η μεταμόσχευση κοπράνων μπορεί να αλλάξει ριζικά τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας. Παρ' όλα αυτά η σωστή εφαρμογή της μεθόδου είναι απαραίτητη.

Η μεταμόσχευση κοπράνων είναι μια σύνθετη και χρονοβόρα διαδικασία, καθώς οι έρευνες υποστηρίζουν ότι χρειάζονται περισσότερες από μια χορηγήσεις εντερικής μικροχλωρίδας του δότη ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.^[187]

Επίσης, όπως όλες οι επεμβατικές θεραπευτικές διαδικασίες, έτσι και η μεταμόσχευση κοπράνων συνοδεύεται από ορισμένους κινδύνους και παρενέργειες.

Σε θεωρητικό επίπεδο, οι δύο σημαντικότερες και σοβαρότερες παρενέργειες είναι η μετάδοση λοιμώξεων και η βακτηριαίμια. Για αυτόν τον λόγο, δείγματα από το αίμα και τα κόπρανα του επιλεγμένου δότη υφίστανται διεξοδικό έλεγχο πριν από την αρχή της θεραπείας.

Δείγματα αίματος εξετάζονται για την παρουσία ιών, όπως οι ιοί της ηπατίτιδας A, B, C, CMV, VZV, EBV, HIV, αλλά και για βακτήρια όπως το *Treponema pallidum*. Δείγματα κοπράνων του δότη εξετάζονται για την παρουσία εντερικών παθογόνων, όπως *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes*, *Giardia lamblia*, *Aeromonas*, αλλά και για εντερικά παράσιτα.^[188]

3. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η βακτηριακή δυσβίωση αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που διέπουν τον εντερικό αυλό ενός οργανισμού που πάσχει από ελκώδη κολίτιδα, ενώ συγχρόνως παρατηρούνται διαταραχές στις σχέσεις μεταξύ του μικροβιώματος και του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστή.

Ο προσδιορισμός και η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους το μικροβίωμα του εντέρου εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια της ελκώδους κολίτιδας μπορεί να δώσει νέες προοπτικές στη μελέτη αλλά και την αντιμετώπιση αυτής της σύνθετης φλεγμονώδους νόσου.

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στα θεραπευτικά πρωτόκολλα για την ελκώδη κολίτιδα, υπάρχει αρκετό έδαφος για βελτίωση.

Η νόσος παρουσιάζει παγκόσμια κατανομή και κάθε χρόνο προσβάλλει όλο και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, αποτελώντας ένα σύγχρονο υγειονομικό αλλά και κοινωνικό πρόβλημα, καθώς η ποιότητα ζωής των ασθενών μειώνεται σημαντικά.

Η εκτενής μελέτη και κατανόηση του μικροβιώματος δύναται να συνεισφέρει σε η ανάπτυξη νέων, πιο αποτελεσματικών και λιγότερο τοξικών θεραπευτικών τεχνικών, με τελικό στόχο την ύφεση, ή ακόμη και τη ριζική θεραπεία αυτής της χρόνιας ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ungar R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770
2. Hirten RP, Sands BE. New Therapeutics for Ulcerative Colitis. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27;72:199-213
3. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020 Dec;113(12):2019-2040
4. Guo XY, Liu XJ, Hao JY. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment. *J Dig Dis*. 2020 Mar;21(3):147-159
5. Blachaert C, Strubbe B, Peeters H. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019 Oct-Dec;82(4):519-528
6. Gordon JI. Honor thy gut symbionts redux. *Science* 2012, 336:1251-1253
7. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Feb;76(3):473-493
8. Ding, R. X., Goh, W. R., Wu, R. N., Yue, X. Q., Luo, X., Khine, W. W. T., et al. (2019). Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J. Food Drug Anal.* 27 (3), 623–631.
9. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7;21(29):8787-803
10. Robles-Alonso V, Guarner F (2013) Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutr Hosp* 28:553–557
11. Jethwani P, Grover K (2019) Gut microbiota in health and diseases—a review. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 8(8):1586–1599
12. Hills R, Pontefract B, Mishcon H, Black C, Sutton S, Theberge C (2019) Gut microbiome profound implications for diet and disease. *Nutrition* 11:1613–1653
13. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva P et al (2015) Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17:690–703
14. Thompson A, Monteagudo-Mera A, Cadenas M, Lampl M, Azcarate-Peril M, McGavin MJ, Eckstein T (2015) Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, pre-dominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol* 5:3–14
15. Azad M, Konya T, Maughan H, Guttman D, Field C, Chari S et al (2013) Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 185:385–394

