



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**« Η επίδραση του μικροβιώματος στις Ιδιοπαθείς
φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου »**

Αγγελινά Παναγιώτα

Διαιτολόγος – Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

«The role of the microbiome in Inflammatory Bowel Disease»

Περιεχόμενα

1. Ευχαριστίες	5
2. Περίληψη.....	6
3. Abstract	8
4. Εισαγωγή.....	9
5. Ανθρώπινο μικροβίωμα.....	10
5.1 Ορισμός	10
5.2 Σύνθεση ανθρώπινου μικροβιώματος.....	10
6. Βιοδείκτες υγείας και ασθένειας του μικροβιώματος	11
7. Ο ρόλος του ανθρώπινου μικροβιώματος – Λειτουργία	13
8. Άξονας εντέρου – εγκεφάλου.....	15
9. Παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα	16
9.1 Περίοδος κύησης και τρόπος τοκετού	16
9.2 Μέθοδος σίτισης βρέφους – Απογαλακτισμός.....	17
9.3 Ηλικία	18
9.4 Διατροφή.....	19
9.5 Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).....	22
9.6 Ποιότητα ζωής – άσκηση	22
9.7 Αντιβιοτικά	25
10. Συμβίωση – δυσβίωση.....	25
11. Φλεγμονή.....	26
12. Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου.....	27
12.1 Ελκώδης Κολίτιδα.....	28
12.2 Νόσος του Crohn	28
13. Επιδημιολογία των ΙΦΝΕ.....	29
14. Μικροβίωμα και Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου	30
15. Ο ρόλος του μικροβιόκοσμου του εντέρου στην ανοσία και τη φλεγμονή.....	32
16. Παράγοντες που επηρεάζουν την αλληλεπίδραση μικροβιώματος και συστηματικής φλεγμονής.....	32
16.1 Γενετική προδιάθεση	33
16.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες και ΙΦΝΕ	35
17. Το μικροβίωμα στις ΙΦΝΕ	35
18. Παρεμβάσεις στο μικροβίωμα για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ	38
18.1 Διατροφικές παρεμβάσεις στο μικροβίωμα	38

18.2	Μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (FMT)	38
18.3	Προβιοτικά και πρεβιοτικά ως θεραπεία των ΙΦΝΕ	40
19.	Συζήτηση	43
20.	Βιβλιογραφία:.....	45

1. Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο « Η επίδραση του μικροβιώματος στις Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου» έγινε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, στο τμήμα της Ιατρικής Λάρισας με τίτλο « Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο ». Το μικροβίωμα καθώς και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου αναλύθηκαν εκτενώς στις διαλέξεις του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού οι οποίες αποτέλεσαν έναυσμα για τη δημιουργία της συγκεκριμένης εργασίας.

Η εκπόνηση έγινε σε συνεργασία με τον ομότιμο καθηγητή της γαστρεντερολογίας Ποταμιάνο Σπυρίδωνα, τον οποίο ευχαριστώ πολύ για την άποψη συνεργασία. Εκφράζω επίσης ευχαριστίες στον καθηγητή κ. Καψωριτάκη Ανδρέα και τον καθηγητή Μανωλάκη Αναστάσιο για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου και για τη συμμετοχή τους ως μέλη στην Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή.

Τέλος, τις θερμότερές μου ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω σε αυτούς που με βοήθησαν να πραγματοποιήσω το εγχείρημα αυτό και δεν είναι άλλοι από την αείμνηστη γιαγιά μου που πάντα πίστευε σε εμένα πολύ πριν το κάνω εγώ και με βοήθησε να πραγματοποιήσω αυτό το μεταπτυχιακό, τους γονείς και τα αδέρφια μου που έχω πάντα δίπλα μου να με υποστηρίζουν, καθώς και τους συγγενείς και φίλους μου που με παρακίνησαν να ολοκληρώσω τη δύσκολη αυτή προσπάθεια.

Στη γιαγιά μου.

2. Περίληψη

Οι Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μια χρόνια κατάσταση που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα και επηρεάζει τη γαστρεντερική οδό. Συχνά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος που προάγουν πιθανές παθολογικές καταστάσεις (δυσβίωση), αλλά δεν έχει καθοριστεί ακόμα η σημασία αυτών των αλλαγών. Ποικίλες μελέτες υποστηρίζουν μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ της εξέλιξης της νόσου και της παθολογικής λειτουργίας του μικροβιώματος, χωρίς όμως να έχει καθοριστεί ακόμα η σχέση αιτίου – αποτελέσματος. Ένα βασικό ερώτημα παραμένει: είναι η δυσβίωση η αιτία ή το αποτέλεσμα της ανοσολογικής ενεργοποίησης και της φλεγμονής στις ΙΦΝΕ ή και τα δύο; Υπάρχουν διαφορούμενα αποτελέσματα μελετών και διαφωνίες σχετικά με αυτή τη σχέση και έτσι πρέπει να γίνει πολλή ακόμα συζήτηση και περαιτέρω διερεύνηση για την επίδραση του μικροβιώματος στις ΙΦΝΕ.

Το μικροβίωμα αποτελεί το σύνολο του εντερικού οικοσυστήματος και το γενετικό του αποτύπωμα. Οι αλλαγές στο μικροβίωμα έχουν συσχετιστεί με τη χρόνια φλεγμονή που είναι βασικός παράγοντας εξέλιξης των ΙΦΝΕ, χωρίς όμως ακόμα να έχει αποδειχθεί μία σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ της δυσβίωσης και των ΙΦΝΕ. Διάφορες μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα του εντέρου είναι διαφορετικό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με αυτό σε υγιή άτομα. Άλλα στοιχεία που δείχνουν τον θεμελιώδη ρόλο του μικροβιώματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν την αναγνώριση μεταλλάξεων σε γονίδια που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση μικροβιώματος - ανοσοποιητικού σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις που εμπλέκουν παράγοντες κινδύνου που ρυθμίζουν το μικροβίωμα, όπως η χρήση αντιβιοτικών, το κάπνισμα, η προσωπική υγιεινή και η διαίτα των ασθενών αυτών. Ως αποτέλεσμα υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τα πιθανά οφέλη των παρεμβάσεων που ρυθμίζουν το μικροβίωμα, όπως τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, τα αντιβιοτικά, η μεταμόσχευση μικροβίων με κόπρανα και οι γονιδιακές παρεμβάσεις στη θεραπεία των ΙΦΝΕ.

Είναι σημαντικό να κατανοηθεί αυτή η σχέση αλληλεπίδρασης για να υπάρξουν πιο στοχευμένες επιτυχείς παρεμβάσεις. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η διερεύνηση και κατανόηση του ρόλου του μικροβιώματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ μέσω ανάλυσης των παραγόντων που οδηγούν στη δυσβίωση του εντέρου και των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης ΙΦΝΕ.

Για τη παρούσα ανασκόπηση θα συλλεχθούν στοιχεία από βιβλία ιατρικής – παθολογίας – γαστρεντερολογίας, από επιστημονικές βάσεις δεδομένων όπως pubmed, scopus, Google Scholar κ.α. και από ιστοσελίδες πανεπιστημίων, ερευνητικών κέντρων και επιστημονικών εταιριών όπως της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρίας, American College of Gastroenterology κ.α. Από τις

επιστημονικές βάσεις δεδομένων τα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν δημοσιευμένα κυρίως την τελευταία 5ετία με λίγες εξαιρέσεις.

Λέξεις κλειδιά: Μικροβίωμα, Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου, Ελκώδης Κολίτιδα, νόσος Crohn, δυσβίωση.

3. Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a chronic condition caused by the immune system and affects the gastrointestinal tract. Significant changes in the composition and function of the gut microbiome, which promote potential pathological conditions (dysbiosis), are often observed in patients with IBD, but the importance of these changes has not yet been determined. A variety of studies support a bidirectional relationship between disease progression and pathological microbiome function, but a cause-effect relationship has not yet been established. So a key question remains: is dysbiosis a cause or the result of immune activation and inflammation in IBD, or both? There are conflicting study results and disagreements regarding about this relationship, and much more discussion and further investigation are needed to determine the role of the gut microbiome on IBD.

The microbiome comprises the intestinal ecosystem and its genetic footprint. Changes in the gut microbiome have been associated with chronic inflammation, a key factor in IBD progression, but a cause-effect relationship between dysbiosis and IBD has not yet been proven. Studies in human subjects have shown that the gut microbiome is different in patients with IBD compared with that in healthy control subjects. Other evidence pointing to the fundamental role of the microbiome in patients with IBD includes the identification of mutations in genes involved in microbiome-immune interaction in IBD patients and epidemiological observations implicating risk factors that regulate the microbiome, such as antibiotic use, smoking, personal hygiene, and diet in these patients. As a result, there is of great interest in the potential benefits of microbiome-regulating interventions, such as probiotics, prebiotics, antibiotics, fecal microbiota transplantation, and gene therapies in the treatment of IBD.

Understanding this interaction relationship is crucial for more targeted and successful interventions. The purpose of this review is to investigate and understand the role of the microbiome in patients with IBD by analyzing the factors leading to gut dysbiosis and the risk factors for IBD development.

For this review, data will be collected from medical-pathology-gastroenterology books, scientific databases such as PubMed, Scopus, Google Scholar, etc., and websites of universities, research centers, and scientific societies such as the Hellenic Gastroenterological Society, American College of Gastroenterology, etc. Articles used from scientific databases were mainly published in the last 5 years, with a few exceptions.

Keywords: Microbiome, Inflammatory Bowel Diseases, Ulcerative Colitis, Crohn's disease, Dysbiosis.

4. Εισαγωγή

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου είναι ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για δύο ιδιαίτερες, χρόνιες και χωρίς ίαση ασθένειες: την νόσο Crohn και την Ελκώδη Κολίτιδα. Πλήθος ερευνών προσπαθούν να κατανοήσουν πλήρως τον τρόπο που λειτουργούν αυτές οι ασθένειες χωρίς ακόμα πλήρη επιτυχία. Δεκαετίες έρευνας έχουν καταλήξει στον σημαντικό ρόλο του εντερικού μικροβιώματος σε αυτές της φλεγμονώδεις νόσους. Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από πληθώρα μικροβιακών πληθυσμών και το αντίστοιχο γενετικό και μεταβολικό προφίλ τους. Το μικροβίωμα έρχεται αρκετά σε επαφή με εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες και επηρεάζεται από αυτούς. Στους εξωτερικούς παράγοντες ανήκουν η διατροφή, το κάπνισμα, η περιβαλλοντική ρύπανση και οι διάφορες τοξίνες και φάρμακα που καταναλώνονται. Στους εσωτερικούς συγκαταλέγονται οι ίδιοι οι μικροκροοργανισμοί και η δυναμική τους πληθυσμιακή ισορροπία και σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να αποτελέσουν την αιτία εντερικής δυσβίωσης και πυροδότησης διαφόρων ασθενειών, όπως των ΙΦΝΕ. Ωστόσο αυτό παραμένει υπόθεση, καθώς δεν έχει ακόμα καθοριστεί οριστικά μία σχέση αιτίου- αποτελέσματος. Αυτό οφείλεται στην ύπαρξη πολλών ερευνών με διαφορετικό πρωτόκολλο, τρόπο ανάλυσης αποτελεσμάτων, τρόπο παρέμβασης μέχρι και διαφορές στον τρόπο αξιολόγησης. Χρειάζονται πολλές ακόμα έρευνες με στοχευμένα και καθορισμένα πρωτόκολλα και αναλύσεις έτσι ώστε να συνταχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση του μικροβιώματος. Η αποσαφήνιση του τρόπου που επηρεάζεται και επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα την ανάπτυξη και την βαρύτητα των ΙΦΝΕ, θα βοηθήσει στην εύρεση ασφαλών θεραπευτικών σχημάτων.

5. Ανθρώπινο μικροβίωμα

5.1 Ορισμός

Ο άνθρωπος όπως και όλοι οι πολυκύτταροι οργανισμοί ζουν σε στενή σχέση με τους μικροοργανισμούς γύρω τους. Το ανθρώπινο σώμα κατοικείται από έναν τεράστιο αριθμό βακτηρίων, αρχαίων, ιών και ευκαρυωτικών μονοκύτταρων οργανισμών. Η σύνθεση αυτής της μικροβιακής κοινότητας είναι μοναδική για τον κάθε άνθρωπο, εξελίσσεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής του και είναι ευαίσθητη τόσο σε εξωγενείς όσο και σε ενδογενείς μεταβολές [1]. Οι μικροοργανισμοί αυτοί που αποικίζουν την γαστρεντερική οδό ονομάζονται «μικροβιόκοσμος του εντέρου», η οποία έχει εξελιχθεί μαζί με τον ξενιστή για χιλιάδες χρόνια για να σχηματίσει μια πολύπλοκη και επωφελή συνεργατική σχέση. Ο αριθμός των μικροοργανισμών που κατοικούν στην γαστρεντερική οδό έχει υπολογιστεί ότι ξεπερνά τους 10^{14} και περιλαμβάνει ~10 φορές περισσότερα βακτηριακά κύτταρα από τον αριθμό των ανθρώπινων κυττάρων και πάνω από 100 φορές την ποσότητα γονιδιακού περιεχομένου από το ανθρώπινο γονιδίωμα [2]. Τα παραπάνω αποτελούν το μικροβίωμα του εντέρου, το σύνολο των μικροοργανισμών του εντερικού περιβάλλοντος μαζί με το γονιδίωμά τους, αλλά και τα μικροβιακά δομικά στοιχεία, τους μεταβολίτες και τις περιβαλλοντικές συνθήκες που επικρατούν στον αυλό του εντέρου [3].

5.2 Σύνθεση ανθρώπινου μικροβιώματος

Το περιβάλλον του εντέρου ευνοεί κυρίως την ανάπτυξη βακτηρίων από επτά κυρίαρχες κατηγορίες (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia και Cyanobacteria). Μεταξύ αυτών των επτά τμημάτων, οι Bacteroidetes και Firmicutes αποτελούν περισσότερο από το 90% του συνολικού πληθυσμού [4]. Υπάρχει πολλή έρευνα σχετικά με τον ορισμό του υγιεινού μικροβιόκοσμου του εντέρου και τη σύνδεσή της με τις φυσιολογικές λειτουργίες του ξενιστή. Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου αποτελείται από βακτήρια, ζυμομύκητες και ιούς. Μια υγιής κοινότητα μικροβίων συχνά επιδεικνύει υψηλή ταξινομική ποικιλομορφία και υψηλό γονιδιακό πλούτο. Στον άνθρωπο, ο μικροβιόκοσμος του εντέρου μπορεί να ποικίλλει λόγω ηλικίας και περιβαλλοντικών παραγόντων (για παράδειγμα χρήση φαρμάκων). Επιπλέον ο μικροβιόκοσμος του εντέρου ποικίλλει στα διαφορετικά ανατομικά μέρη της γαστρεντερικής οδού. Για παράδειγμα πρωτεοβακτήρια όπως τα Enterobacteriaceae βρίσκονται στο λεπτό έντερο αλλά όχι στο κόλον. Αντιθέτως τα βακτήρια της συνομοταξίας Bacteroidetes όπως τα Bacteroidaceae, Prevotellaceae και Rikenellaceae βρίσκονται πιο συχνά στο κόλον. Τέτοιες παραλλαγές οφείλονται κυρίως στις διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες του εκάστοτε σημείου στον εντερικό σωλήνα. Για παράδειγμα στο

κόλον, το οποίο έχει πιο αργούς ρυθμούς ροής και διαφορετικό pH, παρατηρούνται μεγαλύτερες μικροβιακές κοινότητες, ιδιαίτερα αναερόβιοι τύποι [3].

Διαφορετικές περιοχές της γαστρεντερικής οδού εκτελούν μοναδικές λειτουργίες όσον αφορά την πέψη και την απορρόφηση των μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών. Αυτά τα μοναδικά χαρακτηριστικά μαζί με πλήθος παραγόντων που προέρχονται από τον ξενιστή, όπως ο τύπος και το μέγεθος της επιφάνειας επιθηλιακών κυττάρων, το πάχος βλέννας, η κινητικότητα και η συσταλτικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, το pH, ο χρόνος διέλευσης και το τοπικό επίπεδο οξυγόνου οδηγούν στην ποικιλομορφία και στην αφθονία των μικροβίων του εντέρου από το στόμα έως στον πρωκτό. Συν τοις άλλοις, κάθε περιοχή του εντέρου απελευθερώνει μοναδικούς ανοσολογικούς παράγοντες που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τον εντερικό μικροβιόκοσμο, διαμορφώνοντας την ιδιαιτερότητα κάθε μέλους της μικροβιακής κοινότητας στη συγκεκριμένη περιοχή [5].

6. Βιοδείκτες υγείας και ασθένειας του μικροβιώματος

Ένας βιοδείκτης υποδεικνύει μια βιολογική κατάσταση που μπορεί να συσχετιστεί με κάποια ασθένεια. Ο εντοπισμός των «ιδανικών βιοδεικτών» θεωρείται ένα δύσκολο έργο για πολλές ασθένειες. Ένας βιοδείκτης πρέπει να είναι εύκολα μετρήσιμος, μη επεμβατικός και με χαμηλό κόστος. Το ανθρώπινο μικροβίωμα, ιδιαίτερα το μικροβίωμα του εντέρου, μπορεί να θεωρηθεί ως μια μη επεμβατική προσέγγιση για τον εντοπισμό βιοδεικτών ασθένειας που μπορούν να ανιχνεύσουν πολλές ασθένειες στα πρώιμα στάδια. Επιπλέον, η αναγνώριση βιοδεικτών που βασίζονται στο μικροβίωμα μπορεί να αυξήσει την ακρίβεια της ταξινόμησης της νόσου όταν συνδυάζεται με κλινικές πληροφορίες και άλλους βιοδείκτες. Για παράδειγμα, ορισμένα μικρόβια είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στη μετάβαση αδενώματος-καρκινώματος σε ορισμένους καρκίνους, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου [6]. Υπάρχουν αναδυόμενα στοιχεία που υπογραμμίζουν σημαντικούς λειτουργικούς δεσμούς μεταξύ της δυσβίωσης του εντερικού μικροβιόκοσμου και της νόσου. Η καταγραφή των τύπων των οργανισμών και του πληθυσμού τους είναι εξαιρετικά χρήσιμη για τη μελέτη της μικροβιακής δυσβίωσης. Αυτό επιτυγχάνεται συχνά με τη μεταγονιδιωματική, τη μελέτη δηλαδή της γενετικής σύνθεσης (γονιδιωμάτων) μιας κοινότητας οργανισμών από περιβαλλοντικά και ανθρώπινα δείγματα. Οι μεταγονιδιωματικές μελέτες μπορούν να πραγματοποιηθούν χρησιμοποιώντας είτε μικροβιακή μαζική (shotgun) αλληλουχία και μεταγονιδιωματική, είτε με τη χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), με βάση την ανάλυση αλληλουχίας του γονιδίου αμπλικονίου 16S rRNA, για τη μελέτη μικροβιακού ριβοσωμικού RNA (rRNA) [7]. Η χρήση της αλληλουχίας 16S rRNA επιτρέπει την ολοκληρωμένη φυλογενετική αξιολόγηση του μικροβιώματος που μελετήθηκε.

