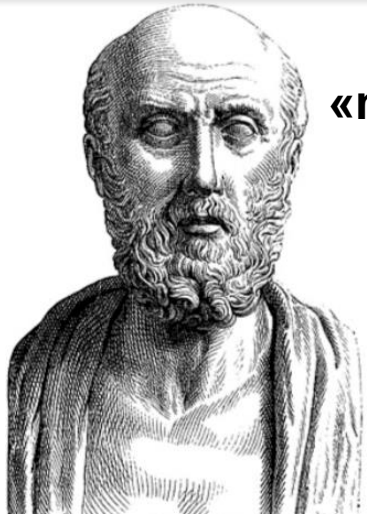


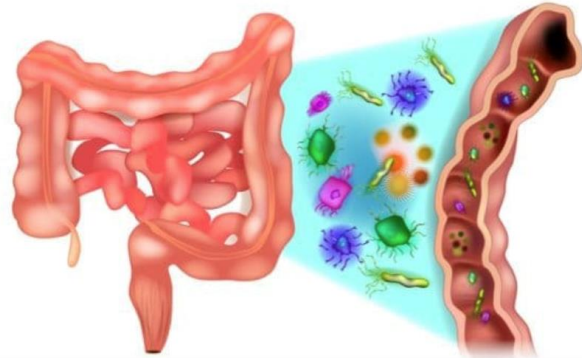
# Φυσιολογία Μικροβιώματος

Μυρτώ Α. Γιαννοπούλου  
Διευθύντρια Νεφρολόγος, MD, PhD

*Νεφρολογικό Τμήμα «Αντώνιος Μπίλλης», ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός - Πολυκλινική»*



«η κακή πέψη είναι η ρίζα όλων των δεινών»



Ιπποκράτης



Élie Metchnikoff

**1907:** αντικατάσταση των «σηπτικών» βακτηρίων του εντέρου από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ → βελτίωση υγείας

*The Nature of Man: Studies in Optimistic Philosophy (1903)*  
*The Prolongation of Life: Optimistic Studies (1907).*

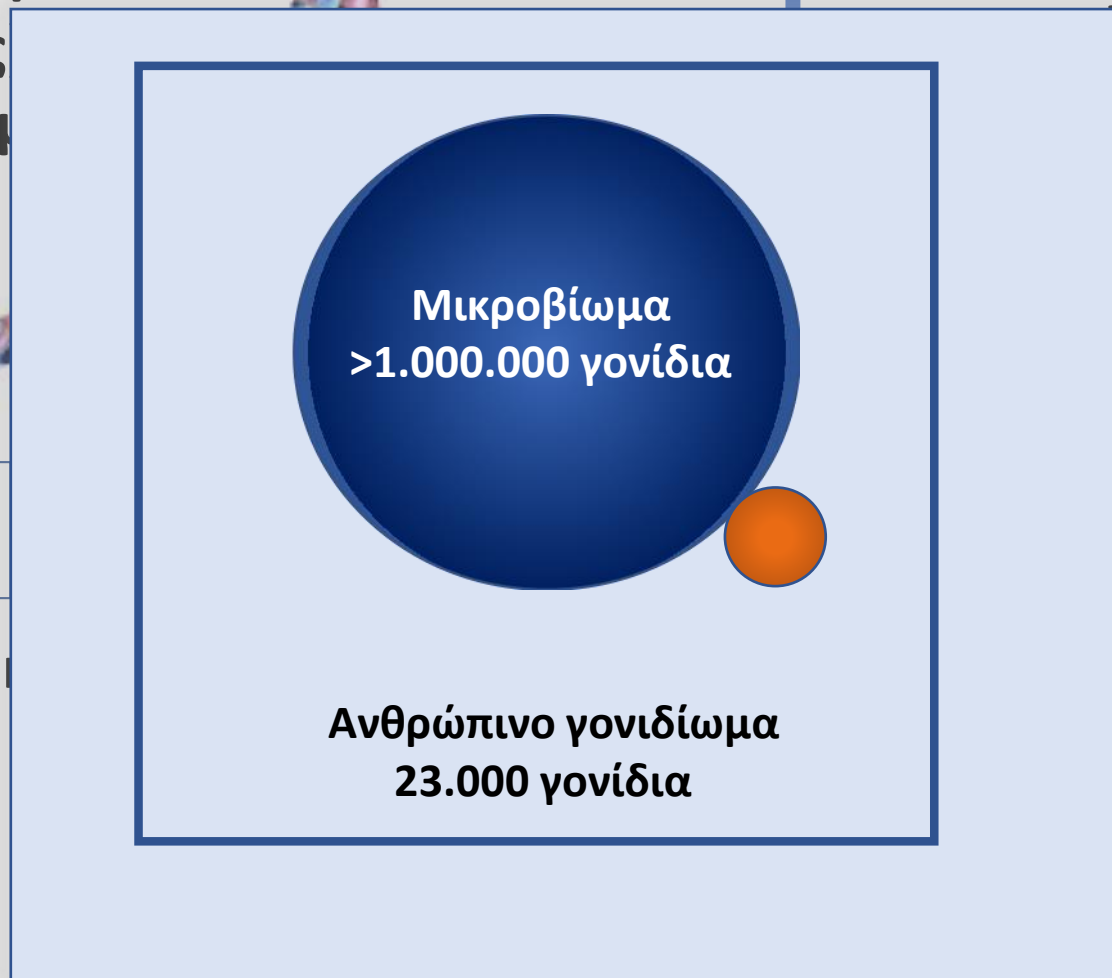
# Τι είναι το ανθρώπινο μικροβίωμα;

Σύνολο μικροοργανισμών  
(και του DNA τους)  
σε όλο τον οργανισμό



Το πιο πυκνά κατοικημένο  
οικοσύστημα στη γη

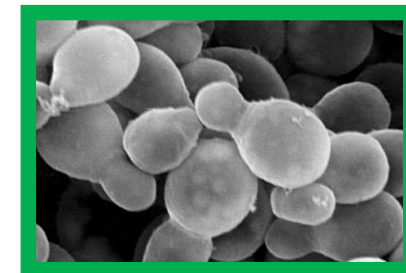
100 τρισεκατομμύρια  
10X του ανθρώπου  
1000 είδη



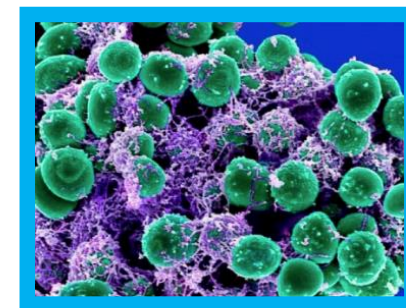
βακτήρια



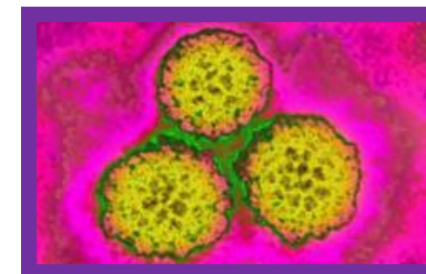
μυκητοκοί  
οργανισμοί  
(μυκητες)