16. Lee S, Lim J, Kim B, Cho S, Kim N, Kim O et al (2015) Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutr Res Pract* 9:242–257
17. Ray K (2018) Gut microbiota filling up on fibre for a healthy gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15(2):67–67
18. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam Y, Wang X, Fu H, Xue X, Lu C, Ma J et al (2018) Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* 359:1151–1156
19. David L, Maurice C, Carmody R, Gootenberg D, Button J, Wolfe B, Ling A, Devlin A, Varma Y, Fischbach M et al (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505:559–563
20. Forouhi N, Krauss R, Taubes G, Willett W (2018) Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidelines. *BMJ* 361:21–39
21. Jethwani P, Grover K (2019) Gut microbiota in health and diseases—a review. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 8(8):1586–1599
22. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, Cicerone C, Corazziari E, Pantanella F, Schippa S (2016) Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol* 39:1–12
23. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu JY, Zhernakova A (2017) Host genetics and gut microbiome: challenges and perspectives. *Trend Immunol* 38:633–647
24. Chen C, Huang X, Fang S, Yang H, He M, Zhao Y, Huang L (2018) Contribution of host genetics to the variation of microbial composition of cecum lumen and feces in pigs. *Front Microbiol* 9:2626–2639
25. Del Chierico F, Vernocchi P, Petrucca A, Paci P, Fuentes S, Pratic G et al (2015) Phylogenetic and metabolic tracking of gut microbiota during perinatal development. *PLoS One* 10:137–247
26. Schanche M, Avershina E, Dotterud C, Øien T, Storrø O, Johnsen R, Rudi K (2015) High-resolution analyses of overlap in the microbiota between mothers and their children. *Curr Microbiol* 71:283–290
27. Fouhy F, Watkins C, Hill C, O’Shea C, Nagle B, Dempsey E, O’Toole P, Ross R, Ryan CA, Stanton C (2019) Microbiome memory of perinatal factors that affect the gut microbiota four years after birth. *Nat Commun* 10:151–167
28. Hollister E, Riehle K, Luna R, Weidler E, Rubio-Gonzales M, Mistretta T, Raza S, Doddapaneni H, Metcalf G, Muzny D (2015) Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbi
29. Agans R, Rigsbee L, Kenche H, Michail S, Khamis H, Paliy O (2011) Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. *FEMS Microbiol Ecol* 77:404–412
30. Biagi E, Rampelli S, Turrone S, Quercia S, Candela M, Brigidi P (2017) The gut microbiota of centenarians: signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mech Age Dev* 165:180–184

31. Voreades N, Kozil A, Weir T (2014) Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 5:1–9
32. Klingensmith N, Coopersmith C (2016) The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 32(2):203–212
33. Ramnani P, Chitarrari R, Tuohy K, Grant J, Hotchkiss S, Philp K, Campbell R, Gill C, Rowland I (2012) In vitro fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds. *Anaerobe* 18(1):1–6
34. Isaac S, Scher J, Djukovic A, Jimenez N, Littman D, Abramson S, Pamer E, Ubeda C (2016) Short-and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J Antimicrob Chem* 72(1):128–136
35. Clarke SF, Murphy EF, O’Sullivan O et al (2014) Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 63(12):1913–1920
36. Hughes RL (2020) A review of the role of the gut microbiome in personalized sports nutrition. *Front Nutr* 6:191–218
37. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA et al (2018) Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sport Exer* 50:747–757
38. Clarke SF, Murphy EF, O’Sullivan O et al (2014) Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 63(12):1913–1920
39. Estaki M, Pither J, Baumeister P et al (2016) Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *FASEB J* 30(1):1027–1035
40. Biedermann L, Brulisaue K, Zeitz J et al (2014) Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflam Bowel Dis* 20:1496–1501
41. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J et al (2013) Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLOS One* 8:59–63
42. Schnorr S, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G et al (2014) Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 5:1–12
43. Martinez I, Stegen J, Maldonado-Gomez M, Eren A, Siba P, Greenhill A, Walter J (2015) The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep* 11:527–538
44. Lin L, Zhang J (2017) Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* 18:837–850
45. Thursby E, Juge N (2017) Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 474:1823–1836
46. Louis P, Flint H (2017) Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 19:29–41