Κάποια προϊόντα του εντερικού μικροβιόκοσμου που μελετώνται ως δυνητικοί βιοδείκτες ασθενειών είναι:

- Τα Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs): παράγονται από αναερόβια ζύμωση δύσπεπτων διαιτητικών ινών και ανθεκτικού αμύλου από συγκεκριμένα αναερόβια βακτήρια του παχέος εντέρου. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι έχουν αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική και αντιμικροβιακή δράση. Τα SCFA κοπράνων έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτης για το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS). Ακόμα τα SCFA ορού έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτης για τη σκλήρυνση κατά πλάκας και τον καρκίνο του παχέος εντέρου [6, 8]
- Το N-οξειδίο τριμεθυλαμίνης (TMAO): ένα αμινοξύ που παράγεται από τον μεταβολισμό της καρνιτίνης και της χολίνης από μικρόβια του εντέρου. Το TMAO έχει αποδειχθεί ότι επιδεινώνει την ανοχή στη γλυκόζη, αναστέλλει τη σηματοδότηση της ηπατικής ινσουλίνης και προάγει τη φλεγμονή. Ως εκ τούτου, θεωρείται ως μόριο για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Διάφορες μελέτες τονίζουν επίσης έναν κρίσιμο ρόλο του TMAO στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και στην παθοφυσιολογία των ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων. Είναι επίσης ένας πολλά υποσχόμενος διαγνωστικός βιοδείκτης για καρδιαγγειακές και νευρολογικές διαταραχές, καθώς και για προεκλαμψία [9].
- Τα χολικά οξέα: παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική άμυνα εντός του εντερικού αυλού, αφού έχουν ισχυρή αντιμικροβιακή δράση. Τόσο ο ξενιστής όσο και ο εντερικός μικροβιόκοσμος ρυθμίζουν την παραγωγή των χολικών οξέων. Ο άξονας ηπατικού, χολικού οξέος – μικροβιώματος έχει εμπλακεί σε πολλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης του ήπατος και της ηπατοκαρκινογένεσης [10]. Αφού συντεθούν τα χολικά οξέα στο ήπαρ, μετατρέπονται σε δευτερογενή χολικά οξέα από το μικροβιόκοσμο του εντέρου. Τα μειωμένα επίπεδα χολικού οξέος στην γαστρεντερική οδό συνήθως συνδέονται με βακτηριακή υπερανάπτυξη και φλεγμονή. Οι δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά αυξάνουν τα επίπεδα των χολικών οξέων στο έντερο, τα οποία επηρεάζουν τα υψηλότερα ταξινομικά επίπεδα βακτηρίων του εντέρου. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις διαφόρων χολικών οξέων του εντέρου παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του εντερικού αποικισμού από παθογόνα όπως το *Clostridium difficile* [6] .
- Η αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) στο μικροβίωμα του εντέρου έχει προταθεί ως βιοδείκτης για διάφορες ασθένειες, αλλά η αξιοπιστία του παραμένει αντικείμενο έρευνας. Για παράδειγμα μια μείωση στα Firmicutes του γαστρεντερικού σωλήνα αυξάνει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL12, IFN-γ) και μειώνει την αντιφλεγμονώδη κυτοκίνη

(II-10). Η ασθένεια που έχει συνδεθεί περισσότερο είναι η παχυσαρκία αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ακόμα αξιόπιστα. Ωστόσο σε γενικές γραμμές μια ανισορροπία στους πληθυσμούς αυτών των μικροβίων καταδεικνύει την ύπαρξη εντερικής δυσβίωσης [11].

Συμπερασματικά η ποιότητα του μικροβιώματος μπορεί να προσδιοριστεί από τις μεταγονιδιωματικές αναλύσεις και μπορούν να προκύψουν και να χρησιμοποιηθούν διάφοροι βιοδείκτες ασθένειας. Ωστόσο, η αναζήτηση τέτοιων βιοδεικτών σε ανθρώπινες πληθυσμιακές μελέτες πολλές φορές συγχέεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες, την κατάσταση της νόσου και την παρουσία άλλων συννοσηροτήτων. Βέβαια, καθώς ήδη πολλοί μελετητές χρησιμοποιούν την ποιότητα του εντερικού μικροβιώματος του στη κατανόηση πολλών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων του κεντρικού νευρικού συστήματος, των φλεγμονωδών και των μεταβολικών διαταραχών, αυτοί οι βιοδείκτες ασθένειας παραμένουν ως σημαντικές πτυχές στη μελέτη του ανθρώπινου μικροβιώματος [6] .

7. Ο ρόλος του ανθρώπινου μικροβιώματος – Λειτουργία

Το έντερο είναι ένα πολύπλοκο οικοσύστημα που αποτελείται από μια μονοστιβάδα επιθηλιακών κυττάρων, ένα τοπικό ανοσοποιητικό σύστημα και ποικίλους μικροοργανισμούς. Αυτά τα τρία συστατικά του εντερικού σωλήνα αλληλεπιδρούν για να διατηρήσουν μια δυναμική ισορροπία [12]. Το εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα διατηρώντας αυτή την ισορροπία, βοηθά στο μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, συμβάλλει στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και παρέχει στον οργανισμό προστασία από τον πολλαπλασιασμό παθογόνων μικροβίων [13]. Σε κάθε περιοχή του γαστρεντερικού σωλήνα υπάρχει εξειδικευμένη έκφραση γονιδίων, ρυθμίζοντας πολύπλοκες πεπτικές, ανοσολογικές, μεταβολικές και ενδοκρινολογικές διεργασίες. Έχει πραγματοποιηθεί πληθώρα μελετών για να αναδειχθεί η σημαντικότητα της σχέσης μεταξύ του μικροβιόκοσμου του εντέρου και των βασικών ανθρώπινων βιολογικών διεργασιών. Αυτή η αλληλεπίδραση διαμορφώνει διάφορες αποκρίσεις του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού, της όρεξης και των ανοσολογικών αποκρίσεων [14].

Ο φραγμός του εντερικού βλεννογόνου αποτελείται πρώτον από ένα παχύ στρώμα βλέννας και, δεύτερον, από ένα ενιαίο στρώμα επιθηλιακών κυττάρων που συνδέονται στενά με συμπλέγματα. Αυτό το φράγμα εμποδίζει την είσοδο των παθογόνων και επιβλαβών ουσιών από τον αυλό του εντέρου στη συστηματική κυκλοφορία. Το στρώμα βλέννας ουσιαστικά δρα ως φυσικός φραγμός, παγιδεύοντας μικρόβια και διευκολύνοντας την κάθαρσή τους. Αλλαγές στον φραγμό του εντερικού βλεννογόνου οδηγούν σε καταστάσεις όπως το σύνδρομο διαρρέοντος εντέρου, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένη εντερική διαπερατότητα και μπορεί να συμβάλλει όχι μόνο

σε διάφορες παθολογίες του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά και σε συστηματικές καταστάσεις όπως μεταβολικό σύνδρομο, νευροεκφυλιστικές ασθένειες ή αυτοάνοσες διαταραχές.

Το εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο περιλαμβάνει τον φυσικό φραγμό του εντερικού επιθηλίου, τα μόνιμα ανοσοκύτταρα (όπως λεμφοκύτταρα και μακροφάγα) και την παραγωγή αντισωμάτων (ειδικά IgA), δρα για τον εντοπισμό και την εξουδετέρωση παθογόνων μικροβίων όπως βακτήρια, ιούς και παράσιτα. Αυτή η πρώτη γραμμή άμυνας είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη λοιμώξεων του πεπτικού. Το ανοσοποιητικό σύστημα ουσιαστικά ανταποκρίνεται σε μια μόλυνση ή βλάβη ιστού και ξεκινά μια φλεγμονώδη απόκριση για την εξάλειψη του παθογόνου και την αποκατάσταση του προσβεβλημένου ιστού. Ωστόσο, η υπερβολική ή χρόνια φλεγμονή μπορεί να βλάψει τον εντερικό ιστό και να συμβάλει σε ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος. Σε αυτές τις καταστάσεις, η φλεγμονή επιμένει ακόμη και απουσία καθαρών παθογόνων, υποδηλώνοντας αυτοάνοσο μηχανισμό ή δυσλειτουργία στη ρύθμιση της ανοσοαπόκρισης [15].

Τέλος το μικροβίωμα του εντέρου λειτουργεί ως ένα μεταβολικό κέντρο. Αυτή η ενδοκρινική συμπεριφορά εκδηλώνεται μέσω της παραγωγής πολυάριθμων ορμονικά ενεργών χημικών ουσιών που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος, επηρεάζοντας τα απομακρυσμένα όργανα, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου. Κάποιες από τις ουσίες που παράγονται είναι νευροδιαβιβαστές, όπως το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), που αποτελεί έναν κρίσιμο ανασταλτικό διαβιβαστή στον εγκέφαλο, που συντίθεται από πολλούς γαλακτοβάκιλλους. Ορισμένα βακτηριακά στελέχη που υπάρχουν στον εντερικό μικροβιόκοσμο παράγουν επίσης μονοαμίνες όπως νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη και σεροτονίνη. Επιπλέον μέσω του μεταβολισμού των υδατανθράκων και πιο συγκεκριμένα των φυτικών ινών, που δεν μπορούν αλλιώς να διασπαστούν στο ανθρώπινο έντερο και φτάνουν ανέπαφες στο παχύ έντερο, παράγονται τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), όπως το βουτυρικό και το προπιονικό οξύ, είναι σημαντικοί μεταβολίτες στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης. [14]. Τα SCFA χρησιμεύουν ως βασικά θρεπτικά συστατικά για τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και είναι γνωστό ότι ενισχύουν τη λειτουργία του φραγμού του εντέρου. Πρόσφατα ευρήματα, ωστόσο, δείχνουν ότι τα SCFA, και ιδιαίτερα το βουτυρικό, έχουν επίσης σημαντικές ανοσοτροποποιητικές λειτουργίες [16]. Παράγονται επίσης και ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) και το τριμεθυλαμινο- N- οξείδιο που προκαλούν μια προφλεγμονώδη κατάσταση, ενώ τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) και τα χολικά οξέα ρυθμίζουν το μεταβολισμό του ξενιστή. Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου εμπλέκεται στην μεταβολική διαδικασία σχηματισμού των οστών βοηθώντας την σκελετική ανάπτυξη. Το μικροβίωμα επάγει την ορμόνη που μοιάζει με την ινσουλίνη, τον αυξητικό παράγοντα 1 (IGF-1), προάγοντας την ανάπτυξη και την αναδόμηση των οστών. Τέλος τα SCFAs που παράγονται, επάγουν την έκκριση IGF-1 που προάγει την ανάπτυξη των οστών [17].

8. Άξονας εντέρου – εγκεφάλου

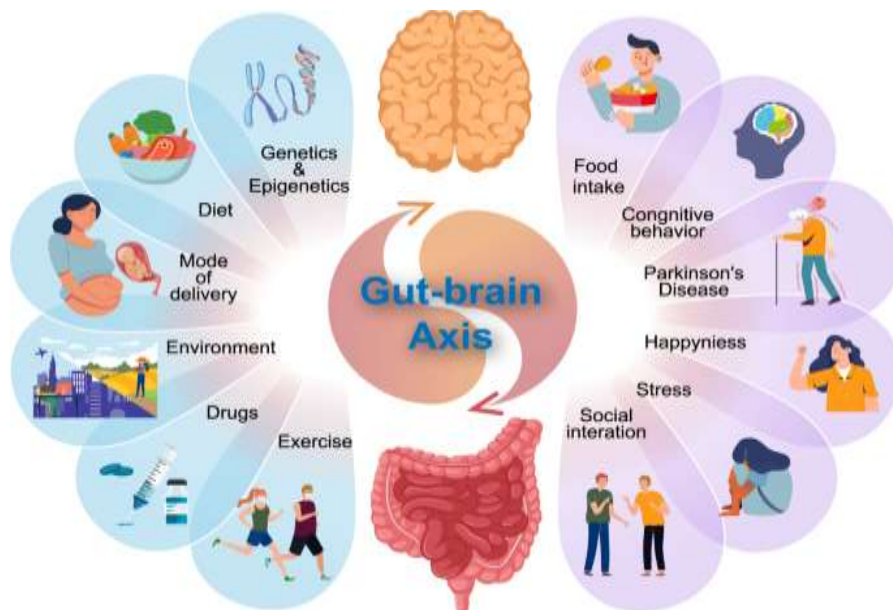
Εδώ και δεκαετίες έχει προταθεί ο όρος “άξονας εντέρου-εγκεφάλου” (gut-brain axis - GBA) για να περιγράψει την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του κεντρικού και του εντερικού νευρικού συστήματος, συνδέοντας τα συναισθηματικά και γνωστικά κέντρα του εγκεφάλου με τις περιφερικές εντερικές λειτουργίες. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ του εντερικού μικροβιόκοσμου και του GBA φαίνεται να είναι αμφίδρομη, δηλαδή από τον μικροβιόκοσμο στον εγκέφαλο μέσω της σηματοδότησης και από τον εγκέφαλο στο μικροβιόκοσμο του εντέρου μέσω νευρικών, ενδοκρινικών, ανοσολογικών και χυμικών συνδέσμων. Στην κλινική πράξη, οι ενδείξεις αλληλεπιδράσεων μικροβίων-GBA προέρχονται από τη συσχέτιση της δυσβίωσης με διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. αυτισμός, αγχώδεις-καταθλιπτικές συμπεριφορές) και λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές. Συγκεκριμένα, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου μπορεί να θεωρηθεί παράδειγμα διαταραχής αυτών των πολύπλοκων σχέσεων και η καλύτερη κατανόηση αυτών των αλλαγών μπορεί να προσφέρει νέες στοχευμένες θεραπείες. [18]

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω ο εντερικός μικροβιόκοσμος ρυθμίζει λειτουργίες του εγκεφάλου μέσω της παραγωγής νευροδιαβιβαστών που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μνήμη. Επίσης ο εντερικός φραγμός που κρατάει ακέραιες διάφορες λειτουργίες του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος, μπορεί να επιδρά στον εγκέφαλο μέσω ουσιών που παράγονται από τα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένου των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs), της παραγωγής σεροτονίνης και κυνουρενίνης. Τέλος, η δημιουργία ανοσοποιητικών μονοπατιών από τον εντερικό μικροβιόκοσμο, παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου[19].

Από την άλλη υπάρχουν αρκετοί τρόποι με τους οποίους ο εγκέφαλος επηρεάζει τη λειτουργικότητα του εντέρου συμπεριλαμβανομένης της εντερικής κινητικότητας, της παραγωγής οξέων και την σηματοδότηση για έκκριση γαστρικών υγρών [20]. Επίσης υπάρχουν έρευνες σε ζωικά πρότυπα (ποντίκια) που επισημαίνουν ότι το στρες στις μητέρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της ανάπτυξης του εμβρύου μπορεί μακροπρόθεσμα να προκαλέσει αλλαγές στον εντερικό μικροβιόκοσμο του νεογνού [21]. Τέλος ο άξονας υποθαλάμου-επινεφριδίων ρυθμίζει την παραγωγή κορτιζόλης. Η κορτιζόλη μπορεί να επηρεάσει την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και την εντερική διαπερατότητα και τις λειτουργίες του εντερικού φραγμού, όπως επίσης και την αλλαγή της σύστασης εντερικού μικροβιόκοσμου [22].

Εν κατακλείδι μέχρι στιγμής έχουν ανακαλυφθεί πολυάριθμοι εσωτερικοί και εξωτερικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου του ξενιστή, όπως παρατίθεται παρακάτω στην Εικόνα 1. συμπεριλαμβανομένων της γενετικής, της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, της διατροφής, των φαρμάκων και των περιβαλλοντικών παραγόντων [23] Η γενετική και η επιγενετική είναι σημαντικές για την κατανόηση του εγκεφάλου καθώς και της

υγείας του εντέρου. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει διεξαχθεί σχετικά με τη σχέση μεταξύ ξενιστή (άνθρωπο ή ποντίκι) και μικροβιώματος.



Εικόνα 1. Οι αλληλεπιδράσεις του άξονα εντέρου-εγκεφάλου και οι παράγοντες που τον επηρεάζουν. [3]

9. Παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα

Το μικροβίωμα του εντέρου κάθε ανθρώπου διαμορφώνεται στην πρώιμη ζωή, καθώς η σύνθεσή του εξαρτάται από την ανάπτυξη των βρεφών (ημερομηνία κύησης, τύπος τοκετού, είδος βρεφικού γάλακτος, περίοδος απογαλακτισμού) και από εξωτερικούς παράγοντες όπως τη χρήση αντιβιοτικών. Ο εντερικός μικροβιόκοσμος παραμένει σχετικά σταθερός στην ενήλικη ζωή αλλά διαφέρει μεταξύ των ατόμων. Αυτές οι διαφορές εξαρτώνται από τον διαφορετικό εντερότυπο, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), την φυσική δραστηριότητα, τον τρόπο ζωής και από τις πολιτιστικές και διατροφικές συνήθειες. Συνεπώς, δεν υπάρχει μια μοναδική βέλτιστη σύνθεση του εντερικού οικοσυστήματος, καθώς είναι διαφορετική για κάθε άτομο. Πρέπει ωστόσο να τηρείται μια υγιής ισορροπία ξενιστή-μικροβιώματος προκειμένου να εκτελούνται βέλτιστα οι μεταβολικές και ανοσοποιητικές λειτουργίες και να προλαμβάνεται η ανάπτυξη ασθενειών [24].

9.1 Περίοδος κύησης και τρόπος τοκετού

Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου αρχίζει να αναπτύσσεται νωρίς στο 1ο στάδιο της ζωής, αλλά μπορεί αργότερα να αλλάξει από διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και την ποικιλομορφία του [25]. Ο χρόνος κύησης μέχρι τη γέννηση είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας του αποικισμού του μικροβιόκοσμου του εντέρου, καθώς έχει φανεί πως η σύνθεση

του μικροβιόκοσμου των πρόωρων βρεφών (<37 εβδομάδες κύησης) είναι διαφορετική από την αντίστοιχη των τελειόμηνων. Ο αποικισμός του εντερικού μικροβιόκοσμου στα πρόωρα βρέφη, μετά τη γέννηση, είναι πιο δύσκολος λόγω της ανωριμότητας των οργάνων και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η χρήση αντιβιοτικών, η παραμονή στο νοσοκομείο και η εντερική σίτιση. Για αυτούς τους λόγους, η ωρίμανση του εντέρου μετά τη γέννηση και η συστηματική ανοσία μπορεί να επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό από τον πρόωρο τοκετό. Τα πρόωρα βρέφη παρουσιάζουν χαμηλή ποικιλομορφία με αυξημένο αποικισμό δυνητικά παθογόνων βακτηρίων από την οικογένεια Enterobacteriaceae του Proteobacteria phylum και μειωμένα επίπεδα αναερόβιων μικροοργανισμών όπως Bifidobacterium, Bacteroides και Atopobium [24].