ιχθυήρια  
(epidermidis)



ιοί  
(Human papilloma virus)



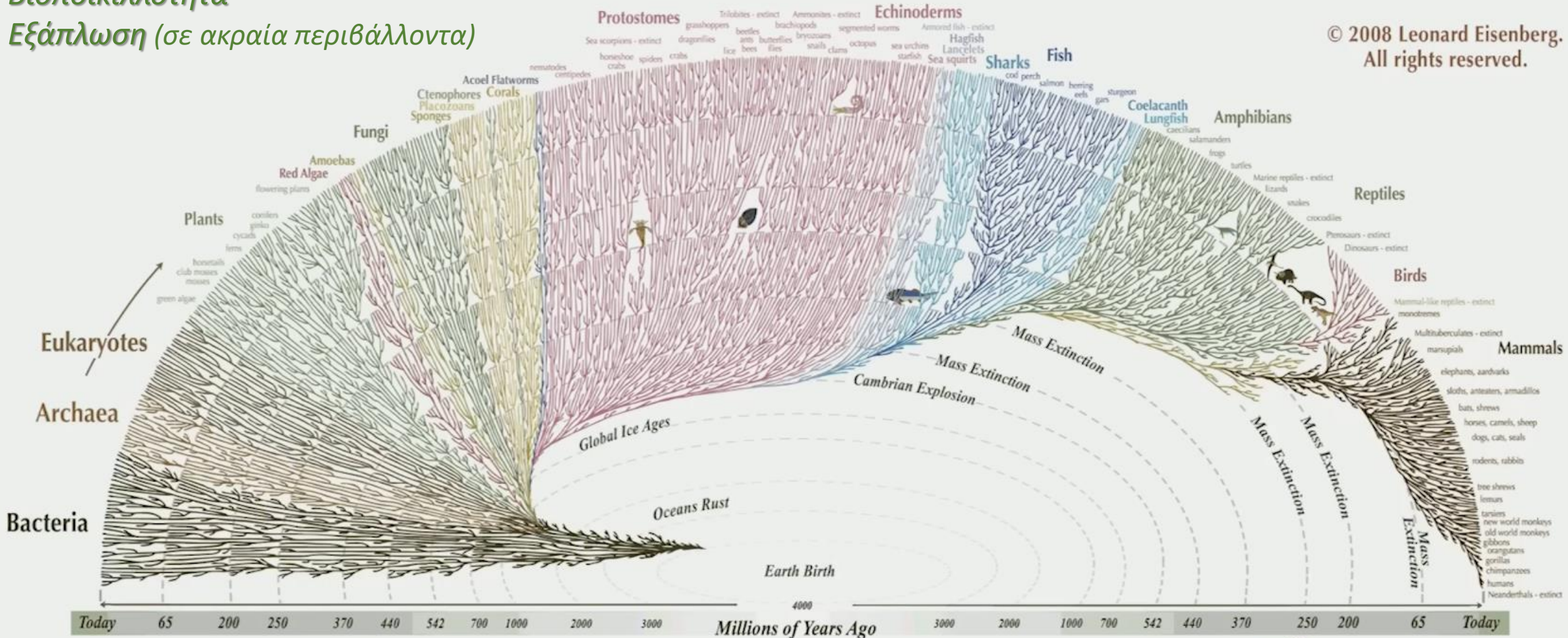
## **Ανθρώπινο μικροβίωμα...**

**«υπερ-οργανισμός» ή  
«το εκτεταμένο γονιδίωμα» ή  
«ξεχασμένο όργανο»**

**Μεγαλύτερου μεταβολισμού από το ήπαρ**

# Ας αρχίσουμε.... Από την αρχή

Επιβίωση  
Βιοποικιλότητα  
Εξάπλωση (σε ακραία περιβάλλοντα)



© 2008 Leonard Eisenberg. All rights reserved.

All the major and many of the minor living branches of life are shown on this diagram, but only a few of those that have gone extinct are shown. Example: Dinosaurs - extinct



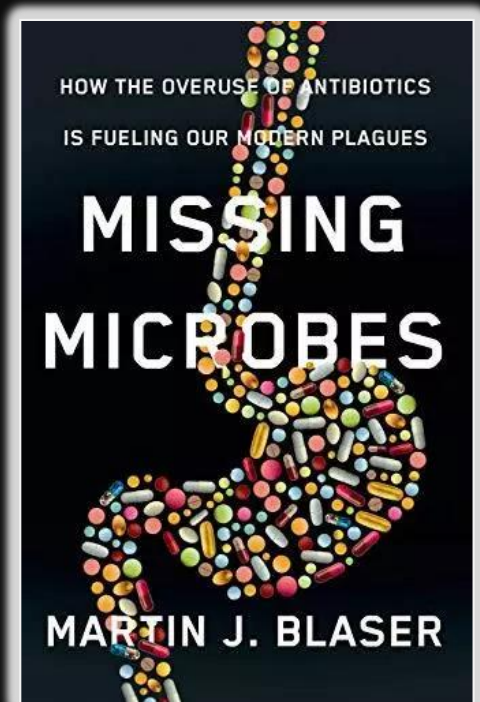
© 2008 Leonard Eisenberg. All rights reserved. [evogeneas.com](http://evogeneas.com)

# Τα μικρόβια προϋπάρχουν της εμφάνισης του ανθρώπου

Συνύπαρξη κατά την εξέλιξη → εξάρτηση για λειτουργίες για τις οποίες δεν έχουμε τα κατάλληλα γονίδια