47. Perry R, Peng L, Barry N, Cline G, Zhang D, Cardone R, Petersen K, Kibbey R, Goodman A, Shulman G (2016) Acetate mediates a microbiome-brain-b-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 534:213–217
48. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*. 2016;93(3):176-81
49. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W et al (2012) Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 336(6086):1262–1267
50. Rooks MG, Garrett WS (2016) Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 16(6):341–352
51. Simpson HL, Campbell BJ: Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:158–179.
52. LeBlanc J, Milani C, de Giori G, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M (2013) Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut bacteria perspective. *Curr Opin Biotechnol* 24:160–168
53. Windey K, De Preter V, Verbeke K (2012) Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res* 56:184–196
54. Abdollahi-Roodsaz S, Abramson S, Scher J (2016) The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheum* 12:446–455
55. Bron P, Kleerebezem M, Brummer R, Cani P, Mercenier A, MacDonald T, Garcia-Rodenas C, Wells J (2017) Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr* 117(1):93–107
56. Singh R, Chang H, Yan D, Lee K, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu T, Bhutani T, Liao W (2017) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Translat Med* 15–29
57. Morrison D, Preston T (2016) Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microb* 7:189–200
58. Bindels L, Porporato P, Dewulf E, Verrax J, Neyrinck A, Martin J, Scott K, Calderon P, Feron O, Muccioli G et al (2012) Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver. *Br J Cancer* 107:1337–1344
59. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C (2015) The gut- brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 28(2):203
60. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW (2016) Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends Neurosci* 39(11):763–781
61. Mohajeri M, La Fata G, Steinert R, Weber P (2018) Relationship between gut microbiome and brain function. *Nutr Rev* 76(7):481–496
62. Sampson T, Mazmanian S (2015) Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 17(5):565–576
63. Carolina M (2018) Bone and the gut microbiome: a new dimension. *J Lab Prec Med* 3:96–106

64. Yan J, Herzog J, Tsang K et al (2016) Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:7554–7563
65. Weaver C (2015) Diet, gut microbiome, and bone health. *Curr Ost Rep* 13:125–130
66. Zemel B (2017) Dietary calcium intake recommendations for children: are they too high? *Am J Clin Nutr* 105:1025–1026
67. Parvaneh M, Karimi G, Jamaluddin R et al (2018) *Lactobacillus helveticus* (ATCC 27558) upregulates Runx2 and Bmp2 and modulates bone mineral density in ovariectomy-induced bone loss rats. *Clin Int Aging* 13:1555–1564
68. Nitzan Koppel, Vayu Maini Rekdal, Emily P. Balskus. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota, *Science* 23 Jun 2017: Vol. 356, Issue 6344
69. Owaga E, Hsieh RH, Mugendi B, Masuku S, Shih CK, Chang JS. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 20841–20858
70. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens* 2014; 3: 769–790
71. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jul;94(7):1357–1373
72. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018;390:2769–78.
73. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.e42
74. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014;63:423–32.
75. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:720–7.
76. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;152:313–321 e2.
77. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med.* 2018 Aug 16;50(8):1–9
78. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, Bernstein CN, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Hibi T. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Sep 10;6(1):74.
79. Krug, S. M. et al. Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor $\alpha 2$, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. *Mucosal Immunol.* 11, 345–356 (2018).
80. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012 Nov 3;380(9853):1606–19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0. Epub 2012 Aug 20