Είδος τοκετού

Ο αποικισμός μικροβίων στο βρέφος ποικίλλει ανάλογα με τον τρόπο που έρχεται ένα μωρό στο κόσμο. Κατά τη γέννηση, το έντερο είναι αποστειρωμένο, χωρίς βακτήρια και ανοσοκύτταρα. Μετά τη γέννηση, αναπτύσσεται στο βρέφος ένα πλούσιο και δυναμικό οικοσύστημα από την επαφή με το δέρμα της μητέρας, του εντερικού μικροβιόκοσμου του κόλπου και των κοπράνων της και τα μικρόβια του περιβάλλοντος. Όσον αφορά τον φυσιολογικό τοκετό (μέσω του κόλπου), τα νεογνά αποκτούν μια σύνθεση εντερικού μικροβιόκοσμου που μοιάζει με τον εντερικό μικροβιόκοσμο του κόλπου της μητέρας τους. Σε πολλές μελέτες υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του μικροβιόκοσμου του πεπτικού σωλήνα του νεογέννητου και των μικροβιακών κοινοτήτων του κόλπου της μητέρας. Τα κοινά μικρόβια που ανιχνεύονται είναι Lactobacillus, Prevotella και Sneathia [26]. Αντίθετα, τα βρέφη που γεννιούνται με καισαρική τομή αποκτούν βακτήρια που προέρχονται από το περιβάλλον του νοσοκομείου και το δέρμα της μητέρας κυρίως τα είδη Staphylococcus, Corynebacterium, Propionibacterium [27]. Αυτό το είδος τοκετού έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο χρόνιων διαταραχών του ανοσοποιητικού, όπως το άσθμα, η νεανική αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και η παχυσαρκία [28].

9.2 Μέθοδος σίτισης βρέφους – Απογαλακτισμός

Τα βρέφη που θηλάζουν έχουν πιο ωφέλιμο και πλούσιο μικροβίωμα στο έντερο, με μεγάλη ποικιλία από το είδος Bifidobacterium και μικρότερο αριθμό από τα μικρόβια Clostridium difficile και Escherichia coli σε σχέση με τα βρέφη που τρέφονται με γάλα σε μορφή φόρμουλας (σκονόγαλα)[29]. Το C. Difficile υπό κανονικές συνθήκες δεν προκαλεί καμία ασθένεια. Αλλά η κατάχρηση αντιβιοτικών καταστρέφει τον ευεργετικό μικροβιόκοσμο και επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό του C. difficile, οδηγώντας σε παθογόνες καταστάσεις. Η αμπικιλίνη, η αμοξικιλίνη, οι κεφαλοσπορίνες, η κλινδαμυκίνη και οι φθοριοκινολόνες είναι τα αντιβιοτικά

που σχετίζονται συχνότερα με τη νόσο, αλλά σχεδόν όλα τα αντιβιοτικά έχουν συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά ευκαιριακής λοίμωξης. Το *C. difficile* αποικίζει το παχύ έντερο και απελευθερώνει τις εξωτοξίνες TcdA και TcdB που προκαλούν κολίτιδα σε ευαίσθητα άτομα. Το *C. difficile* έχει αναδειχθεί ως κύριο εντερικό παθογόνο με παγκόσμια κατανομή[29].

Επιπλέον κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η διατήρηση ενός ισορροπημένου εντερικού μικροβιώματος της γυναίκας θεωρείται ακόμα ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει θετικά τη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του γάλακτος. Κάποιοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι η από του στόματος χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων σε μητέρες που θα γεννήσουν με φυσιολογικό τοκετό, μπορεί να αυξήσει στο μητρικό γάλα τον πληθυσμό των *Bifidobacterium* spp. και *Lactobacilli* spp. . Αυτά τα δύο είδη μπορούν να ενισχύσουν την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη καταστάσεων όπως το έκζεμα και το άσθμα. Αυτά τα βακτήρια είναι μη ανιχνεύσιμα στα κόπρανα των πρόωρων βρεφών στις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους [24].

Περίοδος απογαλακτισμού

Οι διατροφικές συνήθειες, ο απογαλακτισμός των βρεφών και οι πρακτικές σίτισης είναι καθοριστικοί παράγοντες για τη διαμόρφωση του μικροβιόκοσμου του εντέρου. Συγκεκριμένα η εισαγωγή στερεών τροφών και ο σταδιακός απογαλακτισμός του βρέφους, επιφέρουν σημαντικές αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου. [30] Αρχικά φαίνεται να μειώνονται οι διαφορές στο μικροβίωμα των παιδιών που θήλασαν και των παιδιών που σιτίστηκαν με φόρμουλα. Έπειτα η εισαγωγή τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες και υδατάνθρακες προκαλεί αύξηση των μικροβίων *Firmicutes* και *Prevotella*, ενώ μια διατροφή υψηλή σε φυτικές ίνες αλλά και ζωικές πρωτεΐνες προκαλεί αύξηση των *Bacteroidetes* [24].

9.3 Ηλικία

Η ποικιλία του εντερικού μικροβιόκοσμου αυξάνεται με την ηλικία έως ότου φτάσει σε μια σταθερή σύνθεση στην ενήλικη ζωή, όπου κυριαρχείται από τρία βακτηριακά είδη: τα *Firmicutes*(*Lachnospiraceae* και *Ruminococcaceae*), τα *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae* , *Prevotellaceae* και *Rikenellaceae*) και τα *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae* και *Coriobacteriaceae*) που είναι αποτέλεσμα ωρίμανσης μέσω της επίδρασης της γενετικής, του περιβάλλοντος, της διατροφής, του τρόπου ζωής και της φυσιολογίας του εντέρου. Μια σημαντική μετατόπιση στους πληθυσμούς των μικροβίων του εντέρου συμβαίνει όταν τα βρέφη αλλάζουν σε μια πιο στερεή και ποικίλη διατροφή, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των πληθυσμών του *Lactobacillus* και του *Bifidobacterium* σε ένα μικρό μόνο ποσοστό του μικροβιόκοσμου του παχέος εντέρου [31]. Στην ηλικία των τριών περίπου ετών, η σύνθεση και η

ποικιλομορφία του μικροβιόκοσμου του εντέρου ενός παιδιού είναι παρόμοια με αυτές των ενηλίκων [24]. Απαιτείται μεγάλη ποικιλία μικροοργανισμών για να χρησιμοποιηθούν οι φυτικές ίνες και άλλα θρεπτικά συστατικά που υπάρχουν στη διαίτα ενηλίκων. Η λειτουργική ωρίμανση του ανθρώπινου εντερικού μικροβιόκοσμου, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας παραγωγής βιταμινών, αυξάνεται κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής. Τα βακτήρια του γένους *Bacteroidetes* τείνουν να κυριαρχούν αριθμητικά κατά τη νεότητα, αλλά ο αριθμός τους μειώνεται σημαντικά μέχρι τα γηρατειά, ενώ η αντίστροφη τάση εμφανίζεται για τα βακτήρια της φυλής *Firmicutes* [31]. Όσον αφορά τους ηλικιωμένους άνω των 70 ετών, η σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου μπορεί να επηρεαστεί από τις μεταβολές στην πέψη και στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, καθώς επίσης το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες (συνήθως πιο μονότονες) μπορεί επίσης να αποδυναμώσουν την ποικιλία του μικροβιόκοσμου του εντέρου. Η μείωση του αναερόβιου βακτηρίου *Bifidobacterium* spp. είναι μεγάλο πρόβλημα δεδομένου του ρόλου του στη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος και των μεταβολικών διεργασιών. Η μείωση των *Bifidobacteria* μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη χαμηλή συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση και τον υποσιτισμό σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας [32].

9.4 Διατροφή

Μετά τη γέννηση, η πρώτη επίδραση στο μικροβιόκοσμο του εντέρου είναι η βρεφική διατροφή (μητρικό γάλα ή φόρμουλα). Η σύνθεση του γάλακτος επηρεάζει τη διαμόρφωση του πρώιμου μικροβιόκοσμου του εντέρου [33]. Στα βρέφη που θηλάζουν, τα είδη που κυριαρχούν στον εντερικό μικροβιόκοσμο είναι ο *Lactobacillus* και το *Bifidobacterium*. Το μητρικό γάλα περιέχει ολιγοσακχαρίτες που μπορούν να διασπώνται εύκολα από αυτά τα είδη, με αποτέλεσμα την αύξηση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, τα οποία κατευθύνουν το ανοσοποιητικό σύστημα στην αύξηση της έκφρασης της ανοσοσφαιρίνης G [34]. Ο αρχικός εντερικός μικροβιόκοσμος που αποκτάται κατά τη βρεφική ηλικία μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην αρχική ανοσία κατά την ανάπτυξη των μωρών, γι' αυτό το λόγο, η σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου είναι πολύ σημαντική για την προστασία των μωρών από ασθένειες που σχετίζονται με ανοσολογικές διαταραχές [35]. Αρκετές μελέτες συνέκριναν τον πληθυσμό του μικροβιόκοσμου του εντέρου και την ανοσολογική απόκριση του βλεννογόνου μεταξύ του θηλασμού και της φόρμουλας γάλακτος και διαπίστωσαν ότι ο θηλασμός οδήγησε στη δημιουργία πιο σταθερού πληθυσμού και καλύτερη ανοσολογική απόκριση του βλεννογόνου [36]. Μετά τη βρεφική ηλικία, ο μικροβιόκοσμος του εντέρου συνεχίζει την ανάπτυξή της και η διατροφή παραμένει το κλειδί για τον καθορισμό του σχήματος, της δομής και της ποικιλομορφίας του μικροβιόκοσμου του εντέρου. Οι χορτοφαγικές δίαιτες έχει βρεθεί ότι

σχετίζονται με υγιή, ποικιλόμορφο μικροβιόκοσμο του εντέρου που χαρακτηρίζεται από την κυριαρχία ειδών που μπορούν να μεταβολίσουν αδιάλυτους υδατάνθρακες, όπως ο *Ruminococcus*, η *Roseburia* και το *Eubacterium* [37], ενώ μια μη χορτοφαγική διαίτα έχει συσχετιστεί με την αύξηση του αριθμού των *Firmicutes* και μείωση των *Bacteroides*. Έχει φανεί γενικά ότι η διατροφή μπορεί να προκαλέσει άμεσες αλλαγές [38]. Μετά την κατανάλωση μιας δυτικής διαίτας, γίνεται ζύμωση αμινοξέων από το μικροβιόκοσμο του εντέρου με αποτέλεσμα την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας ως πηγές ενέργειας και επιβλαβείς ενώσεις. Ενώ η χορτοφαγική διατροφή προωθεί τη ζύμωση των υδατανθράκων ως την κύρια λειτουργία του εντερικού μικροβιόκοσμου [25].

Γενικά το εντερικό μικροβίωμα παίζει κεντρικό ρόλο στις μεταβολικές, θρεπτικές, φυσιολογικές και ανοσολογικές διεργασίες του ανθρώπινου σώματος, αποδομώντας δύσπεπτους διαιτητικούς πολυσακχαρίτες, συμπεριλαμβανομένου του ανθεκτικού αμύλου και των διαιτητικών ινών, οδηγώντας έτσι στην παραγωγή σημαντικών θρεπτικών συστατικών, όπως SCFAs, βιταμίνες (βιταμίνη K, βιταμίνες B12) [39]. Οι φυτικοί πολυσακχαρίτες στη διατροφή μας αποτελούνται από δομές υδατανθράκων που περιέχουν ξυλάνη, πηκτίνη και αραβινόζη, ωστόσο από το ανθρώπινο γονιδίωμα απουσιάζει η δυνατότητα παραγωγής των περισσότερων από τα ένζυμα που απαιτούνται για την αποικοδόμηση αυτών των γλυκανών. Ωστόσο, το εντερικό μικροβίωμα περιέχει γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης, της γαλακτόζης, της φρουκτόζης, της αραβινόζης, της μαννόζης και της ξυλόζης, του αμύλου και της σακχαρόζης. Το μικροβίωμα τέλος βοηθά στον μεταβολισμό γλυκανών, αμινοξέων και ξενοβιοτικών και στη βιοσύνθεση βιταμινών και ισοπρενοειδών (όπως καροτένιο) [40].

Δίαιτες δυτικού τύπου

Ο δυτικός τρόπος ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, σχετίζεται με υψηλή συχνότητα εμφάνισης χρόνιων ασθενειών, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνος παχέος εντέρου και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II. Οι περισσότεροι δυτικοί πληθυσμοί υπερκαταναλώνουν τρόφιμα κακής ποιότητας, τα οποία έχουν φτάσει να ονομάζονται όχι απλά επεξεργασμένα τρόφιμα, αλλά υπερ-επεξεργασμένα. Αυτά τα τρόφιμα είναι ενεργειακά πυκνά, πλούσια σε ζωική πρωτεΐνη, ολικά και κορεσμένα λίπη και απλά σάκχαρα. Επίσης οι δίαιτες δυτικού τύπου χαρακτηρίζονται από μειωμένη κατανάλωση φυτικών ινών, όπως φρούτων, λαχανικών και γενικά τροφίμων φυτικής προέλευσης.

Σε συγχρονικές μελέτες έχει φανεί ότι οι δίαιτες δυτικού τύπου σχετίζονται με μικροβιακούς πληθυσμούς του εντέρου που χαρακτηρίζονται από τον εντεροτύπο *Bacteroides*, ενώ οι παραδοσιακές δίαιτες πλούσιες σε σύνθετους υδατάνθρακες συνδέονται με τον εντεροτύπο *Prevotella* [41]. Ο μικροβιόκοσμος των κοπράνων των παιδιών στις ΗΠΑ

κυριαρχείται από το *Bacteroides*. Επίσης σε παιδιά στην Ιταλία παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα εντεροβακτηριδίων κυρίως *Shigella*, *Escherichia* και *Salmonella*. Αντίθετα, τα κόπρανα των παιδιών στην αγροτική Αφρική και τη Νότια Αμερική που κατανάλωναν παραδοσιακές φυτικές δίαιτες είχαν εντερικό μικροβιόκοσμο πλούσιο σε *Bacteroidetes*, ιδιαίτερα στον εντεροτύπο *Prevotella* και σε είδη που σχετίζονται με τη χρήση φυτικών ινών (π.χ. *Xylanibacter*). Οι δίαιτες των παιδιών της πόλης της Βόρειας Αμερικής και της Ιταλίας είναι πολύ πιο πλούσιες σε ζωικές πρωτεΐνες και κορεσμένα λίπη, ενώ οι δίαιτες για τους άλλους δύο πληθυσμούς είναι κυρίως χορτοφαγικές με υψηλότερα επίπεδα φυτικών ινών. Η αναλογία *Bacteroidetes*: *Firmicutes* ήταν χαμηλότερη για τα παιδιά στις δυτικές χώρες.

Η ταξινομική ποικιλομορφία του μικροβιόκοσμου των κοπράνων των ατόμων που ακολουθούν συνήθεις δυτικές δίαιτες φαίνεται να είναι μικρότερη από ό,τι για εκείνα που καταναλώνουν φυτικές δίαιτες. Επίσης, τα άτομα που είναι παχύσαρκα ή έχουν διαβήτη τύπου II, φλεγμονώδεις ασθένειες (οστεοαρθρίτιδα) και άλλα σημαντικά προβλήματα υγείας (που επικρατούν στις δυτικές κοινωνίες) έχουν κακό προφίλ μικροβιόκοσμου κοπράνων. Συγκεκριμένα, είναι λιγότερο ποικιλόμορφο από αυτό των υγιών μαρτύρων και υπάρχουν επίσης σημαντικές διαφορές σύνθεσης σε επίπεδο φυλής. Πρέπει να γίνουν όμως περαιτέρω έρευνες για να φανεί εάν ένα μικροβίωμα με χαμηλότερη μικροβιακή ποικιλομορφία είναι λιγότερο ανθεκτικό στις περιβαλλοντικές προκλήσεις [31].

Διατροφικές παρεμβάσεις

Έχει φανεί ότι η αντικατάσταση μιας συνηθισμένης δυτικής δίαιτας με μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες προκαλεί, εντός 24 ωρών, γρήγορες και έντονες αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου των κοπράνων, αν και οι αλλαγές ήταν ανεπαρκείς για να δημιουργήσουν μια ευρεία αλλαγή από τον εντεροτύπο *Bacteroides* στον εντεροτύπο *Prevotella* [41].

Σε μια μελέτη σε νοσηλευόμενους ασθενείς, η αλλαγή στην ενεργειακή πρόσληψη σε αδύνατους και παχύσαρκους ενήλικες προκάλεσε γρήγορες αλλαγές στην αναλογική αφθονία των *Bacteroidetes* και *Firmicutes*. Τα *Bacteroidetes* μειώθηκαν ενώ τα *Firmicutes* πολλαπλασιάστηκαν μετά την αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστεί εάν οι αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου ήταν αποτέλεσμα της αύξησης του διατροφικού λίπους ή άλλου μακροθρεπτικού συστατικού[42]. Οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συνδέονται επίσης με σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του παχέος εντέρου σε επίπεδα φυλής και γένους, συμπεριλαμβανομένων μειώσεων τόσο στα θετικά κατά Gram (π.χ. *Bifidobacterium* spp.) όσο και στα αναερόβια μικρόβια (π.χ. *Bacteroides*) [31].