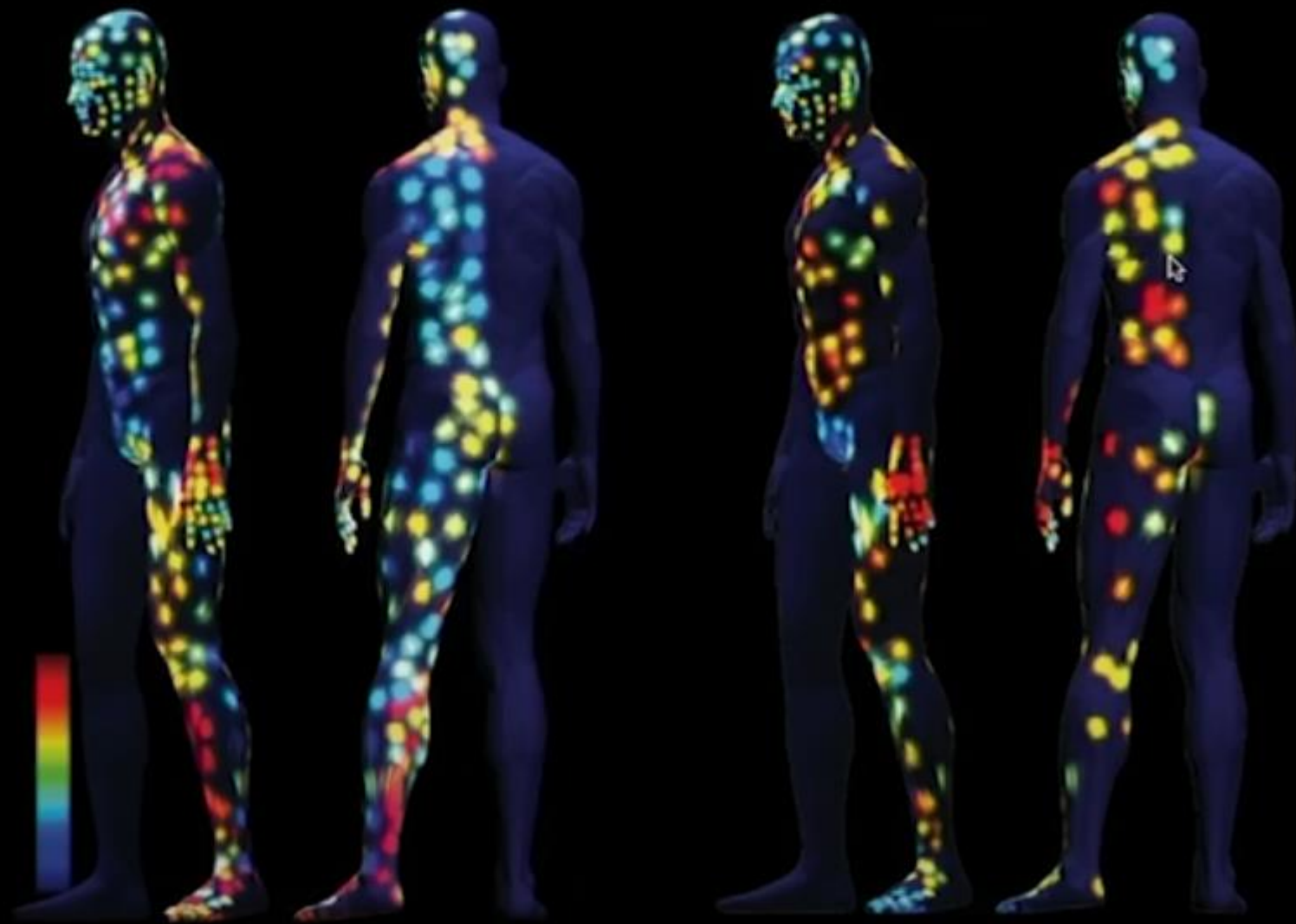
*Ένδεια βιτ Β*

*Ένδεια βιτ D*



Microbial

Biochemical



Diversity

Καθιέρωση προηγμένων τεχνολογιών → μεταγονιδιωματική ανάλυση → λεπτομερή χαρακτηρισμό της βιοποικιλότητας μικροχλωρίδας

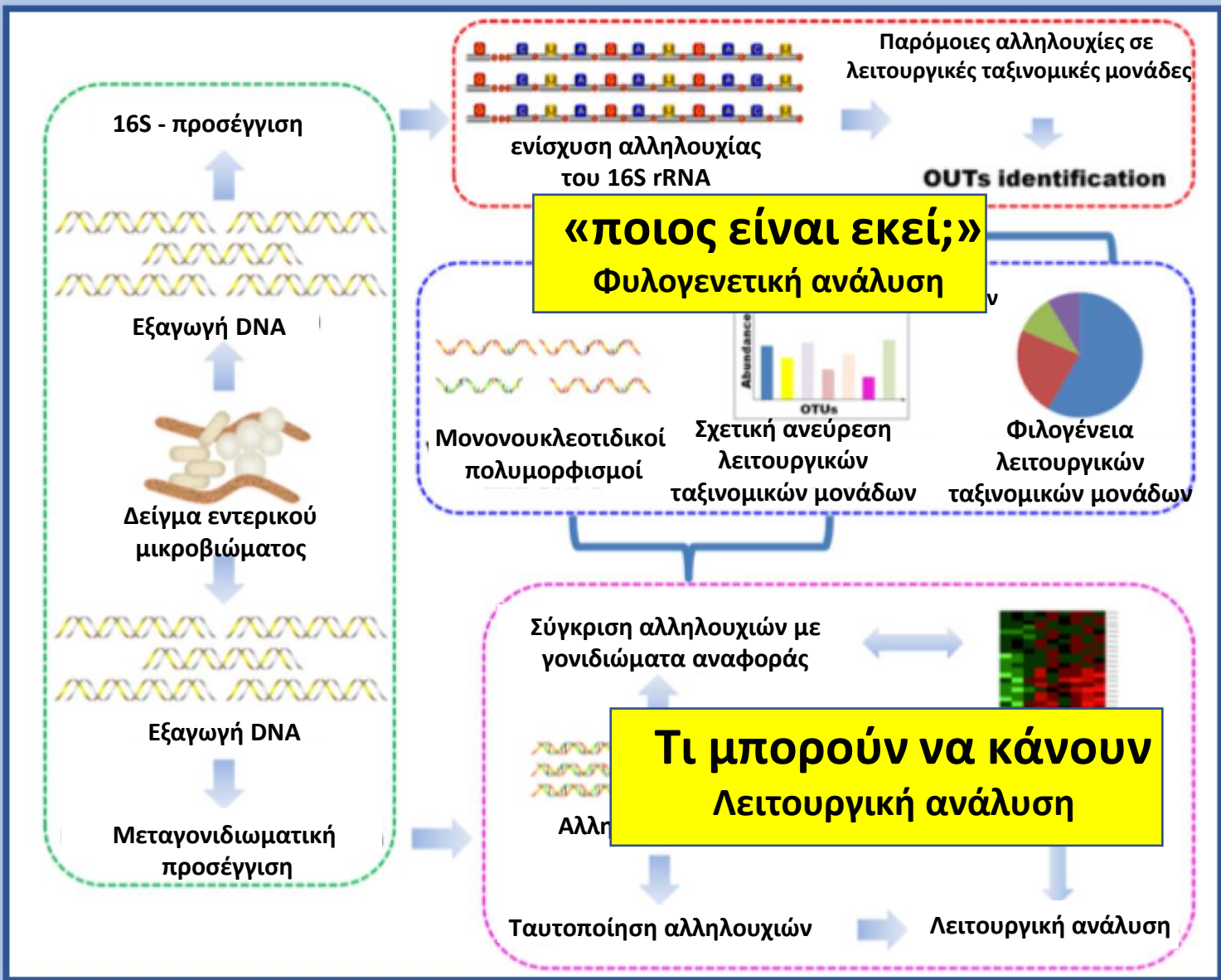
**Τρόποι με τους οποίους μπορεί να μελετηθεί το μικροβίωμα**

<b>Genomics</b>	Το <u>σύνολο του γενετικού υλικού</u> που απομονώνεται από ένα οικοσύστημα (κόπρανα, βλεννογόνος)
<b>Transcriptomics</b>	Το <u>σύνολο του mRNA</u> (ενεργά γονίδια) που απομονώνεται από ένα οικοσύστημα
<b>Proteomics</b>	Το <u>σύνολο των πρωτεϊνών</u> που απομονώνεται από ένα οικοσύστημα (κόπρανα, βλεννογόνος)
<b>Metabolomics</b>	Το <u>σύνολο των μικρομοριακών μεταβολιτών</u> που υπάρχουν σε οικοσύστημα