81. Park S, Abdi T, Gentry M, et al.: Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(12): 1692–701
82. Taylor CT, Colgan SP: Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(12): 774–85
83. Lin N, Simon MC: Hypoxia-inducible factors: Key regulators of myeloid cells during inflammation. *J Clin Invest.* 2016; 126(10): 3661–71
84. Dinallo V, Marafini I, Di Fusco D, et al.: Neutrophil Extracellular Traps Sustain Inflammatory Signals in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2019; 13(6): 772–84
85. Angelidou I, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al.: REDD1/Autophagy Pathway Is Associated with Neutrophil-Driven IL-1 β Inflammatory Response in Active Ulcerative Colitis. *J Immunol.* 2018; 200(12): 3950–61
86. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al.: Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18(12): 221
87. Kalla R, Kennedy NA, Ventham NT, et al.: Serum Calprotectin: A Novel Diagnostic and Prognostic Marker in Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(12): 1796–805.
88. Friedrich M, Pohin M, Powrie F: Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Immunity.* 2019; 50(4): 992–1006
89. Lee JC, Lyons PA, McKinney EF, et al.: Gene expression profiling of CD8⁺ T cells predicts prognosis in patients with Crohn disease and ulcerative colitis. *J. Clin. Invest* 2011; 121(10): 4170–9
90. g SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(4):630-649
91. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;12(4):205-17. doi: 10.1038/nrgastro.2015.34
92. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(4):564- 571
93. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422):119-124
94. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology.* 2013;145(2): 293-308.
95. Kronman, M. P. et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 130, e794–e803 (2012)

96. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):350-359
97. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):1064-1070
98. Racine A, Cuerq A, Bijon A, et al. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(4):563-569
99. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2013;145(5):970-977
100. Devkota, S. et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10^{-/-}* mice. *Nature* 487, 104–108 (2012)
101. Costea, I. et al. Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 146, 929–931 (2014)
102. Bonaz, B. L. & Bernstein, C. N. Brain–gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 144, 36–49 (2013).
103. Ananthakrishnan, A. N. et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 57–62 (2013)
104. Ananthakrishnan, A. N. et al. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 965–971 (2013)
105. Ali, T. et al. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 19, 2440–2443 (2013).
106. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7493-7519
107. Zhao-hua Shen, Chang-xin Zhu, Yong-sheng Quan, Zhen-yu Yang, Shuai Wu, Wei-wei Luo, Bei Tan, Xiao-yan Wang, Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation, *World J Gastroenterol* 2018 January 7; 24(1): 5-14
108. Eeckhaut V, Machiels K, Perrier C, et al. *Butyricicoccus pullicaecorum* in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(12):1745-1752
109. Nemoto H, Kataoka K, Ishikawa H, et al. Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota

- in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2955-2964
110. Fuentes S, Rossen NG, van der Spek MJ, et al. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *ISME J*. 2017;11(8):1877-1889
 111. Xu J, Chen N, Wu Z, et al. 5-aminosalicylic acid alters the gut bacterial microbiota in patients with ulcerative colitis. *Front Microbiol*. 2018; 9:1274
 112. Khalil NA, Walton GE, Gibson GR, Tuohy KM, Andrews SC. In vitro batch cultures of gut microbiota from healthy and ulcerative colitis (UC) subjects suggest that sulphate-reducing bacteria levels are raised in UC and by a protein-rich diet. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65 (1):79-88
 113. Bajer L, Kverka M, Kostovcik M, Macinga P, Dvorak J, Stehlikova Z, Brezina J, Wohl P, Spicak J, Drastich P. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4548-4558
 114. Leducq V, Aschard H, Pham HP, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017;66(6):1039-1048
 115. Qiu X, Ma J, Jiao C, et al. Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget*. 2017;8(64):107577-107588
 116. Blander JM, Longman RS, Iliev ID, Sonnenberg GF, Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*. 2017;18(8):851-860
 117. Fernandes MA, Verstraete SG, Phan TG, et al. Enteric virome and bacterial microbiota in children with ulcerative colitis and Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):30-36
 118. Postler TS, Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metab*. 2017;26(1):110-130
 119. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019;4(2):293-305
 120. Byndloss MX, Litvak Y, Bäumlér AJ. Microbiota-nourishing immunity and its relevance for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25 (5):811-815
 121. Le Gall G, Noor SO, Ridgway K, et al. Metabolomics of fecal extracts detects altered metabolic activity of gut microbiota in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *J Proteome Res*. 2011;10(9): 4208-4218
 122. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275-1283
 123. Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejón A, Borrueal N, Casellas F, Guarner F, Antolin M. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients

- with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 151-161
124. Rubio CA, Langner C, Schmidt PT. Partial to complete abrogation of the subepithelial macrophage barrier against the gut microbiota in patients with ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Histopathology*. 2018;72(4):580-587
 125. Gong Y, Lin Y, Zhao N, et al. The Th17/Treg immune imbalance in ulcerative colitis disease in a Chinese Han population. *Mediators Inflamm*. 2016;2016: 7089137
 126. Bellavia M, Tomasello G, Romeo M, et al. Gut microbiota imbalance and chaperoning system malfunction are central to ulcerative colitis pathogenesis and can be counteracted with specifically designed probiotics: a working hypothesis. *Med Microbiol Immunol*. 2013;202 (6):393-406
 127. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-24
 128. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47:979-86
 129. Lavoie S, Conway KL, Lassen KG, Jijon HB, Pan H, Chun E, et al. The Crohn's disease polymorphism, ATG16L1 T300A, alters the gut microbiota and enhances the local Th1/Th17 response. *Elife* 2019;8
 130. Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2019; 156:2174-89
 131. M.E.V. Johansson, J.K. Gustafsson, J. Holmen-Larsson, K.S. Jabbar, L. Xia, H. Xu, F.K. Ghishan, F.A. Carvalho, A.T. Gewirtz, H. Sjövall, G.C. Hansson, Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis, *Gut* (2014)
 132. R.S. Blumberg, Environment and genes: what is the interaction? *Dig. Dis*. 34 (2016) 20–26
 133. Al Nabhani Z, Dietrich G, Hugot JP, Barreau F. Nod2: the intestinal gate keeper. *PLoS Pathog* 2017;13: e1006177
 134. Ramanan D, Tang MS, Bowcutt R, Loke P, Cadwell K. Bacterial sensor Nod2 prevents inflammation of the small intestine by restricting the expansion of the commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity* 2014; 41:311-24
 135. Li E, Hamm CM, Gulati AS, Sartor RB, Chen H, Wu X, et al. Inflammatory bowel diseases phenotype, *C. difficile* and NOD2 genotype are associated with shifts in human ileum associated microbial composition. *PLoS One* 2012;7: e26284
 136. Drummond RA, Franco LM, Lionakis MS. Human CARD9: a critical molecule of fungal immune surveillance. *Front Immunol* 2018; 9:1836

137. Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science* 2012; 336:1314-7
138. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-236
139. R. Reddavid, O. Rotolo, M.G. Caruso, E. Stasi, M. Notarnicola, C. Miraglia, A. Nouvenne, T. Meschi, G.L. De' Angelis, F. Di Mario, G. Leandro, The role of diet in the prevention and treatment of inflammatory bowel diseases, *Acta Biomed* 89 (2018) 60–75
140. M. Martinez-Medina, J. Denizot, N. Dreux, F. Robin, E. Billard, R. Bonnet, A. Darfeuille-Michaud, N. Barnich, Western diet induces dysbiosis with increased *e coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation, *Gut* (2014)
141. A. Zhernakova, A. Kurilshikov, M.J. Bonder, E.F. Tigchelaar, M. Schirmer, T. Vatanen, Z. Mujagic, A.V. Vila, G. Falony, S. Vieira-Silva, J. Wang, F. Imhann, E. Brandsma, S.A. Jankipersadsing, M. Joossens, M.C. Cenit, P. Deelen, M.A. Swertz, R.K. Weersma, E.J.M. Feskens, M.G. Netea, D. Gevers, D. Jonkers, L. Franke, Y.S. Aulchenko, C. Huttenhower, J. Raes, M.H. Hofker, R.J. Xavier, C. Wijmenga, J. Fu, Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity, *Science* (80-.) (2016)
142. R. Pittayanon, J.T. Lau, G.I. Leontiadis, F. Tse, Y. Yuan, M. Surette, P. Moayyedi, Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases: a systematic review, *Gastroenterology* (2019)
143. R.K. Singh, H.W. Chang, D. Yan, K.M. Lee, D. Ucmak, K. Wong, M. Abrouk, B. Farahnik, M. Nakamura, T.H. Zhu, T. Bhutani, W. Liao, Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health, *J. Transl. Med.* (2017)
144. H. Tamaki, H. Nakase, S. Inoue, C. Kawanami, T. Itani, M. Ohana, T. Kusaka, S. Uose, H. Hisatsune, M. Tojo, T. Noda, S. Arasawa, M. Izuta, A. Kubo, C. Ogawa, T. Matsunaka, M. Shibatouge, Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial, *Dig. Endosc.* (2016),
145. M. Pilarczyk Zurek, M. Zwolinska Wcisło, T. Mach, K. Okon, P. Adamski, P.B. Heczko, A.M. Cichonska, G. Stefanski, M. Strus, Influence of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* combination on the gut microbiota, clinical course, and local gut inflammation in patients with ulcerative colitis: a preliminary, single-center, open-label study, *J. Probiotics Heal.* (2017)