9.5 Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Όπως τονίστηκε και παραπάνω το μικροβίωμα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στον ανθρώπινο μεταβολισμό και στη ρύθμιση του σωματικού βάρους επηρεάζοντας την απορρόφηση μακροθρεπτικών συστατικών και την αποθήκευση λίπους. Ο δείκτης μάζας σώματος χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί αν ένα άτομο έχει υγιές βάρος για το ύψος του και χρησιμοποιείται σε πολλές έρευνες για την ανάδειξη του βάρους ως σημαντικού παράγοντα κινδύνου για πολλές ασθένειες. Ο ΔΜΣ υπολογίζεται με τον εξής τύπο: $\Delta\text{ΜΣ} = \frac{\text{βάρος (κιλά)}}{(\text{ύψος (μέτρα)})^2}$. Αρκετές μελέτες εξέτασαν σε παιδιά την επίδραση του ΔΜΣ στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου και έδειξαν ότι τα παιδιά με υπέρβαρο ή φυσιολογικό ΔΜΣ έχουν υψηλότερη μικροβιακή ποικιλομορφία από τα λιποβαρή παιδιά [43]. Οι Riva et al. επιβεβαίωσαν ότι η παιδική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα Firmicutes όπως Ruminococcaceae και μειωμένα επίπεδα Bacteroidetes όπως Bacteroidaceae και Bacteroides. Επίσης τα SCFA είναι υψηλότερα σε παχύσαρκα παιδιά υποδηλώνοντας αυξημένη χρήση υποστρώματος. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η δυσβίωση του μικροβιόκοσμου του εντέρου μπορεί να συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και η αυξημένη αναλογία Firmicutes προς Bacteroidetes σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή SCFAs και τη συλλογή ενέργειας από ζύμωση του παχέος εντέρου [44]. Πιο συγκεκριμένα τα Firmicutes μπορεί να έχουν έναν πιο αποτελεσματικό μηχανισμό παραγωγής ενέργειας από τη διατροφή, ενισχύοντας έτσι την απορρόφηση θερμίδων και προάγοντας την αύξηση βάρους. Η παχυσαρκία επιπλέον συνδέεται με επίμονη χρόνια φλεγμονή και συχνά σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα των ενδοτοξινών, που αφορούν λιποπολυσακχαρίτες (LPS) που βρίσκονται στην εξωτερική μεμβράνη των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Όταν αυτά τα βακτήρια πεθαίνουν, οι LPS εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, μετοικίζουν στον εντερικό βλεννογόνο και πυροδοτούν μία χρόνια φλεγμονή, η οποία συμβάλλει στην παχυσαρκία. Ακόμα, τα αυξημένα επίπεδα αυτής της ενδοτοξίνης στην κυκλοφορία ενισχύουν τη φλεγμονή του λιπώδους ιστού προάγοντας την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Από την άλλη πλευρά όμως και ελλειποβαρή άτομα χαρακτηρίζονται από διαταραγμένο εντερικό μικροβιόκοσμο [12].

9.6 Ποιότητα ζωής – άσκηση

Πολυάριθμες μελέτες σχετικά με τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος έχουν δείξει ότι αρκετοί παράγοντες όπως ο τόπος κατοικίας, το γονιδίωμα του ανθρώπου, η διατροφή και ο τρόπος ζωής, επηρεάζουν τις διαφορές στην ποικιλομορφία μεταξύ των ατόμων, καθώς και τη δομή και τη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου [45]. Συνολικά, αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζεται από ανεξάρτητες μεταβλητές του τρόπου ζωής. Έτσι η κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και του τρόπου ζωής πριν από την έναρξη της νόσου μπορεί να βοηθήσει στην θεραπεία της.

Τρόπος ζωής

Ο αντίκτυπος παραγόντων του τρόπου ζωής στο μικροβιόκοσμο του εντέρου έχει σε μεγάλο βαθμό αγνοηθεί, με εξαίρεση τη διατροφή όπου και εκεί χρειάζονται να γίνουν ακόμα αρκετές μελέτες. Το κάπνισμα και η έλλειψη άσκησης μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά το παχύ έντερο (και πιθανώς το μικροβιόκοσμο) καθώς αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, το κάπνισμα φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου, αυξάνοντας τον πληθυσμό των *Bacteroides-Prevotella* σε άτομα με νόσο του Crohn αλλά και σε υγιή άτομα [46]. Αυτή η αλλαγή στον εντερικό μικροβιόκοσμο θα μπορούσε δυνητικά να συμβάλει στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου του Crohn. Τα τοξικά σωματίδια που μεταδίδονται στον αέρα μπορούν να φτάσουν στο παχύ έντερο μέσω της βλέννας από τους πνεύμονες και επίσης η αυξημένη περιβαλλοντική ρύπανση μπορεί να συμβάλει στην αύξηση περιστατικών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Ένας άλλος παράγοντας του τρόπου ζωής, το άγχος, έχει αντίκτυπο στην κινητική δραστηριότητα του παχέος εντέρου μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου που μπορεί να αλλάξει το μικροβιακό προφίλ του εντέρου, όπως η μείωση του πληθυσμού των ωφέλιμων γαλακτοβάκιων (*Lactobacillus*). Το άγχος μπορεί επίσης να συμβάλει στην εμφάνιση του Συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, μια από τις πιο κοινές λειτουργικές διαταραχές του εντέρου, και στις αντίστοιχες αλλαγές στους μικροβιακούς πληθυσμούς μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου ωστόσο έχει αμφίδρομη δράση και έτσι οι αλλαγές στο μικροβιόκοσμο του εντέρου μπορεί να επηρεάσουν την εγκεφαλική δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένης της διάθεσης και της συμπεριφοράς. Ο αυτισμός, μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή, έχει συσχετιστεί με σημαντικές αλλαγές στους πληθυσμούς του εντερικού οικοσυστήματος [31].

Αλκοόλ

Το αλκοόλ έχει επίσης αναγνωριστεί ως αιτία αλλαγής του εντερικού μικροβιόκοσμου. Σε άτομα εξαρτημένα από το αλκοόλ έχει παρατηρηθεί εντερική δυσβίωση. Και εδώ πιστεύεται επίσης ότι ο μικροβιόκοσμος του εντέρου παίζει ρόλο στην παθογένεση της αλκοολικής ηπατικής νόσου. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αύξηση των πληθυσμών *Bacteroidetes* και *Enterococcaceae* σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από αλκοολική ηπατική νόσο [47].

Σωματική άσκηση και ο μικροβιόκοσμος του εντέρου

Η σωματική άσκηση έχει δείξει τη δυνατότητα να μεταβάλλει ανεξάρτητα τη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιόκοσμου. Έχει συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή βουτυρικού οξέος στα ζώα και παροδικές και αναστρέψιμες αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου στον άνθρωπο. Για παράδειγμα, σε σύγκριση με τους μάρτυρες που έχουν μία καθιστική ζωή, οι αθλητές εμφάνισαν διαφορετικά προφίλ μικροβιώματος του εντέρου με αυξημένη ποικιλομορφία και διαφορετική σχετική αφθονία, με αυξημένες αναλογίες των πληθυσμών *Firmicutes* και χαμηλότερη ποσότητα των *Bacteroidetes*. Ωστόσο, η διαφορά στις διατροφικές συνήθειες των δραστήριων ατόμων σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν καθιστική ζωή, π.χ. η αυξημένη κατανάλωση πρωτεΐνης, είναι πιθανό να έπαιξε ρόλο στις παρατηρούμενες διαφορές [48].

Ποιότητα ύπνου και κιρκάδιος ρυθμός

Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου που έχει προαναφερθεί δεν έχει συσχετιστεί μόνο με διαταραχές ψυχικής υγείας, αλλά και με την ποιότητα ύπνου. Οι μικροβιακοί μεταβολίτες, καθώς και το σεροτονινεργικό σύστημα (που κατέχει επίσης επίκαιρο και διαχρονικό ρόλο στους μηχανισμούς της όρεξης), το πνευμονογαστρικό νεύρο και το ανοσοποιητικό σύστημα έχουν αναδειχθεί όλοι ως φορείς επικοινωνίας μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση του ύπνου. Σε πρόσφατες μελέτες έχει φανεί το έντερο να έχει ένα μοτίβο καθημερινών λειτουργιών, που επηρεάζονται κυρίως από τα διατροφικά πρότυπα σίτισης καθώς και τον κιρκάδιο ρυθμό που έχει να κάνει με οποιαδήποτε βιολογική διαδικασία που παρουσιάζει ενδογενή περιοδική μεταβολή στη διάρκεια ενός 24ώρου. Σε άτομα με διαταραχές ύπνου έχει ανιχνευτεί εντερική δυσβίωση, υποδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο των βακτηρίων στην παθογένεση τέτοιων καταστάσεων και ανοίγει το δρόμο σε θεραπείες για την αϋπνία που να στοχεύουν στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Για παράδειγμα τα συμπληρώματα διατροφής που περιλαμβάνουν προβιοτικά και βιταμίνες, και η αυξημένη προσοχή στην ώρα της σίτισης έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τη διατήρηση της κανονικότητας του κιρκάδιου ρυθμού και κατά συνέπεια να βελτιώσουν τον ύπνο [49].

9.7 Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση βακτηριακών λοιμώξεων. Η χρήση των αντιβιοτικών φαρμάκων ωστόσο είναι δίκκοπο μαχαίρι, καθώς καταστρέφει τόσο τα παθογόνα όσο και τα ωφέλιμα μικρόβια, οδηγώντας σε ανισορροπία το μικροβίωμα, τη λεγόμενη δυσβίωση, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανεπιθύμητων πληθυσμών μικροβίων. Τα αντιβιοτικά διαταράσσουν τον ανταγωνιστικό μηχανισμό αποκλεισμού παθογόνων μικροβίων από τα συμβιωτικά μικρόβια του εντέρου. Αυτή η διαταραχή προάγει την ανάπτυξη άλλων παθογόνων, όπως το *Clostridium difficile*. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι αντιβιοτικές ουσίες όπως η κλινδαμυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη επηρεάζουν τη δομή του εντερικού μικροβιόκοσμου για μεγάλο χρονικό διάστημα [25].

Γενικά η επίδραση των αντιβιοτικών στο μικροβίωμα μπορεί να έχει τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία. Κάθε κατηγορία αντιβιοτικών έχει διαφορετικές ιδιότητες και τρόπο απέκκρισης από τον οργανισμό, με αποτέλεσμα διαφορετικά μοτίβα μεταβολής στη σύνθεση του μικροβιώματος. Η κλινδαμυκίνη προκαλεί αλλαγές στον εντερικό μικροβιόκοσμο που διαρκούν 2 χρόνια χωρίς ανάκαμψη της ποικιλίας των *Bacteroides*. Ομοίως, η χρήση κλαριθρομυκίνης στη θεραπεία για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί μείωση του πληθυσμού των *Actinobacteria*, ενώ η σιπροφλοξασίνη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί μείωση στον πληθυσμό *Ruminococcus*. Γενικά οι επιδράσεις της χορήγησης αντιβιοτικών στο μικροβιόκοσμο του εντέρου και ο χρόνος ανάρρωσης διαφέρουν από άτομο σε άτομο [50].

10. Συμβίωση – δυσβίωση

Υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στη σύνθεση και τη λειτουργία του μικροβιώματος μεταξύ των ανθρώπων. Αυτή η ποικιλία και η μεταβλητότητα του εντερικού μικροβιόκοσμου δυσκολεύει την προσπάθεια να δοθεί ο ορισμός του «υγιεινού» μικροβιόκοσμου. Γενικά η ποικιλομορφία και η σταθερότητα του εντερικού οικοσυστήματος χρησιμοποιούνται συχνά ως βασικοί δείκτες της υγείας του εντέρου λόγω της αντίστροφης συσχέτισής τους με τις χρόνιες νόσους και τη μεταβολική δυσλειτουργία [51].

Η δυσβίωση μπορεί να προκληθεί από ειδικούς για τον ξενιστή παράγοντες, όπως το γενετικό υπόβαθρο, η κατάσταση υγείας (λοιμώξεις, φλεγμονές) και συνήθειες του τρόπου ζωής όπως διατροφή (υψηλή ζάχαρη, χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες), περιβαλλοντικούς παράγοντες, ξενοβιοτικά (αντιβιοτικά, φάρμακα, πρόσθετα τροφίμων) και συνθήκες υγιεινής. Όπως έχει γίνει αντιληπτό, η καλύτερη κατανόηση του μικροβιόκοσμου του εντέρου, των μεταβολιτών της και των αλληλεπιδράσεών της με τους ξενιστές θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων. Για παράδειγμα, οι Loomba et al. διαπίστωσε ότι μία ομάδα του μικροβιόκοσμου του εντέρου που αποτελείται από

37 βακτηριακά στελέχη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ακριβή διάγνωση της προχωρημένης ίνωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD). Πολλές γαστρεντερικές και μεταβολικές ασθένειες σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα του είδους *Faecalibacterium prausnitzii*, το οποίο θεωρείται ευεργετικό μικρόβιο λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του. Ένα άλλο στέλεχος, το *Bacteroides vulgatus*, είναι αυξημένο σε προχωρημένη ίνωση και σοβαρή παχυσαρκία. Το εάν η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος είναι άμεση αιτία ασθένειας ή απλώς αντανακλά αλλαγές που προκαλούνται από τη νόσο στο ανοσοποιητικό και ενδοκρινικό σύστημα του ξενιστή παραμένει ασαφές, αλλά υπάρχουν αρκετά παραδείγματα αλλαγών στο μικροβίωμα του εντέρου που προηγούνται της έναρξης της νόσου, όπως στον διαβήτη τύπου I και στη νόσο του Πάρκινσον [52].

11. Φλεγμονή

Φλεγμονή είναι η εντοπισμένη απόκριση του σώματος στη μόλυνση ή τον τραυματισμό. Είναι η απάντηση δηλαδή του ανοσοποιητικού συστήματος σε επιβλαβή ερεθίσματα, όπως παθογόνα και κατεστραμμένα κύτταρα, τοξικές ενώσεις, ακτινοβολία κ.α. Οι βασικές λειτουργίες της φλεγμονής είναι η καταστροφή των ξένων εισβολέων και η ενεργοποίηση της επιδιόρθωσης της ιστικής βλάβης ξεκινώντας τη διαδικασία επούλωσης. Τα κύτταρα με ρόλο κλειδί είναι τα φαγοκύτταρα. Τα πιο σημαντικά φαγοκύτταρα είναι τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα τα οποία αμέσως μετά την έναρξη της φλεγμονής αυξάνονται και μέσω των αιμοφόρων αγγείων κατευθύνονται στην φλεγμαίνουσα περιοχή.

Η φλεγμονή ουσιαστικά είναι ένας αμυντικός μηχανισμός που είναι ζωτικής σημασίας για την υγεία. Συνήθως, κατά τις οξείες φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι κυτταρικές και μοριακές αλληλεπιδράσεις ελαχιστοποιούν αποτελεσματικά τον επικείμενο τραυματισμό ή μόλυνση. Αυτή η διαδικασία συμβάλλει στην αποκατάσταση της ομοιόστασης των ιστών και στην επίλυση της οξείας φλεγμονής. Ωστόσο, μια ανεξέλεγκτη οξεία φλεγμονή μπορεί να λιμνάζει για πολύ καιρό εφόσον δεν αντιμετωπίζεται, συμβάλλοντας σε μια ποικιλία χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών [53].

Η φλεγμονή χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, οίδημα, πυρετό, πόνο και μείωση λειτουργικότητας των ιστών, τα οποία προκύπτουν από τοπικές και ανοσολογικές αποκρίσεις. Τα βασικά στάδια που συμβαίνουν στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διαδικασίας περιλαμβάνουν αλλαγές αγγειακής διαπερατότητας, στρατολόγηση και συσσώρευση λευκοκυττάρων και απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών. Οι αιτιολογίες της φλεγμονής μπορεί να είναι μολυσματικές ή μη μολυσματικές. Στους μη μολυσματικούς παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή προκαλώντας βλάβη στους ιστούς είναι και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, έγκαιμα, κρυοπαγήματα αλλά και χημικές ενώσεις όπως αλκοόλ ή τοξίνες. Η απόκριση σε τραυματισμό ιστού ξεκινά στο σώμα με έναν καταρράκτη χημικής σηματοδότησης

που διεγείρει αποκρίσεις που στοχεύουν στην επούλωση των προσβεβλημένων ιστών. Αυτά τα σήματα ενεργοποιούν τη χημειοταξία των λευκοκυττάρων από τη γενική κυκλοφορία προς το σημείο της φλεγμονής. Αυτά τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα παράγουν κυτοκίνες που επάγουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις [54]. Συμπερασματικά η φλεγμονή αποτελεί μια αιτία πολλών χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών και εντερικών παθήσεων, του διαβήτη, της αρθρίτιδας και του καρκίνου [53].

Ενεργοποίηση φλεγμονώδους αντίδρασης

Οι φλεγμονώδεις διαδικασίες επηρεάζουν την παθογένεση ορισμένων χρόνιων ασθενειών και περιλαμβάνουν κοινούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές και ρυθμιστικές οδούς. Τα φλεγμονώδη ερεθίσματα ενεργοποιούν τις ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης που στη συνέχεια ενεργοποιούν την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών. Τα αρχικά φλεγμονώδη ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων των μικροβιακών προϊόντων και των ιντερλευκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), μεσολαβούν στη φλεγμονή μέσω αλληλεπίδρασης με τους TLRs, τον υποδοχέα IL-1 (IL-1R) και τον υποδοχέα IL-6 (IL-6). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων ενεργοποιεί σημαντικά μονοπάτια ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των μονοπατιών της ενεργοποιημένης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK), του πυρηνικού παράγοντα κάπα-B (NF-κΒ) και του μετατροπέα σήματος της κινάσης Janus (JAK) και του ενεργοποιητή της μεταγραφής (STAT). Τα ερεθίσματα ενεργοποιούν τα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα, και διεγείρουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-1β, IL-6, TNF-α και φλεγμονώδεις πρωτεΐνες και ένζυμα. Αυτά τα μόρια μπορούν δυνητικά να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για τη διάγνωση ασθενειών, την πρόγνωση και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων [53]. Κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής, τα ουδετερόφιλα στρατολογούνται στις θέσεις του φλεγμονώδους ιστού, ενώ κατά τη διάρκεια της χρόνιας φλεγμονής, τα λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα πλασματοκύτταρα συσσωρεύονται και διεισδύουν στον ιστό [55].

12. Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν μια χρόνια υποτροπιάζουσα ανίατη φλεγμονώδη κατάσταση με χαμηλή θνησιμότητα που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου και επηρεάζει τη γαστρεντερική οδό. Οι ΙΦΝΕ, αποτελούνται από δύο κατηγορίες με βάση τα συμπτώματα, τη θέση της νόσου και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά: την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), και τη νόσο του Crohn [56]. Η νόσος του Crohn και η Ελκώδης κολίτιδα παρουσιάζουν κοινά συνήθη συμπτώματα, όπως διάρροιες (αιματηρές ή όχι), ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, οστεοπόρωση, δερματικά προβλήματα και προβλήματα στο ήπαρ και τη

χολή. Οι δύο αυτές οντότητες που όπως φαίνεται έχουν πολλές ομοιότητες και από πολλούς επιστήμονες θεωρούνται οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος, έχουν και κάποιες ουσιαστικές διαφορές τόσο στη κλινική εκδήλωση όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Πιο συγκεκριμένα η ελκώδης κολίτιδα, επηρεάζει μόνο το κόλον και τον βλεννογόνο του, ενώ η νόσος του Crohn, είναι μια διατοίχωματική νόσος που συχνά σχετίζεται με σχηματισμό κοκκιωμάτων και μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα [57]. Οι ΙΦΝΕ πιστεύεται ότι αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ περιβαλλοντικών, μικροβιακών και ανοσολογικών παραγόντων σε έναν γενετικά ευαίσθητο ξενιστή.