"η ποσοτική μέτρηση της πολυπαραμετρικής μεταβολικής απάντησης σε παθοφυσιολογική διέγερση ή σε γενετικές τροποποιήσεις"

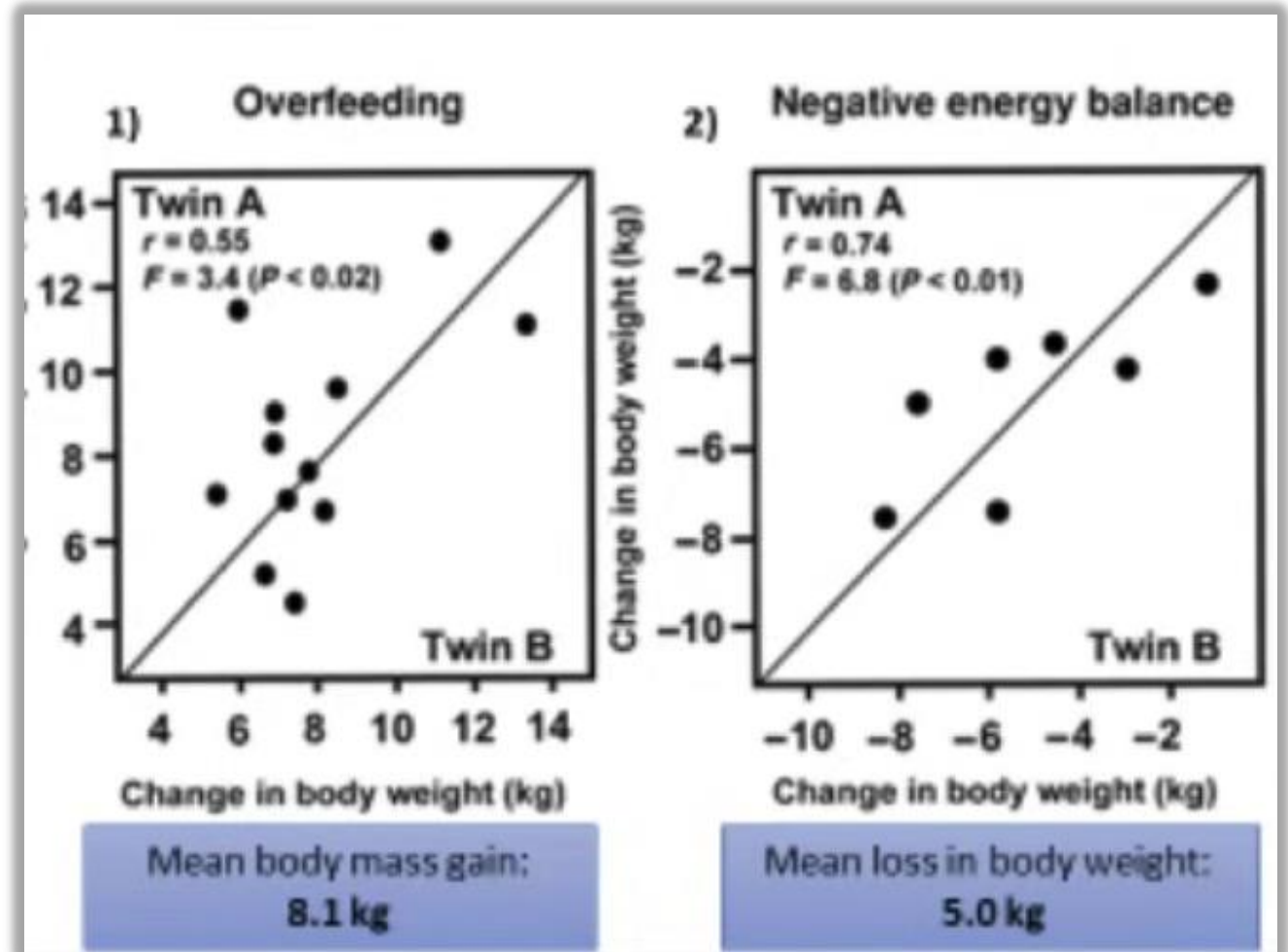
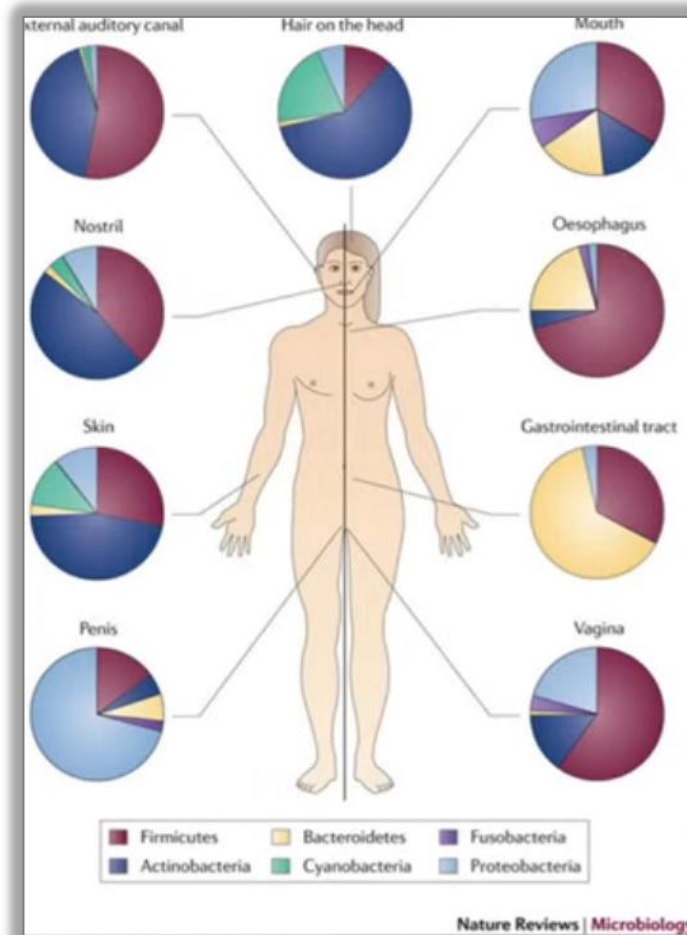
*Clin Chim Acta. 2013;422:59-69*