146. K. Kostovcikova, S. Coufal, N. Galanova, A. Fajstova, T. Hudcovic, M. Kostovcik, P. Prochazkova, Z.J. Zakostelska, M. Cermakova, B. Sediva, M. Kuzma, H. Tlaskalova-Hogenova, M. Kverka, Diet rich in animal protein promotes pro- inflammatory macrophage response and exacerbates colitis in mice, *Front. Immunol.* (2019)
147. H.-Q. Ma, T.-T. Yu, X.-J. Zhao, Y. Zhang, H.-J. Zhang, Fecal microbial dysbiosis in Chinese patients with inflammatory bowel disease, *World J. Gastroenterol.* 24 (2018) 1464–1477
148. Y.-L. Zhang, L.-T. Cai, J.-Y. Qi, Y.-Z. Lin, Y.-C. Dai, N. Jiao, Y.-L. Chen, L. Zheng, B.-B. Wang, L.-X. Zhu, Z.-P. Tang, R.-X. Zhu, Gut microbiota contributes to the distinction between two traditional Chinese medicine syndromes of ulcerative colitis, *World J. Gastroenterol.* 25 (2019) 3242–3255
149. F. Wang, J. Feng, Q. Gao, M. Ma, X. Lin, J. Liu, J. Li, Q. Zhao, Carbohydrate and protein intake and risk of ulcerative colitis: systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies, *Clin. Nutr.* (2017)
150. M. Laffin, R. Fedorak, A. Zalasky, H. Park, A. Gill, A. Agrawal, A. Keshteli, N. Hotte, K.L. Madsen, A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice, *Sci. Rep.* (2019)
151. M.H. Do, E. Lee, M.-J. Oh, Y. Kim, H.-Y. Park, High-glucose or -fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change, *Nutrients* 10 (2018)
152. S. Michail, M. Durbin, D. Turner, A.M. Griffiths, D.R. Mack, J. Hyams, N. Leleiko, H. Kenche, A. Stolfi, E. Wine, Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis, *Inflamm. Bowel Dis.* (2012)
153. A. Cotillard, S.P. Kennedy, L.C. Kong, E. Prifti, N. Pons, E. Le Chatelier, M. Almeida, B. Quinquis, F. Levenez, N. Galleron, S. Gougis, S. Rizkalla, J.M. Batto, P. Renault, J. Doré, J.D. Zucker, K. Clément, S.D. Ehrlich, H. Blottière, M. Leclerc, C. Juste, T. De Wouters, P. Lepage, C. Fouqueray, A. Basdevant, C. Henegar, C. Godard, M. Fondacci, A. Rohia, F. Hajduch, J. Weissenbach, E. Pelletier, D. Le Paslier, J.P. Gauchi, J.F. Gibrat, V. Loux, W. Carré, E. Maguin, M. Van De Guchte, A. Jamet, F. Boumezbeur, S. Layec, Dietary intervention impact on gut microbial gene richness, *Nature* (2013)
154. Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.S.; Cani, P.D.; et al. Expert Consensus Document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus Statement on the Definition and Scope of Prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 14, 491–502
155. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin. Gastroenterol* 2011;45(Suppl), S1207