Τελευταία, ο πιθανός ρόλος του μικροβιώματος στην ανάπτυξη, την εξέλιξη και τη θεραπεία των ΙΦΝΕ έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας. Πράγματι, μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα του εντέρου είναι διαφορετικό σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Άλλα στοιχεία που υποστηρίζουν τον θεμελιώδη ρόλο του μικροβιώματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, περιλαμβάνουν την εύρεση μεταλλάξεων σε γονίδια που εμπλέκονται στις αλληλεπιδράσεις μικροβιώματος-ανοσοποιητικού μεταξύ ασθενών με ΙΦΝΕ και επιδημιολογικές παρατηρήσεις που εμπλέκουν παράγοντες κινδύνου που ρυθμίζουν το μικροβίωμα, όπως η χρήση αντιβιοτικών, το κάπνισμα, η τήρηση κανόνων υγιεινής από άτομα με ΙΦΝΕ και η δίαιτα. Κατά συνέπεια, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τα πιθανά οφέλη των παρεμβάσεων που ρυθμίζουν το μικροβίωμα, όπως τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά, τα αντιβιοτικά, η μεταμόσχευση μικροβίων κοπράνων και ο χειρισμός γονιδίων στη θεραπεία της IBD [58].

12.1 Ελκώδης Κολίτιδα

Η Ελκώδης Κολίτιδα είναι πιο συχνή σε χώρες με τον δυτικό τρόπο διαβίωσης. Η επίπτωσή της στην Ευρώπη είναι 40-150/100.000 κατοίκους. Εκδηλώνεται συνήθως μεταξύ 15-30 ετών και διαρκεί εφόρου ζωής. Η νόσος εμφανίζεται μόνο σε ένα συνεχόμενο μέρος του παχέος εντέρου, συνήθως στο αριστερό κόλον. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (60-75%) εμφανίζουν εξάρσεις και υφέσεις ποικίλης διάρκειας, ενώ μικρό ποσοστό (5-15%) χρόνια ήπια αλλά συνεχή μορφή. Κυριότερα συμπτώματα της φλεγμονώδους αυτής κατάστασης είναι οι διάρροιες και η απώλεια αίματος από το ορθό, λόγω της εμφάνισης ελκών στο παχύ έντερο. Η διάγνωση και ο προσδιορισμός της έκτασης της φλεγμονής γίνεται με ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου και ιστολογική μελέτη των βιοψιών.

Ταξινομείται ανάλογα με το μέγεθος της έκτασης της νόσου σε ορθίτιδα, αριστερόπλευρη κολίτιδα και εκτεταμένη κολίτιδα. Η διάκριση αυτή είναι σημαντική για τον καθορισμό του τρόπου θεραπείας [59].

12.2 Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn χρόνια και πολύπλοκη διαταραχή που φαίνεται να προσβάλλει τον γαστρεντερικό σωλήνα σε όλη την έκταση της γαστρεντερικής οδού, από το στόμα μέχρι το ορθό, σε ασυνεχή τμήματα αυτού. Επιπλέον, η φλεγμονή φαίνεται να επηρεάζει ολόκληρο το τοίχωμα του εντέρου. Προσβάλλει συχνότερα τον ειλέο του λεπτού εντέρου και το κόλον (75%). Η αρχική εκδήλωσή της είναι συχνά ήπια και η νόσος εξελίσσεται για μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι την διάγνωσή της. Άλλοτε η νόσος ξεκινάει με οξύ πόνο και ψηλαφητή μάζα στο δεξιά πλευρά και συχνά δίνει την υποψία σκωληκοειδίτιδας. Η κλινική εικόνα της νόσου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εντόπισή της. Βασικά συμπτώματα της νόσου είναι η επίμονη διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η μείωση όρεξης, η απώλεια βάρους, ενώ λιγότερο συχνά παρατηρείται αιμορραγία από το ορθό, αρθρίτιδα και πυρετός. Η διάρροια έχει χαρακτήρα στεατόρροιας επί εντόπισης της νόσου στο λεπτό έντερο(τυπική μορφή), ενώ επί προσβολής του κόλου (15-25%) είναι κυρίως βλεννοαιματηρές κενώσεις. Συχνά αποτελέσματα της νόσου εκτός από την απώλεια βάρους και δυσαπορρόφησης είναι τα οιδήματα λόγω μειωμένης συγκέντρωσης λευκωμάτων στο ορό, αναιμία λόγω της χρόνιας αιμορραγίας, καθώς και διαταραχές πήκτικότητας του αίματος από έλλειψη βιταμίνης Κ και άλλους παράγοντες. Η υποθρεψία των ασθενών εντείνεται από την αποφυγή σίτισης λόγω του φόβου του κοιλιακού πόνου που οφείλεται σε εντερικές στενώσεις. Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται σε κλινικά, ακτινολογικά, ενδοσκοπικά και ιστολογικά κριτήρια [60].

13. Επιδημιολογία των ΙΦΝΕ

Η εξέλιξη και η παγκόσμια επέκταση των ΙΦΝΕ είναι μια διαδρομή 250 ετών που ξεκινά με τη βιομηχανική επανάσταση, ωστόσο η περιγραφή των συμπτωμάτων τους υπάρχουν σποραδικά από την αρχαιότητα. Οι ερευνητές Wilks και Moxon ήταν οι πρώτοι που παρουσίασαν στην ιατρική κοινότητα, τον όρο ελκώδη κολίτιδα, το 1875 [61]. Αρχικά η εμφάνιση των ΙΦΝΕ θεωρήθηκε ότι συνδέεται με την εθνικότητα και τον τόπο διαμονής, αλλά μέχρι το τέλος του 20^{ου} αιώνα, αυτή η θεωρία απορρίφθηκε, καθώς είχαν πλέον καταγραφεί περιστατικά σε κάθε κατοικημένη ήπειρο του πλανήτη. Ενώ η επίπτωση των ΙΦΝΕ είχε ήδη αρχίσει να αυξάνεται στον δυτικό κόσμο από τον 20^ο αιώνα, η επίπτωση στις χώρες της Αφρικής, της Νότιας Αμερικής και της Ασίας άρχισε να αυξάνεται μόλις στις αρχές του 21^{ου} αιώνα [62]. Επιπρόσθετα, η αύξηση της επίπτωσης της νόσου σε εθνικότητες στις οποίες οι ΙΦΝΕ ήταν σπάνιες παλαιότερα, βοηθά καλύτερα στην κατανόηση της παθογένειας και των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων στους διαφορετικούς πληθυσμούς. Εμφανίζεται λοιπόν μία επιδημιολογική μεταβολή η οποία μαζί με την ταχεία κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη, έχει κάνει αισθητή τη παρουσία της σε πληθυσμούς που μεταναστεύουν στη Δύση.

Οι Dr Siew Ng, et al. πραγματοποίησαν τον Οκτώβριο του 2017 μία συστηματική ανασκόπηση μελετών που σχετίζονται με την επίπτωση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου παγκοσμίως, από το 1990 έως το 2016, σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Η ανασκόπηση περιείχε 119 μελέτες για την επίπτωση (που αφορά την εμφάνιση νέων περιστατικών κατά τη διάρκεια μίας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου) των ΙΦΝΕ και 69 μελέτες για τον επιπολασμό τους (που αφορά τον αριθμό των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο μία δεδομένη χρονική στιγμή). Ο υψηλότερος καταγεγραμμένος επιπολασμός των ΙΦΝΕ συναντάται στην Ευρώπη (505 ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα ανά 100.000 άτομα στη Νορβηγία και 322 ασθενείς με νόσο Crohn ανά 100.000 άτομα στη Γερμανία) και τη Βόρεια Αμερική (286 ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα ανά 100.000 άτομα στις ΗΠΑ και 319 με νόσο Crohn ανά 100.000 άτομα στον Καναδά). Η επίπτωση των νόσων υπερβαίνει το 0,3% στη Βόρεια Αμερική, την Ωκεανία και σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες. Από το 1990, η επίπτωση αυξάνεται στις πρόσφατα βιομηχανοποιημένες χώρες της Αφρικής, της Ασίας και της Νότιας Αμερικής, συμπεριλαμβανομένης της Βραζιλίας και της Ταϊβάν. Στον Δυτικό κόσμο, οι ΙΦΝΕ έχουν συσχετισθεί με νοσηρότητα, θνησιμότητα και σημαντικό οικονομικό κόστος για το σύστημα υγείας. Η αυξανόμενη επίπτωσή τους στις πρόσφατα βιομηχανοποιημένες χώρες πιθανόν να αναδεικνύει μια αναδύομενη επιδημία των νόσων εκτός του Δυτικού κόσμου. Αυτά τα δεδομένα καταδεικνύουν την ανάγκη περαιτέρω έρευνας σχετικά με την πρόληψη των ΙΦΝΕ [63].

14. Μικροβίωμα και Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου

Οι οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου μπορούν να προκαλέσουν διάφορα προβλήματα υγείας και να μειώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών παγκοσμίως. Οι ΙΦΝΕ προκαλούνται από μη μολυσματική φλεγμονή του εντέρου που προκαλείται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερφερόνη γάμμα (IFN- γ), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF- α), οι ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6, IL-12, IL-23) κ.α. Για παράδειγμα, στη νόσο Crohn υπάρχει περίσσεια παραγωγής IFN- γ /IL-17 και IL-12/IL-23, ενώ η Ελκώδης Κολίτιδα σχετίζεται με περίσσεια IL-13. Οι ΙΦΝΕ φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα μιας δυσλειτουργικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των βακτηρίων του εντέρου και του ανοσοποιητικού συστήματος του βλεννογόνου [53]. Γίνεται λοιπόν ολοένα και περισσότερο κατανοητό ότι η δυσβίωση του εντέρου συνδέεται με την παθογένεση των ΙΦΝΕ. Υπό κανονικές συνθήκες, το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου ελέγχεται επακριβώς για να προστατεύει τον εντερικό αυλό από λοιμώξεις από παθογόνα βακτήρια και ταυτόχρονα να διατηρεί την ανοσολογική ανοχή προς όφελος του οικοσυστήματος του εντέρου[64]. Η διαταραχή της φυσιολογικής ανοσίας του βλεννογόνου ως προς τον εντερικό μικροβιόκοσμο οδηγεί σε συνεχή διέγερση από αντιγόνα και συμβάλλει στη χρόνια φλεγμονή του εντέρου [65]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν συνδέσει το μικροβιόκοσμο του εντέρου με φλεγμονώδεις ασθένειες. Από μια μελέτη φαίνεται ότι οι φλεγμονώδεις ασθένειες που

προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα, η σκλήρυνση κατά πλάκας και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, σχετίζονται με μεταβολή στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου[66]. Επιπλέον, υπάρχουν άφθονες αναφορές που υπογραμμίζουν τον ρόλο του μικροβιόκοσμου του εντέρου στην παθογένεση των φλεγμονωδών ασθενειών όπως το άσθμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία [55].

Η αλληλουχία του 16S ριβοσωμικού RNA (rRNA) άνοιξε τον δρόμο για τη σύγκριση της σύνθεσης του μικροβιόκοσμου του εντέρου μεταξύ των ατόμων, η οποία αποκάλυψε τη συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων μικροβίων και ασθένειας. Για παράδειγμα, ο προσκολλητικός τύπος *E. coli* (AIEC), που ανήκει στα τα εντεροβακτηριοειδή, έχει συσχετιστεί με τη νόσο του Crohn, ενώ τα διαχύτως προσκολλημένα *E. coli* (DAEC) έχει συνδεθεί με την ελκώδη κολίτιδα [67]. Επίσης η μείωση του γένους *Firmicutes* και η αύξηση των πληθυσμών *Proteobacteria* έχουν συνδεθεί με τις ΙΦΝΕ στους ανθρώπους. Τέλος αν και επί του παρόντος υπάρχει συμφωνία για το ότι η δυσβίωση του εντέρου συνδέεται στενά με τις ΙΦΝΕ, δεν πρέπει να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι υπάρχει άμεση αιτιώδης σχέση μεταξύ τους. Ωστόσο, είναι σαφές ότι η εντερική φλεγμονή μπορεί να αλλάζει τη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου, γεγονός που επιδεινώνει περαιτέρω τη φλεγμονή [55].

Ενεργοποίηση φλεγμονωδών οδών

Οι φλεγμονώδεις οδοί όπως έχει αναφερθεί εμπλέκονται στην παθογένεση ορισμένων χρόνιων νόσων και περιλαμβάνουν κοινούς μεσολαβητές της φλεγμονώδους απόκρισης και ρυθμιστικές οδούς. Τα φλεγμονώδη ερεθίσματα ενεργοποιούν τις ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης που στη συνέχεια ενεργοποιούν την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών. Τα φλεγμονώδη ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων των μικροβιακών προϊόντων και των κυτοκινών, διεγείρουν τη φλεγμονή μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς TLRs (οι Toll-like είναι μια κατηγορία πρωτεϊνών που λειτουργούν ως αισθητήρες που αναγνωρίζουν τα παθογόνα μοριακά πρότυπα PAMPs), τον υποδοχέα IL-1, IL-6 και τον TNFR. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων ενεργοποιεί σημαντικά μονοπάτια ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των μονοπατιών της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK), του πυρηνικού παράγοντα κάπα-B (ο NF- κ B είναι ο ρυθμιστής κλειδί της κωδικοποίησης των γονιδίων για τους χημικούς μεσολαβητές της φλεγμονής, γι' αυτό θεωρείται ότι ρυθμίζει μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών, περιλαμβανομένης της φλεγμονής, των ανοσοαποκρίσεων, της κυτταρικής ανάπτυξης και του κυτταρικού θανάτου) και του μετατροπέα σήματος της κινάσης Janus (JAK) και του ενεργοποιητή της μεταγραφής (STAT) [53].

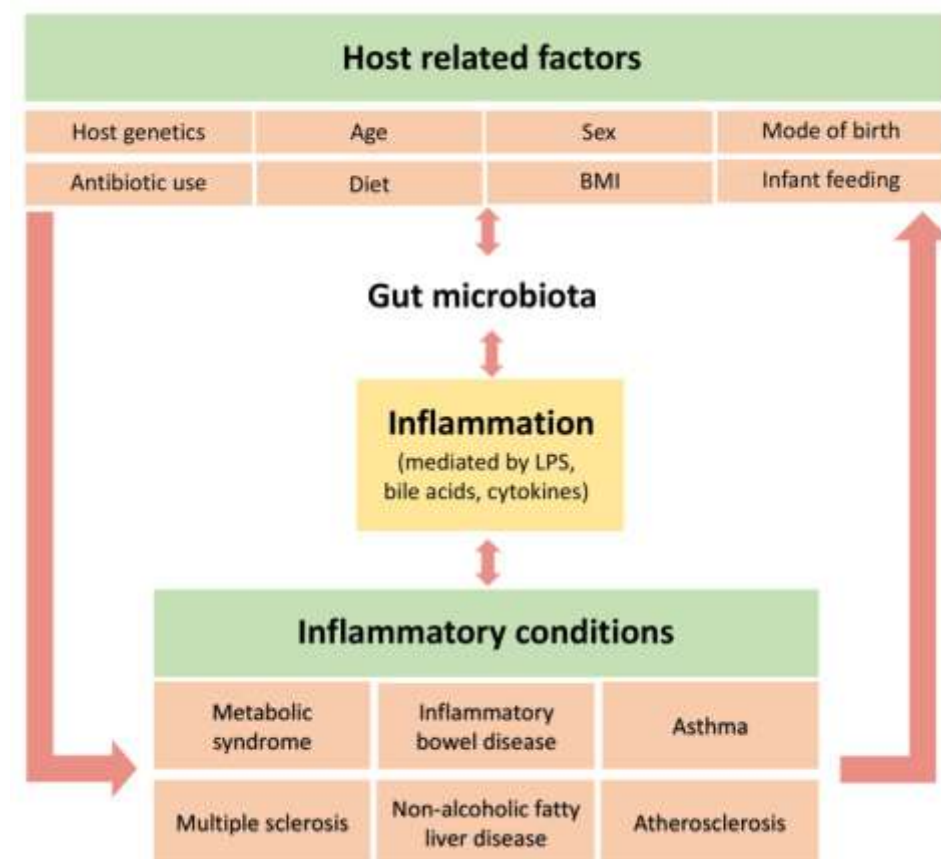
15. Ο ρόλος του μικροβιόκοσμου του εντέρου στην ανοσία και τη φλεγμονή

Τα μικρόβια διαθέτουν μια ποικιλία λειτουργιών που βοηθούν στην ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται και να δημιουργούν αποικίες, ενώ επιφέρουν διάφορα αποτελέσματα για τον ξενιστή που μπορεί να είναι ευεργετικά ή όχι. Ένα παράδειγμα του ρόλου των μικροβίων του εντέρου είναι ότι οι άνθρωποι δεν είναι ικανοί να αφομοιώσουν ορισμένα συστατικά, όπως τις φυτικές ίνες λόγω της έλλειψης των απαιτούμενων ενζύμων για τη διάσπαση και την αξιοποίηση της ενέργειάς τους. Ορισμένα είδη εντερικών μικροβίων όμως παράγουν συγκεκριμένα ένζυμα που επιτρέπουν τη ζύμωση θρεπτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της ζύμωσης των δύσπεπτων υδατανθράκων σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs). Τα SCFA έχουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική δράση. Εκτός από τα ένζυμα και άλλους μεταβολίτες που παράγονται, κάποια συστατικά των ίδιων των βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των λιποπολυσακχαριτών και ενδοτοξινών, μπορεί επίσης να απελευθερωθούν και να οδηγήσουν σε δευτερογενείς επιδράσεις στον ξενιστή. Αυτές οι επιδράσεις περιλαμβάνουν τη διατήρηση του επιθηλίου του εντέρου (και συνεπώς της ακεραιότητας του εντερικού τοιχώματος), την παραγωγή βιταμινών και αλληλεπιδράσεις με πολλά βασικά μόρια και κύτταρα σηματοδότησης του ανοσοποιητικού συστήματος, ενεργοποιώντας και αναστέλλοντας συγκεκριμένες αποκρίσεις. Επίσης οι μικροοργανισμοί του εντέρου επηρεάζουν πτυχές της φαρμακοκινητικής, καθώς εμπλέκονται και στον μεταβολισμό των φαρμάκων. Επιπλέον οι μικροοργανισμοί που αποικίζουν το έντερο μπορούν να προκαλέσουν ή να αποτρέψουν μια φλεγμονή, καθώς μπορούν να αλληλεπιδρούν με αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς, διεγείροντας τα ρυθμιστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος για την αναστολή της φλεγμονής. Από την άλλη πλευρά, καθώς τα βακτήρια ρυθμίζουν τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, ορισμένα είδη μπορούν να οδηγήσουν στην αύξηση αυτής της διαπερατότητας και έτσι μεταβολίτες που σχετίζονται με τα μικρόβια να εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Σε απόκριση, το σώμα παράγει κυτοκίνες και άλλους μεσολαβητές, ξεκινώντας αποτελεσματικά μια φλεγμονώδη απόκριση. Η επιμονή αυτής της κατάστασης μπορεί να οδηγήσει σε υποξεία ή χρόνια φλεγμονή, η οποία μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει στην ανάπτυξη ασθενειών όπως οι ΙΦΝΕ, ο σακχαρώδης διαβήτης ή η καρδιαγγειακή νόσος [68].