Μικροβιακή λειτουργία ----- στην αιτιότητα της νόσου



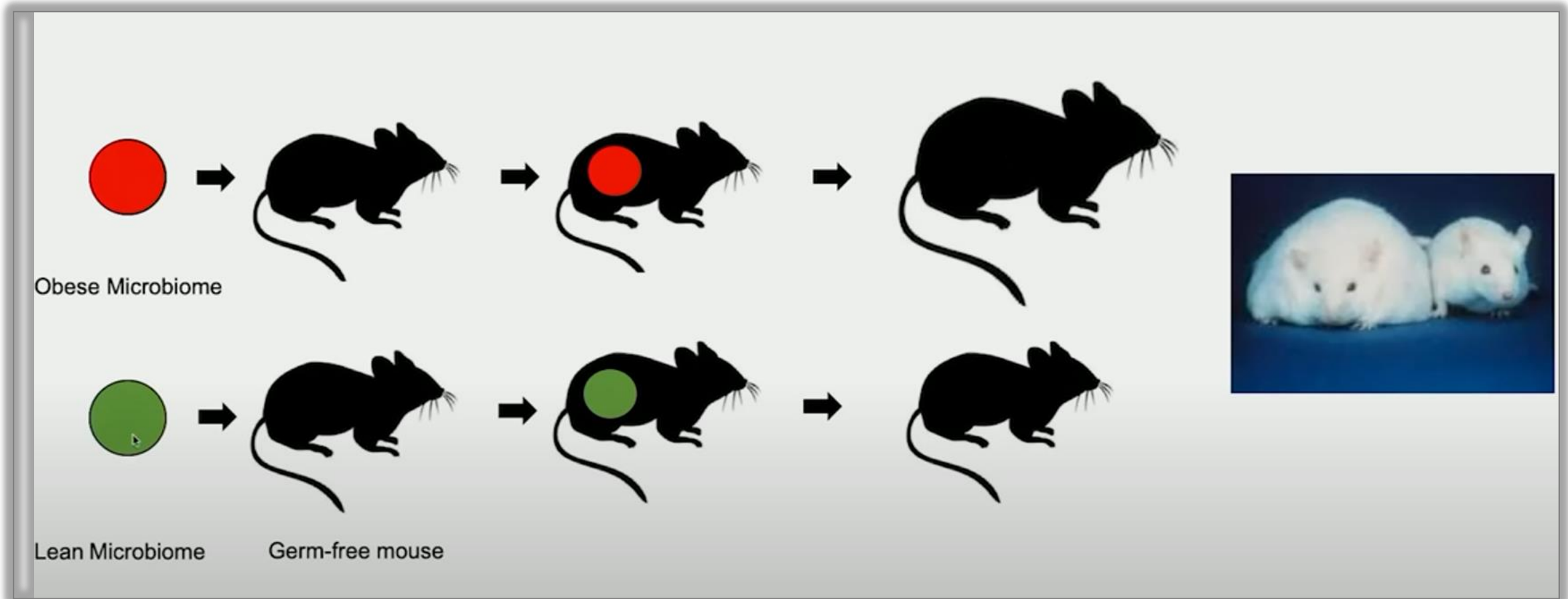
*J Transl Med (2019) 17:5*

# Κανένας άνθρωπος δεν έχει απολύτως το ίδιο μικροβίωμα



24 Twins overfed 840 cal/day for 100 days

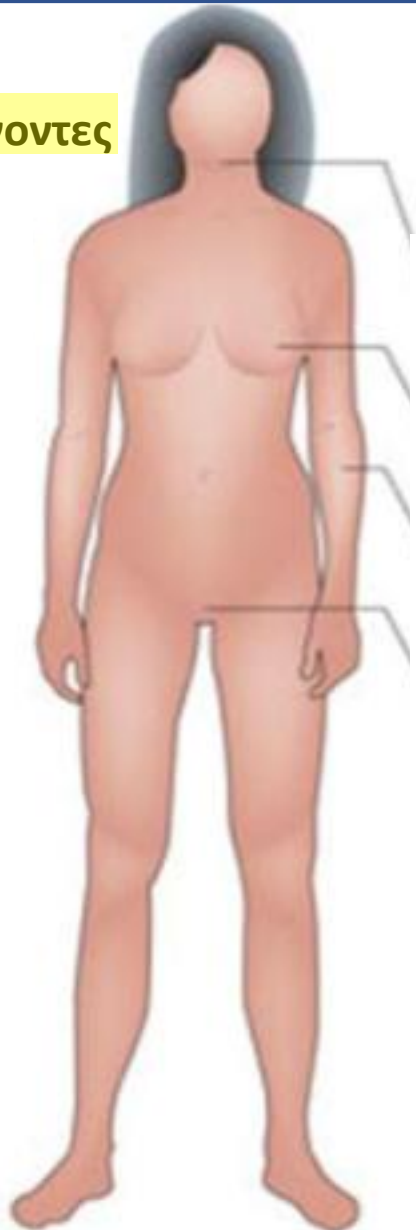
## Μικροβίωμα → τροποποιητικός «μοχλός» του φαινότυπου



# Πώς αποκτούμε το μικροβίωμα;

## Μητρικοί παράγοντες

1. Γενετικοί
2. Επιγενετικοί
  - Αντισηπτικά
  - Αντιβιοτικά
  - Δίαιτα



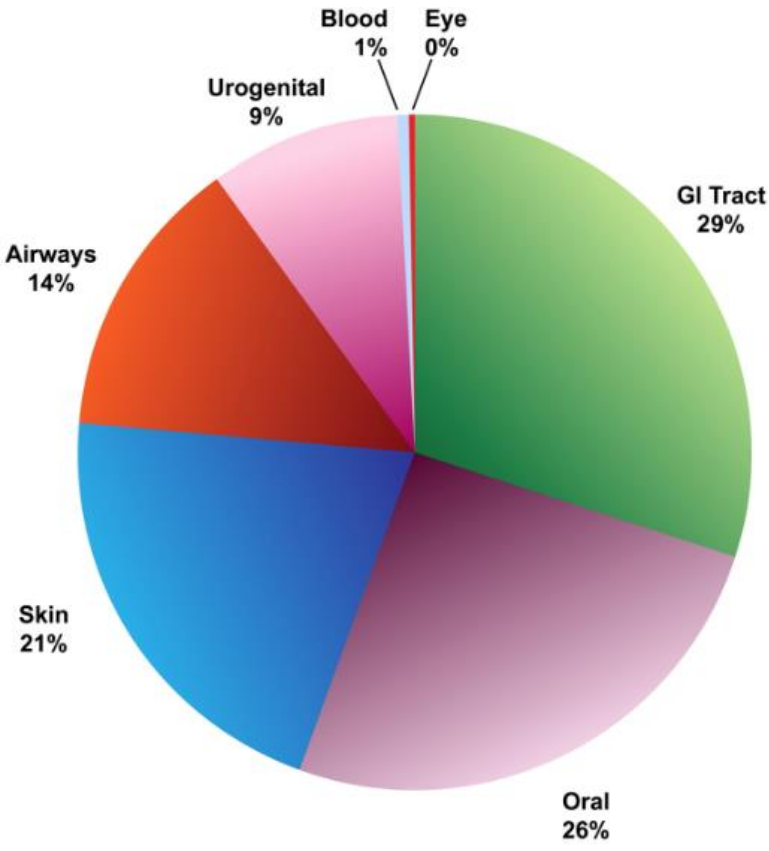
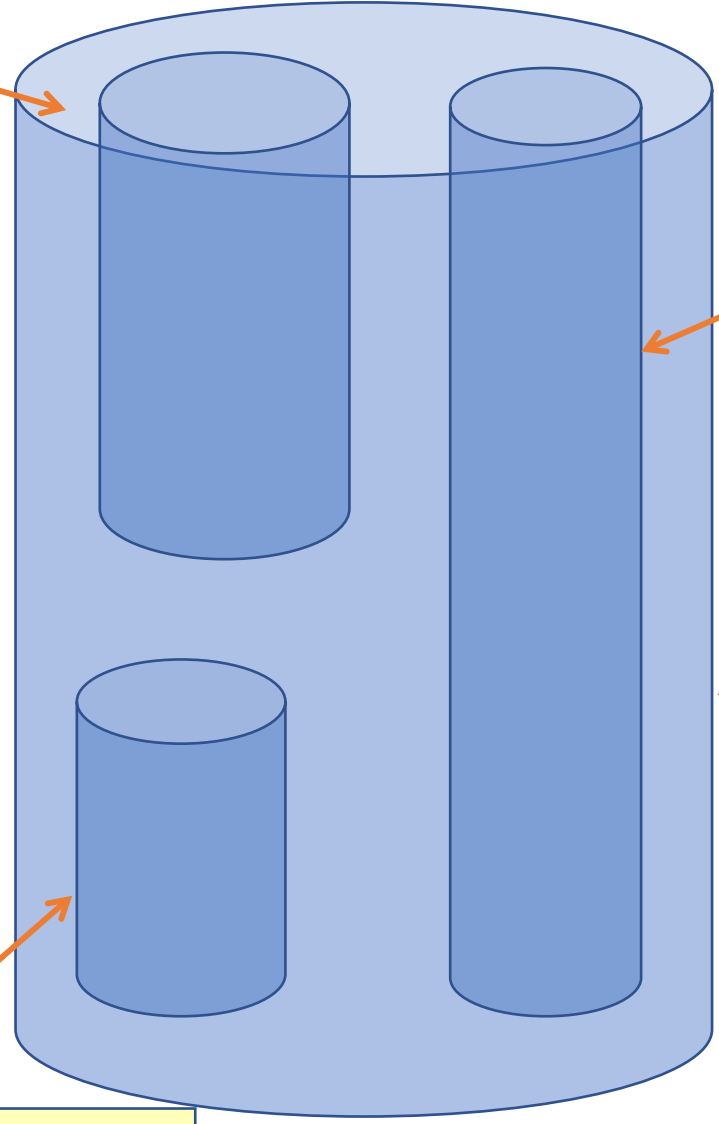
Άλλοι: συγγενείς, χώμα, νερό, φυτά, κατοικίδια, καινούργια φαγητά