156. 3. Valcheva, R.; Koleva, P.; Martínez, I.; Walter, J.; Gänzle, M.G.; Dieleman, L.A. Inulin-Type Fructans Improve Active Ulcerative Colitis Associated with Microbiota Changes and Increased Short-Chain Fatty Acids Levels. *Gut Microbes* 2019, 10, 334–357
157. Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders ME, Tremblay A, Ouwehand AC. Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. *Front Microbiol.* 2020 Jul 24; 11:1662
158. Ventura M, Turróni F, Lugli GA, van Sinderen D. Bifidobacteria and humans: our special friends, from ecological to genomics perspectives. *J Sci Food Agric* 2014; 94: 163-168
159. Hughes KR, Harnisch LC, Alcon-Giner C, Mitra S, Wright CJ, Ketskemety J, van Sinderen D, Watson AJ, Hall LJ. Bifidobacterium breve reduces apoptotic epithelial cell shedding in an exopolysaccharide and MyD88-dependent manner. *Open Biol* 2017
160. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn' s disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 21-35
161. Sarowska J, Choroszy-Król I, Regulska-Iłow B, Frej-Mądrzak M, Jama-Kmiecik A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 759-766
162. Siaw YH, Hart A. Commentary: is *Faecalibacterium prausnitzii* a potential treatment for mainta Agathou CL, Beales IL. Factors associated with the use of probiotics in patients with inflammatory bowel disease. *F1000Res* 2013; 2: 69 ining remission in ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 551
163. Burke, D.A.; Axon, A.T.; Clayden, S.A.; Dixon, M.F.; Johnston, D.; Lacey, R.W. The Efficacy of Tobramycin in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1990, 4, 123–129
164. Turunen, U.M.; Färkkilä, M.A.; Hakala, K.; Seppälä, K.; Sivonen, A.; Ogren, M.; Vuoristo, M.; Valtonen, V.V.; Miettinen, T.A. Long-Term Treatment of Ulcerative Colitis with Ciprofloxacin: A Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 1998, 115, 1072–1078
165. Burke, D.A.; Axon, A.T.; Clayden, S.A.; Dixon, M.F.; Johnston, D.; Lacey, R.W. The Efficacy of Tobramycin in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1990, 4, 123–129
166. Chapman, R.W.; Selby, W.S.; Jewell, D.P. Controlled Trial of Intravenous Metronidazole as an Adjunct to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis. *Gut* 1986, 27, 1210–1212
167. Mantzaris, G.J.; Hatzis, A.; Kontogiannis, P.; Triadaphyllou, G. Intravenous Tobramycin and Metronidazole as an Adjunct to Corticosteroids in Acute, Severe Ulcerative Colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1994, 89, 43–46.

168. Singh, S.; Allegretti, J.R.; Siddique, S.M.; Terdiman, J.P. American Gastroenterological Association Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020, 158, 1465
169. Kennedy, N.A.; Jones, G.-R.; Lamb, C.A.; Appleby, R.; Arnott, I.; Beattie, R.M.; Bloom, S.; Brooks, A.J.; Cooney, R.; Dart, R.J.; et al. British Society of Gastroenterology Guidance for Management of Inflammatory Bowel Disease during the COVID-19 Pandemic. *Gut* 2020
170. Ananthakrishnan, A.N.; Khalili, H.; Konijeti, G.G.; Higuchi, L.M.; de Silva, P.; Fuchs, C.S.; Willett, W.C.; Richter, J.M.; Chan, A.T. Long-Term Intake of Dietary Fat and Risk of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Gut* 2014, 63, 776–784
171. Devkota, S.; Wang, Y.; Musch, M.W.; Leone, V.; Fehlner-Peach, H.; Nadimpalli, A.; Antonopoulos, D.A.; Jabri, B.; Chang, E.B. Dietary-Fat-Induced Taurocholic Acid Promotes Pathobiont Expansion and Colitis in Il10^{-/-} Mice. *Nature* 2012, 487, 104–108
172. Staudacher, H.M.; Irving, P.M.; Lomer, M.C.E.; Whelan, K. Mechanisms and Efficacy of Dietary FODMAP Restriction in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 11, 256–266
173. Cox, S.R.; Lindsay, J.O.; Fromentin, S.; Stagg, A.J.; McCarthy, N.E.; Galleron, N.; Ibraim, S.B.; Roume, H.; Levenez, F.; Pons, N.; et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial *Gastroenterology* 2020, 158, 176–188.e7
174. Prince, A.C.; Myers, C.E.; Joyce, T.; Irving, P.; Lomer, M.; Whelan, K. Fermentable Carbohydrate Restriction (Low FODMAP Diet) in Clinical Practice Improves Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016, 22, 1129–1136
175. Moayyedi, P.; Surette, M.G.; Kim, P.T.; Libertucci, J.; Wolfe, M.; Onischi, C.; Armstrong, D.; Marshall, J.K.; Kassam, Z.; Reinisch, W.; et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015, 149, 102–109
176. Rossen, N.G.; Fuentes, S.; van der Spek, M.J.; Tijssen, J.G.; Hartman, J.H.A.; Duflou, A.; Löwenberg, M.; van den Brink, G.R.; Mathus-Vliegen, E.M.H.; de Vos, W.M.; et al. Findings from a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015, 149, 110–118.e4
177. Paramsothy, S.; Kamm, M.A.; Kaakoush, N.O.; Walsh, A.J.; van den Bogaerde, J.; Samuel, D.; Leong, R.W.L.; Connor, S.; Ng, W.; Paramsothy, R.; et al. Multidonor Intensive Faecal Microbiota Transplantation for Active Ulcerative Colitis: A Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2017, 389, 1218–1228
178. Costello, S.P.; Hughes, P.A.; Waters, O.; Bryant, R.V.; Vincent, A.D.; Blatchford, P.; Katsikeros, R.; Makanyanga, J.; Campaniello, M.A.; Mavrangelos, C.; et al. Effect of Fecal

- Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients with Ulcerative Colitis. *JAMA* 2019, 321, 156
179. Cold, F.; Browne, P.D.; Günther, S.; Halkjaer, S.I.; Petersen, A.M.; Al-Gibouri, Z.; Hansen, L.H.; Christensen, A.H. Multidonor FMT Capsules Improve Symptoms and Decrease Fecal Calprotectin in Ulcerative Colitis Patients While Treated - an Open-Label Pilot Study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2019, 54, 289–296
 180. Mańkowska-Wierzbicka, D.; Stelmach-Mardas, M.; Gabryel, M.; Tomczak, H.; Skrzypczak-Zielin'ska, M.; Zakerska-Banaszak, O.; Sowin'ska, A.; Mahadea, D.; Baturo, A.; Wolko, Ł.; et al. The Effectiveness of Multi-Session FMT Treatment in Active Ulcerative Colitis Patients: A Pilot Study. *Biomedicine* 2020, 8, 268
 181. Sood, A.; Mahajan, R.; Singh, A.; Midha, V.; Mehta, V.; Narang, V.; Singh, T.; Singh Pannu, A. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J. Crohn's Colitis* 2019. *Nutrients* 2021, 13, 1780 14 of 15
 182. Quraishi, M.N.N.; Yalchin, M.; Blackwell, C.; Segal, J.; Sharma, N.; Hawkey, P.; McCune, V.; Hart, A.L.; Gaya, D.; Ives, N.J.; et al. STOP-Colitis Pilot Trial Protocol: A Prospective, Open-Label, Randomised Pilot Study to Assess Two Possible Routes of Faecal Microbiota Transplant Delivery in Patients with Ulcerative Colitis. *BMJ Open* 2019, 9, e030659
 183. Costello, S.P.; Soo, W.; Bryant, R.V.; Jairath, V.; Hart, A.L.; Andrews, J.M. Systematic Review with Meta-Analysis: Faecal Microbiota Transplantation for the Induction of Remission for Active Ulcerative Colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017, 46, 213–224
 184. Paramsothy, S.; Nielsen, S.; Kamm, M.A.; Deshpande, N.P.; Faith, J.J.; Clemente, J.C.; Paramsothy, R.; Walsh, A.J.; van den Bogaerde, J.; Samuel, D.; et al. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2019, 156, 1440–1454.e2
 185. Conceição-Neto, N.; Deboutte, W.; Dierckx, T.; Machiels, K.; Wang, J.; Yinda, C.; Maes, P.; Van Ranst, M.; Joossens, M.; Raes, J.; et al. DOP080 Low Viral Richness at Baseline in Ulcerative Colitis Associated with Faecal Microbiota Transplantation Success. *J. Crohn's Colitis* 2017, 11, S73–S74
 186. Leonardi, I.; Paramsothy, S.; Doron, I.; Semon, A.; Kaakoush, N.O.; Clemente, J.C.; Faith, J.J.; Borody, T.J.; Mitchell, H.M.; Colombel, J.-F.; et al. Fungal Trans-Kingdom Dynamics Linked to Responsiveness to Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Therapy in Ulcerative Colitis. *Cell Host Microbe* 2020, 27, 823–829.e3
 187. Allegretti J., Eysenbach LM., El-Nachef N., Fisher M., Kelly C., Kassam Z. The Current Landscape and Lessons from Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: Past, Present, and Future. *Inflamm Bowel Dis.*, 2017, 10: 1710-1717.

188. Kunde S., Pham A., Bonczyk S., Crumb T., Duba M., Conrad H., et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2013, 6: 597-601