16. Παράγοντες που επηρεάζουν την αλληλεπίδραση μικροβιώματος και συστηματικής φλεγμονής

Τα συνεχώς αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών μπορούν να ξεκινήσουν παθολογικές διεργασίες που μπορεί να οδηγήσουν σε αρκετές χρόνιες διαταραχές. Όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 2, ενώ ο εντερικός μικροβιόκοσμος μπορεί να βοηθήσει στην υποξεία συστηματική φλεγμονή, μπορεί επίσης να επηρεαστεί από αυτήν, δυσχεραίνοντας τη νόσο. Έτσι είναι δύσκολο

να προσδιοριστεί μια ακριβής αιτιολογική σειρά. Η συστηματική φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως το μεταβολικό σύνδρομο, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και το καρκίνο. Όλες αυτές οι ασθένειες έχουν συσχετιστεί με διαταραγμένο εντερικό μικροβιόκοσμο και έχουν μελετηθεί ευρέως σε μελέτες τόσο σε ζωικά πρότυπα όσο και σε ανθρώπους [68].



Εικόνα 2 : Αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιόκοσμου του εντέρου, της φλεγμονής και των φλεγμονωδών καταστάσεων [68].

16.1 Γενετική προδιάθεση

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, που περιλαμβάνουν τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα είναι χρόνιες, υποτροπιάζουσες, φλεγμονώδεις ασθένειες του γαστρεντερικού σωλήνα με άγνωστη ακόμα αιτιολογία. Ένας από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου είναι για την εμφάνιση ΙΦΝΕ είναι η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού. Πιστεύεται ότι οι ΙΦΝΕ εκδηλώνονται σε άτομα που έχουν τη γενετική προδιάθεση, αφού εκτεθούν σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος έχουν εντοπίσει περισσότερα από 200 αλληλόμορφα που σχετίζονται με την ασθένεια. Ωστόσο, εκτιμάται ότι μόνο το 8 -13% της κληρονομικότητας της νόσου εξηγείται από τη γενετική παραλλαγή,

τονίζοντας την επιρροή περιβαλλοντικών και επιγενετικών παραγόντων. Τα τελευταία χρόνια, με την εξέλιξη της ανάλυσης του γονιδιώματος, έχουν εντοπιστεί πολλά γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια της νόσου με αποτέλεσμα να έχει υπάρξει μεγάλη ανάπτυξη του καταλόγου GWAS (Genome-Wide Association Study - μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος), ο οποίος παρέχει πληροφορίες για τα γονίδια αυτά. Οι ισχυρότερες γενετικές επιδράσεις είναι η IL23R στις ΙΦΝΕ, η NOD2 στην νόσο Crohn και η HLA στην ελκώδη κολίτιδα [2018]. Ο κίνδυνος εμφάνισης στους απογόνους είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια, παρά τις πολλές δημοσιευμένες μελέτες. Η μεγάλη διακύμανση μπορεί να εξηγηθεί από έντονα ετερογενείς μεθοδολογίες και πιθανή μεροληψία που προκαλείται από διαφορές στην επιλογή πληθυσμού, στο σχεδιασμό της μελέτης και στην εξακρίβωση της διάγνωσης. Οι λευκοί πληθυσμοί έχουν υψηλότερο επιπολασμό οικογενειακού ιστορικού ΙΦΝΕ (26-33%) σε σύγκριση με πληθυσμούς Αφροαμερικανών (9-18%), Ισπανόφωνων (9-16%) ή Ασιατών (5,9%) [69].

Κίνδυνος εμφάνισης ΙΦΝΕ σχετιζόμενος με τη φυλή

Οι φυλετικές παραλλαγές των φαινοτύπων των ΙΦΝΕ μελετώνται ελάχιστα στη βιβλιογραφία, καθώς οι περισσότερες επιδημιολογικές πληθυσμιακές μελέτες βασίζονται σε λευκούς πληθυσμούς και οι φυλετικές μελέτες περιορίζονται από μικρό μέγεθος δείγματος, περιορισμένη παρακολούθηση και κοινωνικοοικονομική ετερογένεια. Η υψηλότερη επίπτωση της ΙΦΝΕ παραμένει μεταξύ των μη Ισπανόφωνων λευκών, οι οποίοι έχουν 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τις άλλες φυλετικές και εθνοτικές ομάδες [70]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν μια ταχέως αυξανόμενη συχνότητα της ΙΦΝΕ στην Ασία, τη Μέση Ανατολή, την Αφρική και τους πληθυσμούς της Νότιας Αμερικής, υπογραμμίζοντας τον ρόλο των ταχέως μεταβαλλόμενων εξωτερικών περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση της νόσου. Σε αυτές τις μελέτες οι Εβραίοι ασθενείς Ασθενάζι έχουν αναφερθεί ότι έχουν 2 έως 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τις μη-εβραϊκές ομάδες. Αρκετές μελέτες έχουν τεκμηριώσει υψηλότερο επιπολασμό της μετάλλαξης NOD2/CARD15 στους Εβραίους Ασθενάζι [69].

Μια πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη στην Ευρώπη έδειξε ότι σχεδόν το 75% των γυναικών φοβούνται μήπως μεταδώσουν ασθένειες στους απογόνους τους. Η άρνηση απόκτησης παιδιού είναι πιο συχνή από γυναίκες με ΙΦΝΕ. Έτσι είναι σημαντικό να παρέχονται ακριβείς εκτιμήσεις κινδύνου στους υποψήφιους γονείς. Ο τρέχων εκτιμώμενος επιπολασμός της IBD είναι περίπου 0,3% στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Ενώ ο απόλυτος κίνδυνος είναι χαμηλότερος από 3%. Επομένως, αυτή η εκτίμηση κινδύνου θα πρέπει να συζητηθεί και να διευκρινιστεί δίπλα σε υποψήφιο γονέα με ΙΦΝΕ. Για άτομα ωστόσο με προσβεβλημένο δίδυμο ή μεταξύ οικογενειών με πολλαπλές περιπτώσεις ΙΦΝΕ, ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος [71].

16.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες και ΙΦΝΕ

Η γενετική προδιάθεση δεν εξηγεί πλήρως τη διακύμανση στη συχνότητα της νόσου, υποδηλώνοντας τον σημαντικό ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, η μόλυνση, τα ναρκωτικά, το στρες, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η ρύπανση του νερού, η διατροφή και τα πρόσθετα τροφίμων έχουν διερευνηθεί στην ΙΦΝΕ και σε άλλες αυτοάνοσες ασθένειες. Αυτοί οι παράγοντες έχουν συλλογικά αναφερθεί ως *exposomes*. Ο όρος *exposomes* αναφέρεται σε κάθε πιθανή έκθεση σε εξωτερικούς – περιβαλλοντικούς παράγοντες από σύλληψη του ατόμου έως το θάνατο. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην έκθεση του ανθρώπου είναι πολυδιάστατοι. Ως εκ τούτου, η μελέτη της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανθρώπινη υγεία παρέχει μια πλήρη εικόνα της ανθρώπινης υγείας και ασθένειας. Το πως αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν το μικροβίωμα του εντέρου και κατ' επέκταση την επιδείνωση των ΙΦΝΕ έχει επίσης αναλυθεί [72].

17. Το μικροβίωμα στις ΙΦΝΕ

Υπάρχει μια γενική συναίνεση ότι οι ΙΦΝΕ σχετίζονται με αλλαγές της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος (δυσβίωση), χωρίς ακόμα να έχει διευκρινιστεί η αιτιολογική σχέση τους. Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα χαρακτηρίζονται από απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα βλάβες του πεπτικού συστήματος που προκαλούνται από ανοσοαποκρίσεις. Οι ανοσοαποκρίσεις είναι ικανές να προκαλέσουν οι ίδιες ιστική βλάβη και νόσο. Οι επιβλαβείς ανοσοαποκρίσεις ονομάζονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η υπερευαισθησία είναι ουσιαστικά η συνέπεια υπερβολικών ή λανθασμένων ανοσοαποκρίσεων. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να εκφραστούν σε δύο περιπτώσεις: έπειτα από επανειλημμένες ή ανεπαρκώς ελεγχόμενες ανοσολογικές αντιδράσεις σε ξένα αντιγόνα ή μετά από ανοσολογικές αντιδράσεις εναντίων κυττάρων του ίδιου του οργανισμού (αυτοανοσία).

Τα ευρήματα από ζωικά πρότυπα έχουν αναδείξει διάφορες δράσεις του εντερικού μικροβιόκοσμου στην υγεία του ατόμου, που κυμαίνονται από προστατευτικές έως προφλεγμονώδεις δράσεις. Επιπλέον, στοιχεία από αυτά τα πειραματικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι αν και τα βακτήρια του εντέρου μπορεί να οδηγούν συχνά στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, η χρόνια φλεγμονή με τη σειρά της διαμορφώνει τον μικροβιόκοσμο του εντέρου και συμβάλλει στη επιδείνωση της δυσβίωσης [73]. Πολλαπλές μελέτες έχουν επισημάνει διαφορές στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου μεταξύ ασθενών με ΙΦΝΕ και υγιών ατόμων, ιδιαίτερα σε σχέση με τη μικροβιακή ποικιλομορφία και τη σχετική αφθονία συγκεκριμένων πληθυσμών. Ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμα ισχυρές ενδείξεις για

συγκεκριμένους παθογόνους (ή μη) μικροοργανισμούς που, υπό συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες ή παρουσία κάποιων γενετικών αλληλόμορφων, μπορούν να προκαλέσουν ΙΦΝΕ . Αν και είναι δελεαστικό λοιπόν να υποθέσει κανείς έναν ενεργητικό ρόλο του εντερικού μικροβιόκοσμου στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, πρέπει να τονιστεί ότι οι περισσότερες μελέτες που μιλούν για συσχέτιση μεταξύ τους, δεν αποδεικνύουν αιτιότητα. Στην πραγματικότητα, τα στοιχεία δείχνουν ότι η δυσβίωση στις ΙΦΝΕ μπορεί να αντανάκλα την αντίδραση μιας πολύπλοκης μικροβιακής κοινότητας στο στρεσογόνο περιβάλλον της εντερικής φλεγμονής. Έτσι, οι μεταβολικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη φλεγμονή ή/και τον αποικισμό των παθογόνων μπορεί να προάγουν την ανάπτυξη δυσβιοτικών ειδών.

Τυπικά, οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν μειωμένη βιοποικιλότητα με μείωση των βακτηρίων του γένους *Firmicutes* (π.χ. *Faecalibacterium prausnitzii* και *Roseburia hominis*) και αύξηση των Εντεροβακτηριοειδών (*Enterobacteriaceae*). Το προφίλ των μικροβίων διαφέρει ανάλογα με τον φαινότυπο και τη δραστηριότητα της νόσου. Έτσι αυτές οι αλλαγές στους πληθυσμούς μπορούν να βοηθήσουν στην πρόγνωση της νόσου . Η αύξηση στον εντερικό αυλό των μυκήτων *Basidiomycota* και η μείωση των *Ascomycota* (ιδιαίτερα των *Saccharomyces cerevisiae*) έχουν συσχετιστεί με τη δραστηριότητα της νόσου σε ασθενείς ΙΦΝΕ. Επίσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχει παρατηρηθεί αυξημένη παρουσία της *Candida albicans*. Οι ιοί από την άλλη είναι πιο διαδεδομένοι στο μικροβίωμα από τα βακτήρια, ωστόσο πολύ λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με το μη βακτηριακό φορτίο του εντερικού βλεννογόνου. Παρόλο που τα βακτήρια φαίνεται να έχουν βασικό ρόλο στη δραστηριότητα των ΙΦΝΕ, αρκετοί ιοί έχουν επίσης συσχετιστεί όπως για παράδειγμα η ύπαρξη Ρετροϊού (*Retroviridae*) στην νόσο Crohn. Επιπλέον, δεδομένου ότι ορισμένοι ιοί μπορούν να ρυθμίσουν τη δραστηριότητα των κάποιων βακτηρίων, είναι σημαντική η κατανόηση της συσχέτισης των ιών με το μικροβίωμα στις ΙΦΝΕ, για να εκτιμηθεί ο ρόλος τους στην παθοφυσιολογία της συγκεκριμένης ασθένειας και ο τρόπος θεραπείας [73].

Ακόμα η σοβαρότητα των ΙΦΝΕ και οι επιπλοκές τους έχουν θετική συσχέτιση με την υπερανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων (*Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*) και τη μείωση των ευεργετικών αντιφλεγμονωδών βακτηρίων *Faecalibacterium prausnitzii*, τα οποία είναι ωφέλιμα βακτήρια στο έντερο που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Τα προστατευτικά βακτήρια παίζουν ρόλο στην ανοσοκαταστολή, αποτρέποντας την επαγωγή κυτοκινών και πιθανή εντερική βλάβη. Σε ασθενείς με νόσο Crohn, φαίνεται στον εντερικό μικροβιόκοσμο να επικρατούν οι μύκητες *Actinomyces spp.* και τα βακτηριακοί πληθυσμοί *Veillonella spp.*, *E. Coli* και *Intestinibacter spp.* Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα κυριαρχούν μικρόβια που διατηρούν και επάγουν τη

φλεγμονή των κυττάρων όπως τα βακτήρια *Eubacterium rectum*, *E.Coli* και *Ruminococcus gnavus* [56].

Η απώλεια ανταπόκρισης στη θεραπεία στην ΙΦΝΕ έχει οδηγήσει σε αύξηση ερευνών που μελετούν τη συσχέτιση μεταξύ του μικροβιώματος και της δραστηριότητας της νόσου ή της ανταπόκρισης στη θεραπεία, με την ελπίδα ότι αυτές οι συσχετίσεις μπορεί να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για την πρόβλεψη της θεραπευτικής απόκρισης. Μέχρι σήμερα, έχουν δημοσιευθεί τρεις συστηματικές ανασκοπήσεις που διερευνούν τις συσχετίσεις μεταξύ του μικροβιοκόσμου του εντέρου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ΙΦΝΕ. Στην μία από αυτές συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2014-2018 και περιγράφουν τις μεγάλες αλλαγές στο μικροβίωμα δια μήκους του εντέρου κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Από τα διαθέσιμα δεδομένα, οι περισσότερες μελέτες ερευνούν κυρίως τους βακτηριακούς πληθυσμούς με ή χωρίς πρόσθετη λειτουργική ανάλυση. Δεδομένου ότι οι μεταβολικές διακυμάνσεις αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 70% της διακύμανσης του μικροβιώματος, οι λειτουργικές και μεταβολομικές αναλύσεις παρέχουν έναν έμμεσο τρόπο ποσοτικοποίησης της μικροβιακής δραστηριότητας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες μεταβολικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα περιλαμβάνουν τη μείωση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs), συμπεριλαμβανομένου του βουτυρικού, που σχετίζεται με τη μείωση του πληθυσμού *Bacillota*, και αλλαγές στο προφίλ της χολής και των αμινοξέων.

Μια σαφής σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ της δυσβίωσης και των ΙΦΝΕ στους ανθρώπους δεν έχει ακόμη καθοριστεί οριστικά.

Ο λόγος: οι άνθρωποι ζουν σε ένα εξαιρετικά μεταβλητό περιβάλλον, παρουσιάζουν γενετική ποικιλομορφία και καταναλώνουν ποικίλη διατροφή. Αυτή η μεταβλητότητα που είναι πιο έντονη στις ΙΦΝΕ είναι ο βασικότερος λόγος διακύμανσης των αποτελεσμάτων στις μελέτες μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου. Η πιο σωστή διατύπωση είναι ότι η σχέση μεταξύ της δυσβίωσης και της ΙΦΝΕ είναι πιθανώς πολύπλοκη και δυναμική, παρά μια απλή σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Έτσι, η άποψη της διαταραχής μιας πολύπλοκης μικροβιακής κοινότητας ως αποτέλεσμα στο στρεσογόνο περιβάλλον της φλεγμονής ή της χρήσης φαρμάκων δεν είναι ασύμβατη με την ιδέα ότι η δυσβίωση παίζει άμεσο ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Για παράδειγμα, η δυσβίωση μπορεί να μην είναι το εναρκτήριο συμβάν, αλλά μπορεί να αναπτυχθεί αργότερα κατά τη διάρκεια εκδήλωσης της ΙΦΝΕ και να συμβάλει στην εξέλιξη και τη χρονιότητα της νόσου [74].

18. Παρεμβάσεις στο μικροβίωμα για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ

Με βάση τη θεωρία ότι η φλεγμονή στις ΙΦΝΕ μπορεί να προκληθεί από την εντερική δυσβίωση, έχει οδηγήσει σε μια σειρά κλινικών προσεγγίσεων που στοχεύουν στη διόρθωση της δυσβίωσης με διαιτητικές ή μικροβιακές παρεμβάσεις. Τέτοιες παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη χρήση προβιοτικών, αντιβιοτικών, καθορισμένη διατροφική θεραπεία (ΕΝ - εντερική διατροφή) και μεταμόσχευση μικροβίων κοπράνων (FMT- Faecal microbiota transplantation) [73].

18.1 Διατροφικές παρεμβάσεις στο μικροβίωμα

Η διατροφή έχει αποδειχθεί ότι έχει σημαντική επίδραση στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου αλλάζοντας τη λειτουργικότητα και το μεταβολισμό της. Η τροποποίηση της διατροφής έχει χρησιμοποιηθεί από καιρό ως θεραπεία για τη νόσο του Crohn. Η Εντερική Διατροφή (ΕΔ) με υγρά σκευάσματα που έχουν στοιχειακή σύνθεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόκληση ύφεσης στη νόσο του Crohn και έχει συσχετιστεί τόσο με κλινική βελτίωση της νόσου όσο και με επούλωση του βλεννογόνου. Αν και ο μηχανισμός δράσης της ΕΔ δεν έχει καθοριστεί επακριβώς, οι υποθέσεις περιλαμβάνουν μείωση των αντιγόνων του αυλού δευτερογενώς μέσω αποκλεισμού των μικροβίων της απλής τροφής, καθώς τα εντερικά σκευάσματα είναι παστεριωμένα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αλλαγή στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου των κοπράνων μετά από θεραπεία με ΕΔ, καθώς και λειτουργικές αλλαγές που οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα αντιφλεγμονωδών SCFAs σε παιδιά με νόσο του Crohn. Η ΕΔ αποδείχθηκε στην πρόκληση ύφεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn και συσχετίστηκε με γρήγορες αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου [73].