# Αναπνευστικό σύστημα

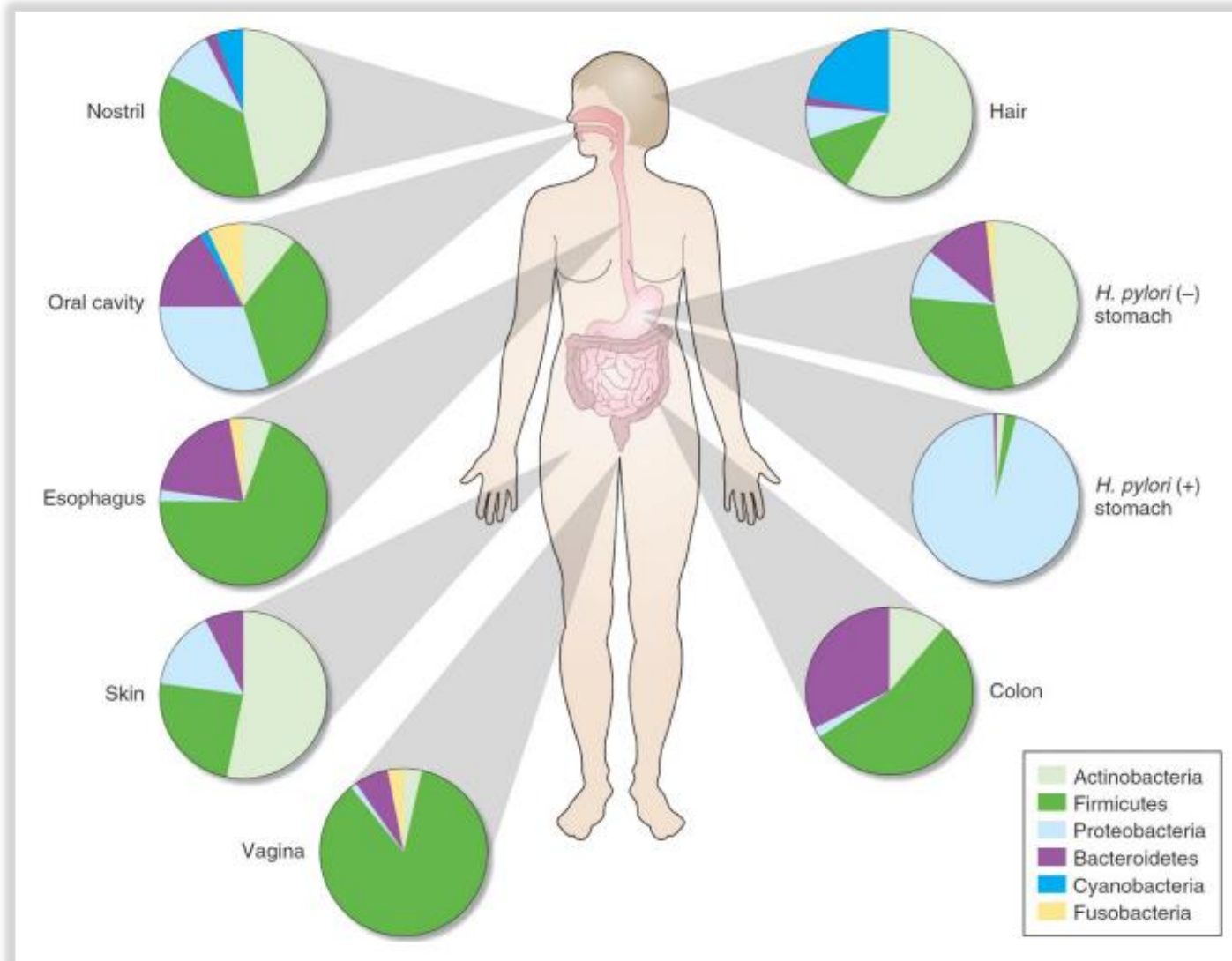
# Γαστρεντερικό σύστημα

# Δέρμα

# Ουρογεννητικό σύστημα



# Διαφορές στη σύσταση του μικροβιώματος ανά ανατομική θέση



Δυτικού τύπου διαίτα:  $10^{10}$  -  $10^{11}$  cfu/g

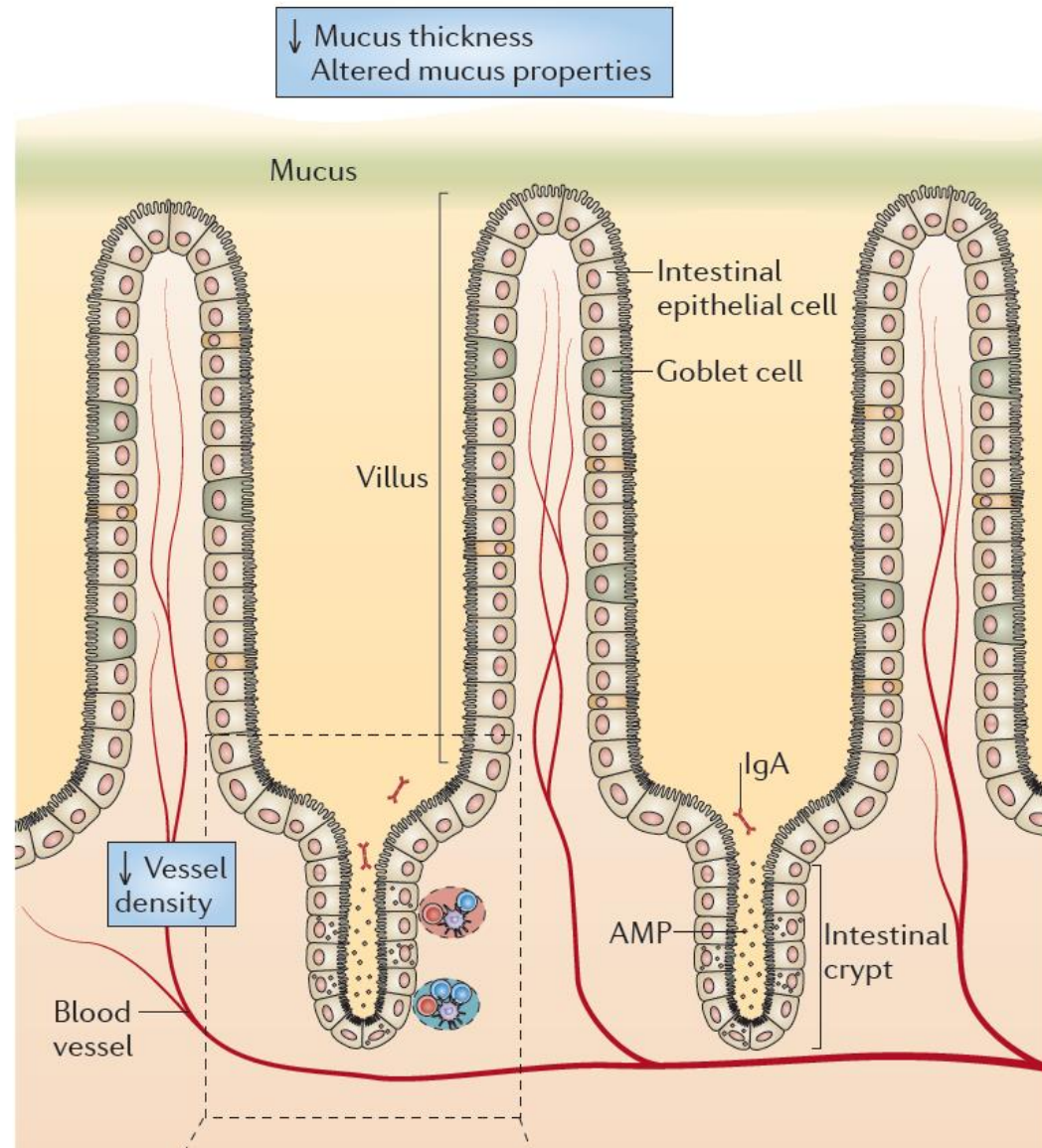
Παχύ έντερο: 250-750 gr βακτηρίων

Αναερόβιες συνθήκες στο παχύ έντερο →  
Υδρόλυση ιχνοστοιχείων με διαδικασία της ζύμωσης

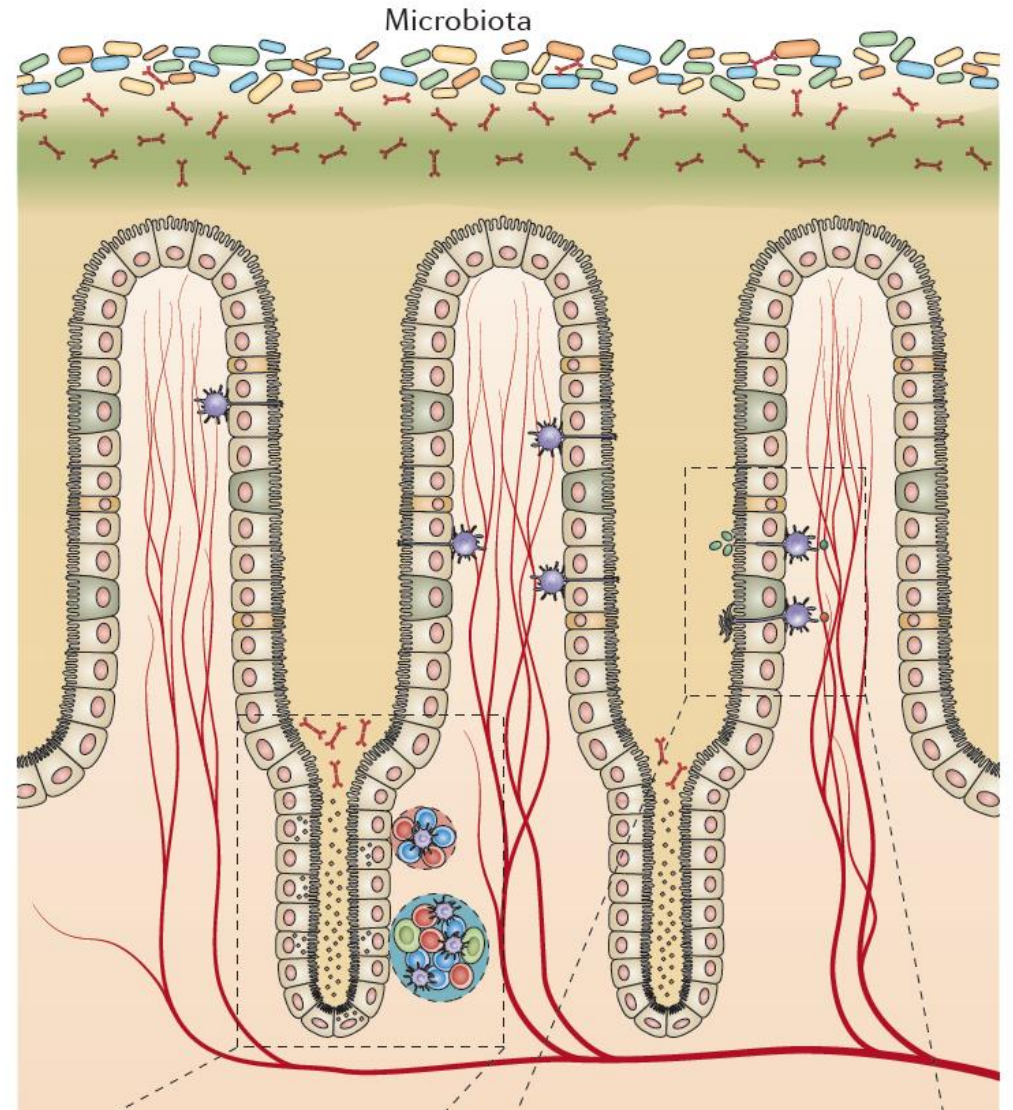
Υδατάνθρακες → λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου +  $H_2O$  +  $CO_2$   
Πρωτεΐνες και αμινοξέα → λιπαρά οξέα διακλαδισμένης αλύσου