Ο καθηγητής Arie Levine και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν το 2014 τη δίαιτα αποκλεισμού για τη νόσο του Crohn (Crohn's disease exclusion diet - CDED). Αυτή η δίαιτα αποκλεισμού είναι μια δίαιτα ολόκληρων τροφών σε συνδυασμό με μερική εντερική διατροφή και αποκλείοντας διατροφικά συστατικά που συνήθως έχουν αρνητικά συμπτώματα σε αυτούς τους ασθενείς, όπως επεξεργασμένα τρόφιμα, ζωικό λίπος, κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, γλουτένη, προϊόντα με λακτόζη κ.λπ. Επίσης περιέχονται φρέσκα ολόκληρα τρόφιμα όπως κοτόπουλο, αυγά, πατάτες, ρύζι, καθώς και φρούτα και λαχανικά που αποτελούν πηγές ανθεκτικού αμύλου και πηκτίνης. Ο σχεδιασμός της δίαιτας αποκλεισμού είναι αρκετά αυστηρός, καθώς περιλαμβάνει υποχρεωτικά, επιτρεπόμενα και μη επιτρεπόμενα τρόφιμα γενικά. Οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να έχουν ήπια έως μέτρια ύφεση και έχουν εντοπιστεί παρόμοιες αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματός τους με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς που σιτίζονται με την εντερική διατροφή [79].

18.2 Μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (FMT)

Οι περισσότερες τρέχουσες θεραπευτικές στρατηγικές συνδέονται με υψηλό κόστος και πολλές δυσμενείς επιπτώσεις στοχεύοντας άμεσα την ανοσοαπόκριση, επομένως η τροποποίηση του μικροβιακού περιβάλλοντος με FMT προσφέρει μια εναλλακτική προσέγγιση που θα μπορούσε να επηρεάσει έμμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή με ασφαλή τρόπο. Η FMT περιλαμβάνει τη μεταφορά υγιούς κοπρανώδους μικροβιώματος από έναν δότη, στον γαστρεντερικό σωλήνα ενός λήπτη, συνήθως μέσω μεθόδων όπως η κολονοσκόπηση, ο ρινογαστρικός σωλήνας, οι κάψουλες ή ακόμη και τα ορθικά κλύσματα. Στα περισσότερα εργαστήρια τα φρέσκα κόπρανα συλλέγονται και υποβάλλονται σε επεξεργασία την ημέρα της μεταμόσχευσης. Η επεξεργασία κοπράνων πριν από τη μεταμόσχευση μπορεί επίσης να επηρεάσει το μόσχευμα. Έχει αποδειχθεί ότι τα κατεψυγμένα κόπρανα σε συνθήκες $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ μπορούν να μεταμοσχευθούν τόσο αποτελεσματικά όσο τα φρέσκα.

Η FMT έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς κυρίως για γαστρεντερικές ασθένειες, όπως η ιδιοπαθής δυσκοιλιότητα, η υποτροπιάζουσα λοίμωξη από *Clostridium difficile*, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.

Ιστορικά, η πρώτη χρήση της FMT σε άνθρωπο ασθενή αναφέρθηκε τον 4ο αιώνα από τον Ge Hong στην Κίνα, όταν χορηγήθηκε για πρώτη φορά από το στόμα σε ασθενή για τροφική δηλητηρίαση.

Η FMT έχει αρχίσει να θεωρείται μια καινοτόμος μέθοδος για τη θεραπεία της IBD σε σοβαρές περιπτώσεις, με σημαντικό ποσοστό επιτυχίας. Είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση ενός υγιούς διαλύματος κοπράνων στον εντερικό σωλήνα του λήπτη. Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με επιτυχία έλαβαν μία μόνο θεραπεία με κόπρανα από τον δότη, αλλά έχουν πραγματοποιηθεί με επιτυχία πολλαπλές εγχύσεις. Η σύνθεση του δείγματος κοπράνων εξακολουθεί να συζητείται, με έμφαση στο βακτηριακό περιεχόμενο, το οποίο μπορεί να προέρχεται από έναν δότη ή να συνδυάζονται πολλά δείγματα. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού βακτηρίων από το γαστρεντερικό σωλήνα από πολλαπλούς δότες είναι μια πολλά υποσχόμενη ερευνητική κατεύθυνση για την μεταμόσχευση κοπράνων λόγω των αυξημένων μεταβολικών χαρακτηριστικών και της ποικιλότητας των ειδών και του αποικισμού. Τα κόπρανα που επιλέγονται και οι δότες τους χρειάζονται ενδελεχή έλεγχο για τον αποκλεισμό μολυσματικών παθογόνων. Προκειμένου να βελτιωθεί η ασφάλεια για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με FMT, οι δότες πρέπει να πληρούν έναν κατάλογο κριτηρίων επιλογής, πρέπει να δώσουν λεπτομερές ιατρικό ιστορικό πριν από τη διαδικασία, καθώς και εξετάσεις κοπράνων, εξετάσεις αίματος και προφανώς συγκατάθεση. Οι αναλύσεις κοπράνων που επικεντρώθηκαν ειδικά στη βακτηριακή ανάλυση έδειξαν ότι οι λήπτες κοπράνων αύξησαν την ποιότητα και ποσότητα του εντερικού μικροβιόκοσμου τους και ότι τα χαρακτηριστικά του

εντερικού μικροβιόκοσμου παρέμειναν παρόμοια με εκείνα του δότη μήνες και χρόνια μετά τη διαδικασία [56].

18.3 Προβιοτικά και πρεβιοτικά ως θεραπεία των ΙΦΝΕ

Τα προβιοτικά, είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που σε επαρκείς ποσότητες προσφέρουν ευεργετικές επιδράσεις στον ξενιστή. Η χρήση συγκεκριμένων και καλά ελεγμένων προβιοτικών, πρεβιοτικών και συμβιωτικών μπορεί να γίνει μια εναλλακτική μορφή θεραπείας για τις ΙΦΝΕ. Πολλοί ασθενείς με ΙΦΝΕ τα τελευταία χρόνια στρέφονται σε αυτές τις εναλλακτικές μεθόδους και αυτό οφείλεται στην πεποίθηση ότι τα προβιοτικά είναι ασφαλή και έχουν ευεργετική επίδραση ως πρόσθετη μορφή θεραπείας με σκοπό της μείωσης των συμπτωμάτων, τόσο κατά τις περιόδους έξαρσης όσο και ύφεσης. Σε κάποιες μελέτες φάνηκε ότι η χορήγηση κάποιων προβιοτικών στελεχών π.χ. VSL#3 και *Escherichia coli* Nissle 1917, είναι μια αποτελεσματική μορφή θεραπείας για την πρόκληση ύφεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΕΚ. Δυστυχώς όμως έχουν πραγματοποιηθεί πολύ λίγες καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για τα προβιοτικά του εμπορίου. Αυτό οφείλεται στον μικρό αριθμό ασθενών, στην μικρή διάρκεια, στις διαφορές στο τρόπο παρέμβασης ή και στην έλλειψη τυποποίησης των μεθόδων έρευνας. Επίσης, δεν υπάρχουν ακόμη ισχυρές ενδείξεις ότι η χρήση των πρεβιοτικών και των συμβιωτικών θα μπορούσε να επηρεάσει ευεργετικά την πορεία των ΙΦΝΕ. Ως εκ τούτου, η χρήση των πρεβιοτικών και των συμβιωτικών για την πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά με ΙΦΝΕ, δεν συστήνεται [75].

Προβιοτικά στην Ελκώδη Κολίτιδα

Η φλεγμονή της ελκώδους κολίτιδας εντοπίζεται στο παχύ έντερο, κυρίως στο κόλον. Το παχύ έντερο έχει την υψηλότερη συγκέντρωση μικροβίων στο ανθρώπινο σώμα. Έτσι, η θεραπεία της σύνθεσης του μικροβιώματος του παχέος εντέρου θεωρητικά θα μπορούσε να αποφέρει σημαντικά οφέλη σε αυτούς τους ασθενείς. Έχουν μελετηθεί αρκετά στελέχη προβιοτικών σε ασθενείς με ΕΚ. Για παράδειγμα, η χρήση διαφόρων γαλακτοβάκιλλων και *Bifidobacteria*, επιπλέον της βασικής θεραπείας, βελτίωσε σημαντικά την πορεία της νόσου και τη διατήρηση της ύφεσης των κλινικών συμπτωμάτων. Αρκετές πιλοτικές μελέτες έδειξαν τα ίδια αισιόδοξα αποτελέσματα με τη χορήγηση του μη παθογόνου ζυμομύκητα *S.boulandii*. Επιπλέον, η χρήση κλυσμάτων που περιέχουν *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 σε συνδυασμό με τη βασική φαρμακευτική αγωγή με το αντιφλεγμονώδες 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA) σε παιδιά και εφήβους με ήπια ή μέτρια άπω ΕΚ, οδήγησε σε βελτίωση του βλεννογόνου σε

σύγκριση με την ομάδα που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Τέλος ένα από τα καλύτερα μελετημένα προβιοτικά είναι το σύμπλοκο VSL#3 που αποτελείται από τέσσερα στελέχη γαλακτοβάκιλλων (*L. casei* , *L. plantarum* , *L. acidophilus* και *L. delbrueckii* subsp. *Bulgarius*), τρία *Bifidobacterium* (*B. longum* , *B. breve* και *B. infantis*) και ένα στέλεχος *Streptococcus* (*S. salivarius* subsp. *Thermophilus*). Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, μέχρι στιγμής σε μοντέλα ποντικών, έχει αποδειχθεί ότι η χρήση αυτού του μίγματος προβιοτικών οδηγεί στην αναστολή της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών NF-kB και TNF-α. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται η έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των υποδοχέων τύπου toll (TLR) και αυξάνεται το επίπεδο των ρυθμιστικών κυτοκινών. Έχει αποδειχθεί ότι η χρήση του VSL#3, τόσο ως επικουρική θεραπεία όσο και ως μονοθεραπεία, ήταν αποτελεσματική στην πρόκληση και τη διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΕΚ [76].

Θα πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι η χρήση προβιοτικών, όπως και άλλων φαρμάκων, μπορεί να έχει σημαντικές παρενέργειες. Υπάρχουν αναφορές τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες ότι η παροχή προβιοτικών, π.χ., *L. rhamnosus* GG, μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη βακτηριαιμίας και σήψης σε ασθενείς με μειωμένη ανοσία ή οξεία σοβαρή κολίτιδα. Επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο συγκεκριμένα είδη προβιοτικών με καλά τεκμηριωμένα αποτελέσματα για την ύφεση της ήπιας ή μέτριας φλεγμονώδους νόσου. Σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN), η χρήση ορισμένων προβιοτικών (VSL#3, *E. coli* Nissle 1917) μπορεί να ληφθεί υπόψη ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ΕΚ όχι όμως σε ΕΚ με βαριά συμπτωματολογία[75].

Τα προβιοτικά στη νόσο του Crohn

Τα προβιοτικά έχουν ήδη αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμα στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και άλλων γαστρεντερικών διαταραχών, γεγονός που θα υποστήριζε την υπόθεση ότι η ίδια παρέμβαση στο μικροβίωμα θα μπορούσε να ωφελήσει και τη νόσο του Crohn. Ωστόσο τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση προβιοτικών για την πρόκληση ή τη διατήρηση ύφεσης σε ασθενείς με νόσο Crohn (NC) είναι περιορισμένα και έτσι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Μια πιθανή εξήγηση μπορεί να σχετίζεται με τη διαφορετική φύση της φλεγμονής μεταξύ των δύο ασθενειών, καθώς η φλεγμονή στην ΕΚ περιορίζεται στην επιφάνεια επιθηλίου, ενώ η νόσος Crohn χαρακτηρίζεται από διατοίχωματική φλεγμονή με δυνατότητα σχηματισμού στενώσεων και συριγγίων. Μια άλλη πιθανότητα μπορεί να σχετίζεται με την επιλογή των προβιοτικών στελεχών [75].

Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι το στέλεχος *L. rhamnosus* GG δεν προσέφερε οφέλη, ενώ μπορεί ακόμη και να αυξήσει τη συχνότητα των υποτροπών σε παιδιά με NC. Το VSL#3 επίσης δεν ήταν αποτελεσματικό σε αυτή την ομάδα ασθενών [77]. Αρκετά προβιοτικά σκευάσματα όμως,

συμπεριλαμβανομένων των *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus johnsonii* LA1 ή VSL#3 φαίνεται να είναι αναποτελεσματικά στη μείωση της μετεγχειρητικής υποτροπής της NC. Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι χρειάζονται τουλάχιστον 120 καλά σχεδιασμένες μελέτες για να αξιολογηθεί με σαφήνεια ο αντίκτυπος της θεραπείας με προβιοτικά στην πορεία της NC.

Πρεβιοτικά σε φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου

Τα πρεβιοτικά είναι μη εύπεπτα συστατικά των τροφίμων, που προάγουν την ανάπτυξη των προβιοτικών, με μεγάλη ποικιλία χημικών δομών που χορηγούνται για τοπικά ή συστηματικά οφέλη για την υγεία. Υπάρχουν σε τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες. Τα πρεβιοτικά μπορεί να αλλάξουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου, να βελτιώσουν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και να διεγείρουν μικρόβια της πεπτικής οδού να παράγουν ωφέλιμους μεταβολίτες για τον ξενιστή. Όπως και στην περίπτωση των προβιοτικών, έτσι και για τα πρεβιοτικά είναι πολύ δύσκολο να διεξαχθούν κλινικές δοκιμές που επιτρέπουν ασφαλή συμπεράσματα για τη χρήση τους στις ΙΦΝΕ, αλλά και σε άλλες ασθένειες. Μέχρι στιγμής υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση των πρεβιοτικών μπορεί να είναι χρήσιμη ιδιαίτερα σε ασθενείς με ήπια κλινικά συμπτώματα της νόσου ή για τη διατήρηση της ύφεσης. Τα περισσότερα πρεβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε μελέτες ασθενών με ΙΦΝΕ είναι κατηγορίες ολιγοσακχαριτών και ινουλίνης. Σε μελέτες σε ζώα (ποντίκια και αρουραίους), φάνηκε ότι η χορήγηση φρουκτανών και ρεσβερατρόλης αύξησε τους πληθυσμούς των *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* στο κόλον. Μελέτες *in vitro* που χρησιμοποίησαν σφαιρίδια βραδείας απορρόφησης που περιείχαν άμυλο, προκάλεσαν ευεργετικές αλλαγές στο προφίλ των βακτηρίων του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, μέσω της παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων βουτυρικού, διατηρώντας το pH του παχέος εντέρου χαμηλό και αναστέλλοντας την ανάπτυξη δυνητικά παθογόνων βακτηρίων. Μελέτες σε ανθρώπους με IBD έδειξαν ότι η χρήση σκόνης ψύλλιου (*psyllium husk*) ανακούφισε τα γαστρεντερικά συμπτώματα σε ασθενείς με ΕΚ σε ύφεση. Τέλος στην Ιαπωνία έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία της ΕΚ με κριθάρι με φύτρες (GBF- Germinated Barley Food), προϊόν που είναι πλούσιο σε φυτικές ίνες και γλουταμίνη και έχει φανεί ότι μπορεί να μειώσει τα κλινικά συμπτώματα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΕΚ. Είναι σημαντικό επίσης ότι φαίνεται να είναι αρκετά ασφαλές, καθώς στους ασθενείς της μελέτης που χορηγήθηκε δεν εμφάνισε παρενέργειες [78].

Συμβιωτικά στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου

Τα συμβιωτικά είναι προϊόντα που περιέχουν τόσο προβιοτικά όσο και πρεβιοτικά. Στο συμβιωτικό συμπλήρωμα τα συστατικά δρουν συνδυαστικά, επομένως πρέπει η πρεβιοτική ένωση να ευνοεί επιλεκτικά τον προβιοτικό οργανισμό που περιέχεται. Τα συμβιωτικά αναπτύχθηκαν για να ξεπεραστούν οι πιθανές δυσκολίες των προβιοτικών στην επιβίωση, ειδικά

κατά τη διέλευση από το ανώτερο πεπτικό σύστημα. Η χρήση ενός συμβιωτικού επομένως συμβάλλει στο να φτάσει ένα προβιοτικό στο κόλον και να προωθήσει την ανάπτυξη προβιοτικών στελεχών. Ωστόσο στη βιβλιογραφία επί του παρόντος υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για την ευεργετική επίδραση των συμβιωτικών στην πορεία της ΙΦΝΕ [78].

19. Συζήτηση

Μετά από δεκαετίες ερευνών φαίνεται να υπάρχει πλέον συμφωνία για τον σημαντικό ρόλο του μικροβιώματος στην υγεία και σε διάφορες νόσους, όπως στις ΙΦΝΕ. Στη παρούσα ανασκόπηση έγινε εμφανές ότι ο εντερικός μικροβιόκοσμος μπορεί να επηρεάσει σχεδόν όλες τις πτυχές του ξενιστή, από τις πεπτικές λειτουργίες μέχρι τις νευρολογικές και ενδοκρινικές λειτουργίες, ενώ η εντερική δυσβίωση σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα ασθενειών. Η εκπληκτική ικανότητα του μικροβιώματος να προσαρμόζεται στον ευμετάβλητο τρόπο ζωής μας (όπως η διατροφή, το σωματικό βάρος, η φυσική κατάσταση, το άγχος, η ποιότητα ύπνου, τα φάρμακα που καταναλώνουμε) έρχεται για να μας υπενθυμίσει πως οι συνέπειες των συμπεριφορών μας επηρεάζουν όχι μόνο το περιβάλλον και τους γύρω μας, αλλά τον ίδιο μας τον αυτό και οργανισμό. Είναι σημαντικό λοιπόν να προσδιοριστεί με σαφήνεια με ποιους τρόπους και βιοχημικά μονοπάτια συμμετέχει το εντερικό μικροβίωμα στην υγεία αλλά και στις ασθένειες. Ενώ η προηγμένη τεχνολογία έχει βοηθήσει προς αυτή τη κατεύθυνση, τα ερευνητικά πρωτόκολλα επικεντρώνονται κυρίως στους βακτηριακούς πληθυσμούς. Ο ρόλος των μυκήτων, των ιών και άλλων μικροβίων στο εντερικό μικροβίωμα και επομένως και στην υγεία και τις ασθένειες παραμένει σε μεγάλο βαθμό ασαφής.

Η πλειονότητα των μικροβίων του πεπτικού σωλήνα είναι στο παχύ έντερο. Ωστόσο υπάρχουν πολλές περιπτώσεις όπως στις ΙΦΝΕ που η φλεγμονώδης κατάσταση εντοπίζεται σε διάφορα σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα. Υπάρχουν λοιπόν πολλοί μικροοργανισμοί που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς για να προσδιοριστεί αν ο ρόλος τους είναι παθολογικός ή προστατευτικός. Ο λόγος είναι ότι είναι δύσκολο να υπάρξει πρόσβαση σε αυτά τα σημεία του σώματος πόσο δε μάλλον σε υγιή άτομα που δεν χρειάζεται να επισκεφτούν τον γαστρεντερολόγο. Έτσι η μελέτη του ισορροπημένου εντερικού μικροβιώματος πρέπει να είναι μία από τις προτεραιότητες στις έρευνες για μελλοντικές θεραπείες ασθενειών αλλά και πρόληψης της εμφάνισής τους.

Σε αυτή την ανασκόπηση έγινε μία διερεύνηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με το μικροβίωμα και παράγοντες που το επηρεάζουν, και πως το μικροβίωμα πυροδοτεί ή επηρεάζεται από την ύπαρξη κάποιας φλεγμονώδους νόσου στο γαστρεντερικό σωλήνα. Όπως τονίστηκε φαίνεται πως υπάρχει μία συνεχής αλληλεπίδραση ξενιστή και μικροβιώματος και η κατανόηση αυτής της αλληλεπίδρασης μπορεί να βοηθήσει στην εύρεση θεραπευτικών μονοπατιών για τις ΙΦΝΕ. Φαίνεται πως η σχέση μεταξύ μικροβιώματος και ΙΦΝΕ πιθανώς είναι μια πολύπλοκη και

δυναμική σχέση παρά μία σχέση αιτίου αποτελέσματος. Ωστόσο υπάρχουν πολλά ακόμα προβλήματα και κενά στην βιβλιογραφία για τον ρόλο του μικροβιώματος στις ΙΦΝΕ. Για παράδειγμα, πολλές ακόμα από τις έρευνες γίνονται σε ζωικά πρότυπα και όχι σε ανθρώπινους πληθυσμούς, έχοντας ως μειονέκτημα τη δεδομένη διαφορετικότητα των ειδών. Επίσης τα ζωικά πρότυπα βρίσκονται όλα σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον με συγκεκριμένη δίαιτα αλλά και στρεσογόνους παράγοντες σε αντίθεση με τους ανθρώπους που βρίσκονται σε αρκετά μεταβλητό περιβάλλον και διατροφή. Από την άλλη, στις περισσότερες αναλύσεις που γίνονται μελετώνται δείγματα κοπράνων, αλλά η σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου διαφέρει σημαντικά μεταξύ δειγμάτων κοπράνων και του εντερικού βλεννογόνου. Επίσης οι περισσότερες μελέτες ασχολούνται με τη σύνθεση του μικροβιώματος και των πληθυσμών που φιλοξενεί και όχι τόσο με τη λειτουργία αυτών των πληθυσμών. Τέλος ένα σημαντικό πρόβλημα της μελέτης των ΙΦΝΕ είναι πως το μικροβίωμα ενός ασθενή με ΙΦΝΕ αλλάζει και συγχέεται με τις θεραπευτικές παρεμβάσεις αλλά και τις επιπτώσεις της φλεγμονής.

Συμπερασματικά οι μελέτες συσχέτισης και οι πρώιμες θεραπευτικές δοκιμές σε ανθρώπους και ζώα, υποδεικνύουν έναν σημαντικό ρόλο του εντερικού οικοσυστήματος και των μεταβολιτών του στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Ίσως η επίτευξη της πλήρους χαρτογράφησης του εντερικού μικροβιώματος να είναι όσο δύσκολη είναι η χαρτογράφηση των ωκεανών του πλανήτη μας. Μπορεί λοιπόν να απαιτούνται επενδύσεις για την βελτιστοποίηση των ερευνών σε ανθρώπους με ΙΦΝΕ αλλά είναι ο μόνος τρόπος έτσι ώστε όλη αυτή η γνώση που συσσωρεύεται από τις μελέτες, να καταλήξει σε ασφαλή συμπεράσματα και βιώσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Δεδομένης όμως της αυξανόμενης επίπτωσης των ΙΦΝΕ παγκοσμίως και της συσχέτισής της με περιβαλλοντικούς παράγοντες, η έρευνα για τον εντερικό μικροβιόκοσμο θα γίνει σημαντική αλλά και αναγκαία.

20. Βιβλιογραφία:

1. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009. PMID: 20664075.
2. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510. PMID: 28512250; PMCID: PMC5433529.
3. Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
4. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Feb;76(3):473-493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30317530; PMCID: PMC11105460.
5. Martinez-Guryn K, Leone V, Chang EB. Regional Diversity of the Gastrointestinal Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2019 Sep 11;26(3):314-324. doi: 10.1016/j.chom.2019.08.011. PMID: 31513770; PMCID: PMC6750279.
6. Hajjo, R.; Sabbah, D.A.; Al Bawab, A.Q. Unlocking the Potential of the Human Microbiome for Identifying Disease Diagnostic Biomarkers. *Diagnostics* 2022, 12, 1742. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071742>
7. Lozupone, C.; Knight, R. UniFrac: A new phylogenetic method for comparing microbial communities. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005, 71, 8228–8235.
8. Farup PG, Rudi K, Hestad K. Faecal short-chain fatty acids - a diagnostic biomarker for irritable bowel syndrome? *BMC Gastroenterol.* 2016 Apr 27;16(1):51. doi: 10.1186/s12876-016-0446-z. PMID: 27121286; PMCID: PMC4847229.
9. Velasquez, M.T.; Ramezani, A.; Manal, A.; Raj, D.S. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins* 2016, 8, 326. <https://doi.org/10.3390/toxins8110326>
10. Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, Bajaj JS. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes.* 2013 Sep-Oct;4(5):382-7. doi: 10.4161/gmic.25723. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23851335; PMCID: PMC3839982.
11. Thomas, S.; Izard, J.; Walsh, E.; Batich, K.; Chongsathidkiet, P.; Clarke, G.; Sela, DA; Muller, AJ; Mullin, JM; Albert, K. Το μικροβίωμα του ξενιστή ρυθμίζει και διατηρεί την ανθρώπινη υγεία: Ένα εκκινητήριο μόριο και προοπτική για μη μικροβιολόγους. *Cancer Res.* 2017, 77, 1783–1812.
12. Zhang K, Zhang Q, Qiu H, Ma Y, Hou N, Zhang J, Kan C, Han F, Sun X, Shi J. The complex link between the gut microbiome and obesity-associated metabolic disorders: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Heliyon.* 2024 Sep 7;10(17):e37609. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37609. PMID: 39290267; PMCID: PMC11407058.
13. 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. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787. PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.

14. Pires, L.; Gonzalez-Paramás, A.M.; Heleno, S.A.; Calhelha, R.C. Gut Microbiota as an Endocrine Organ: Unveiling Its Role in Human Physiology and Health. *Appl. Sci.* 2024, 14, 9383. <https://doi.org/10.3390/app14209383>
15. Layunta, E.; Mesonero, J.E.; Latorre, E. Guardians at the Gate: Immune System in Gastrointestinal Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 5933. <https://doi.org/10.3390/ijms25115933>
16. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, Harmsen HJM, Faber KN, Hermoso MA. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019 Mar 11;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: *Front Immunol.* 2019 Jun 28;10:1486. doi: 10.3389/fimmu.2019.01486. PMID: 30915065; PMCID: PMC6421268.
17. Liu C, Cheung WH, Li J, Chow SK, Yu J, Wong SH, Ip M, Sung JJY, Wong RMY. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Dec;12(6):1393-1407. doi: 10.1002/jcsm.12784. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34523250; PMCID: PMC8718038.
18. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 Apr-Jun;28(2):203-209. PMID: 25830558; PMCID: PMC4367209.
19. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci.* 2018 Feb 1;194:111-119. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.027. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29277311.
20. Macfarlane S, Dillon JF. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *J Appl Microbiol.* 2007 May;102(5):1187-96. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03287.x. PMID: 17448154.
21. Golubeva AV, Crampton S, Desbonnet L, Edge D, O'Sullivan O, Lomasney KW, Zhdanov AV, Crispie F, Moloney RD, Borre YE, Cotter PD, Hyland NP, O'Halloran KD, Dinan TG, O'Keefe GW, Cryan JF. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Oct;60:58-74. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.002. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26135201.
22. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P, Collins SM. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Sep;25(9):733-e575. doi: 10.1111/nmo.12153. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23773726; PMCID: PMC3912902.
23. Wang, B. et al. The human microbiota in health and disease. *Engineering* 3, 71–82 (2017).
24. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.

25. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019 Aug 16;7:e7502. doi: 10.7717/peerj.7502. PMID: 31440436; PMCID: PMC6699480.
26. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566857; PMCID: PMC2900693.
27. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, Sears MR, Becker AB, Scott JA, Kozylskyj AL; CHILD Study Investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013 Mar 19;185(5):385-94. doi: 10.1503/cmaj.121189. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23401405; PMCID: PMC3602254.
28. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015 Jan;135(1):e92-8. doi: 10.1542/peds.2014-0596. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452656.
29. Goy SD, Olling A, Neumann D, Pich A, Gerhard R. Human neutrophils are activated by a peptide fragment of *Clostridium difficile* toxin B presumably via formyl peptide receptor. *Cell Microbiol*. 2015 Jun;17(6):893-909. doi: 10.1111/cmi.12410. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25529763.
30. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, Gil A, Vieites JM, Norin E, Young D, Scott JA, Doré J, Edwards CA, The Infabio Team. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology (Reading)*. 2011 May;157(Pt 5):1385-1392. doi: 10.1099/mic.0.042143-0. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21330436.
31. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014 Dec 24;7(1):17-44. doi: 10.3390/nu7010017. PMID: 25545101; PMCID: PMC4303825.
32. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016 May 25;16:90. doi: 10.1186/s12866-016-0708-5. PMID: 27220822; PMCID: PMC4879732.
33. Groer, M.W., Luciano, A.A., Dishaw, L.J. et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome* 2, 38 (2014). <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-38>
34. Ouwehand, A., Isolauri, E. & Salminen, S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr* 41 (Suppl 1), i32–i37 (2002). <https://doi.org/10.1007/s00394-002-1105-4>
35. Sherman, M., Zaghoulani, H. & Niklas, V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut–brain axis. *Pediatr Res* 77, 127–135 (2015). <https://doi.org/10.1038/pr.2014.161>

36. Bezirtzoglou E, Tsitsis A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011 Dec;17(6):478-82. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21497661.
37. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares MD, Scott P, Bergerat A, Louis P, McIntosh F, Johnstone AM, Lobley GE, Parkhill J, Flint HJ. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2011 Feb;5(2):220-30. doi: 10.1038/ismej.2010.118. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20686513; PMCID: PMC3105703.
38. David, L., Maurice, C., Carmody, R. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505, 559–563 (2014). <https://doi.org/10.1038/nature12820>
39. Pedroza Matute S, Iyavoo S. Exploring the gut microbiota: lifestyle choices, disease associations, and personal genomics. *Front Nutr*. 2023 Oct 5;10:1225120. doi: 10.3389/fnut.2023.1225120. PMID: 37867494; PMCID: PMC10585655.
40. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006 Jun 2;312(5778):1355-9. doi: 10.1126/science.1124234. PMID: 16741115; PMCID: PMC3027896.
41. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011 Oct 7;334(6052):105-8. doi: 10.1126/science.1208344. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21885731; PMCID: PMC3368382.
42. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul;94(1):58-65. doi: 10.3945/ajcn.110.010132. Epub 2011 May 4. PMID: 21543530; PMCID: PMC3127503.
43. Bai J, Hu Y, Bruner DW. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr Obes*. 2019 Apr;14(4):e12480. doi: 10.1111/ijpo.12480. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30417607.
44. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, Berry D. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017 Jan;19(1):95-105. doi: 10.1111/1462-2920.13463. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27450202; PMCID: PMC5516186.
45. Ren Y, Wu J, Wang Y, Zhang L, Ren J, Zhang Z, Chen B, Zhang K, Zhu B, Liu W, Li S, Li X. Lifestyle patterns influence the composition of the gut microbiome in a healthy Chinese population. *Sci Rep*. 2023 Sep 2;13(1):14425. doi: 10.1038/s41598-023-41532-4. PMID: 37660184; PMCID: PMC10475076.
46. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, Pessoa-Lopes P, Mathew CG, Sanderson J, Hart AL, Kamm MA, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Lindsay JO, Whelan K. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant

dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jun;18(6):1092-100. doi: 10.1002/ibd.21864. Epub 2011 Aug 29. PMID: 22102318.

47. MCC, C., NL, L., CM, F. et al. Comparing the effects of acute alcohol consumption in germ-free and conventional mice: the role of the gut microbiota. *BMC Microbiol* 14, 240 (2014). <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0240-4>
48. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, Hayes P, O'Reilly M, Jeffery IB, Wood-Martin R, Kerins DM, Quigley E, Ross RP, O'Toole PW, Molloy MG, Falvey E, Shanahan F, Cotter PD. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014 Dec;63(12):1913-20. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306541. Epub 2014 Jun 9. PMID: 25021423.
49. Sen, P, Molinero-Perez, A, O'Riordan, KJ, McCafferty, CP, O'Halloran, KD, and Cryan, JF. Microbiota and sleep: awakening the gut feeling. *Trends Mol Med*. (2021) 27:935–45. doi: 10.1016/j.molmed.2021.07.004
50. Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Med Res*. 2017 Nov;48(8):727-734. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.004. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221800.
51. Martinez JE, Kahana DD, Ghuman S, Wilson HP, Wilson J, Kim SCJ, Lagishetty V, Jacobs JP, Sinha-Hikim AP, Friedman TC. Unhealthy Lifestyle and Gut Dysbiosis: A Better Understanding of the Effects of Poor Diet and Nicotine on the Intestinal Microbiome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 8;12:667066. doi: 10.3389/fendo.2021.667066. PMID: 34168615; PMCID: PMC8218903.
52. Hrnecir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms*. 2022 Mar 7;10(3):578. doi: 10.3390/microorganisms10030578. PMID: 35336153; PMCID: PMC8954387.
53. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208. PMID: 29467962; PMCID: PMC5805548.
54. Jabbour, H. N., Sales, K. J., Catalano, R. D., & Norman, J. E. (2009). Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *REPRODUCTION*, 138(6), 903-919. Retrieved Mar 26, 2025, from <https://doi.org/10.1530/REP-09-0247>
55. Wang J, Chen WD, Wang YD. The Relationship Between Gut Microbiota and Inflammatory Diseases: The Role of Macrophages. *Front Microbiol*. 2020 Jun 9;11:1065. doi: 10.3389/fmicb.2020.01065. PMID: 32582063; PMCID: PMC7296120.
56. Boicean A, Birlutiu V, Ichim C, Anderco P, Birsan S. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines*. 2023 Mar 27;11(4):1016. doi: 10.3390/biomedicines11041016. PMID: 37189634; PMCID: PMC10135988.
57. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 12;24(2):1526. doi: 10.3390/ijms24021526. PMID: 36675038; PMCID: PMC9863490.

58. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003. PMID: 31910984.
59. Ζαμπέλας Α. Κλινική διαιτολογία & διατροφή με στοιχεία παθολογίας. Broken Hill Publishers LTD, Cyprus, Inc. 2011, σελ. 635-637
60. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014 Jun 23;7:113-20. doi: 10.2147/JIR.S65979. PMID: 25075198; PMCID: PMC4106026.
61. Nie JY, Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(49):e9070. doi: 10.1097/MD.00000000000009070. PMID: 29245319; PMCID: PMC5728934.
62. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):56-66. doi: 10.1038/s41575-020-00360-x. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33033392; PMCID: PMC7542092.
63. Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής (ΕΛ.Ι.ΓΑΣΤ.). Η επίπτωση και ο επιπολασμός των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου παγκοσμίως στον 21ο αιώνα Μάρτιος 13, 2019
64. Agace WW, McCoy KD. Regionalized Development and Maintenance of the Intestinal Adaptive Immune Landscape. *Immunity*. 2017 Apr 18;46(4):532-548. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.004. PMID: 28423335.
65. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 2007 Mar;117(3):514-21. doi: 10.1172/JCI30587. PMID: 17332878; PMCID: PMC1804356.
66. Forbes, J.D., Chen, Cy., Knox, N.C. et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases—does a common dysbiosis exist?. *Microbiome* 6, 221 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0603-4>
67. Mirsepasi-Lauridsen HC, Vallance BA, Krogfelt KA, Petersen AM2019.Escherichia coli Pathobionts Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Microbiol Rev* 32:10.1128/cmr.00060-18.<https://doi.org/10.1128/cmr.00060-18>
68. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 19;17(20):7618. doi: 10.3390/ijerph17207618. PMID: 33086688; PMCID: PMC7589951.
69. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2018 Jan-Feb;31(1):14-23. doi: 10.20524/aog.2017.0208. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29333063; PMCID: PMC5759609.
70. Nguyen GC, Chong CA, Chong RY. National estimates of the burden of inflammatory bowel disease among racial and ethnic groups in the United States. *J Crohns Colitis*. 2014 Apr;8(4):288-95. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.001. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24074875.

71. 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 Apr;110(4):564-71. doi: 10.1038/ajg.2015.50. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25803400.
72. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 21;22(27):6296-317. doi: 10.3748/wjg.v22.i27.6296. PMID: 27468219; PMCID: PMC4945988.
73. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;14(10):573-584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28743984; PMCID: PMC5880536.
74. Meade S, Liu Chen Kiow J, Massaro C, Kaur G, Squirell E, Bressler B, Lunken G. Gut microbiome-associated predictors as biomarkers of response to advanced therapies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Gut Microbes*. 2023 Dec;15(2):2287073. doi: 10.1080/19490976.2023.2287073. Epub 2023 Dec 3. PMID: 38044504; PMCID: PMC10730146.
75. Akutko K, Stawarski A. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jun 2;10(11):2466. doi: 10.3390/jcm10112466. PMID: 34199428; PMCID: PMC8199601.
76. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):437-43. doi: 10.1038/ajg.2008.118. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19174792.
77. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, de Ridder L, Escher JC, Hojsak I, Kolaček S, Koletzko S, Levine A, Lionetti P, Martinelli M, Ruemmele F, Russell RK, Boneh RS, van Limbergen J, Veereman G, Staiano A. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Apr;66(4):687-708.
78. Rasmussen HE, Hamaker BR. Prebiotics and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):783-795. doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.004. Epub 2017 Oct 4. PMID: 29173521.
79. Zhu Z, Lei Y, Lin Z. Effects of Crohn's disease exclusion diet on remission: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231184056. Published 2023 Aug 30. doi:10.1177/17562848231184056