# Το μικροβίωμα οδηγεί σε ωρίμανση του γαστρεντερικού σωλήνα

**a** Germ-free mice



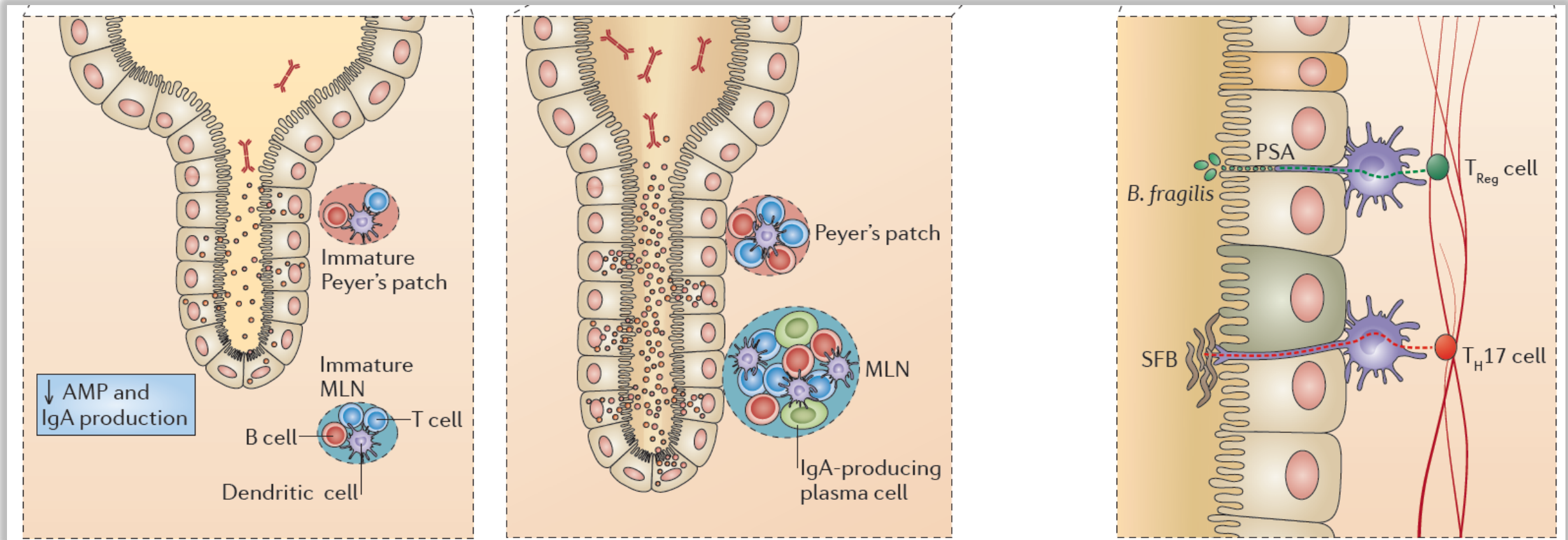
Conventionally raised mice



# Το μικροβίωμα οδηγεί σε ωρίμανση του γαστρεντερικού σωλήνα

a Germ-free mice

Conventionally raised mice

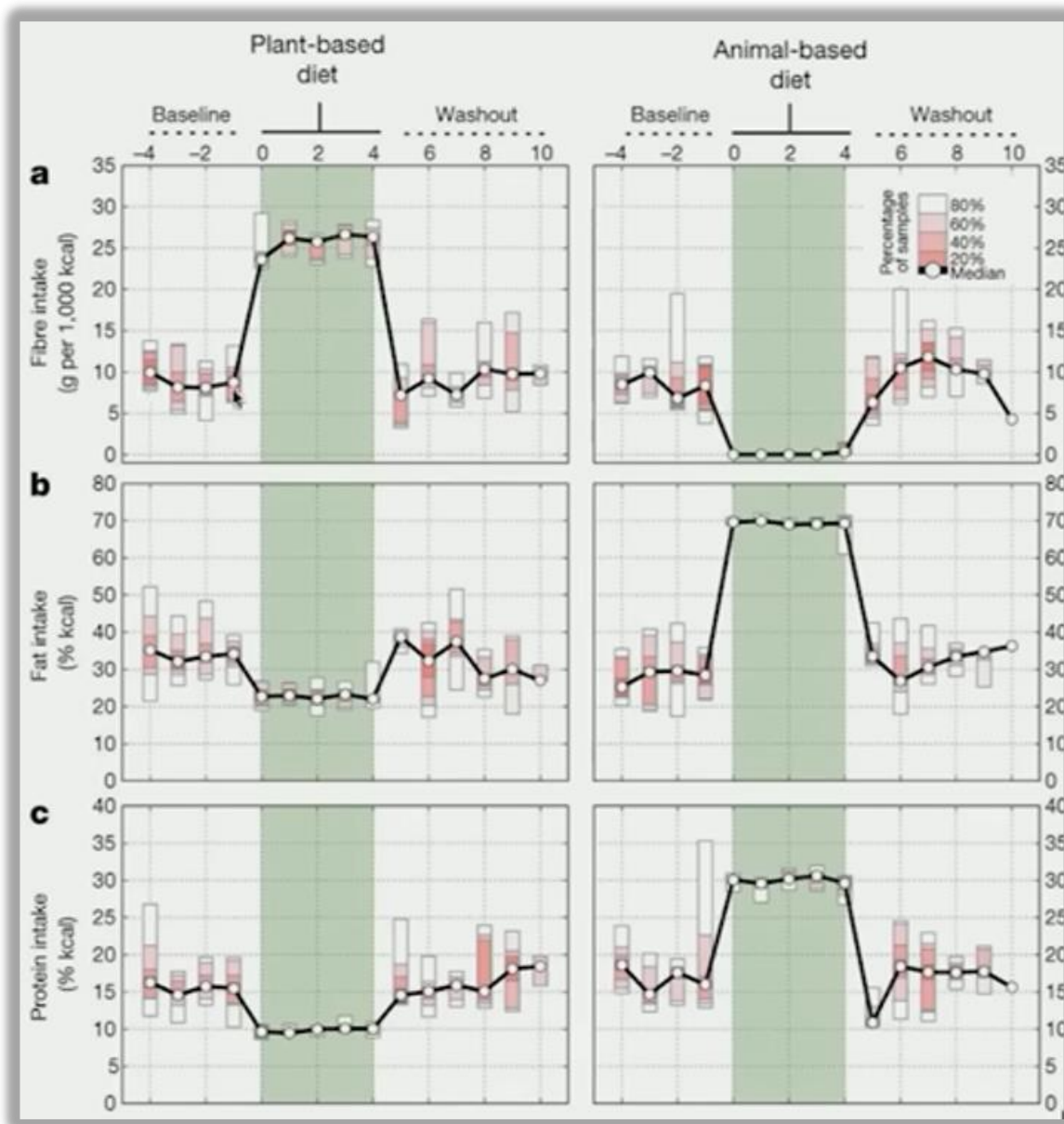


AMP: antimicrobial molecular peptides

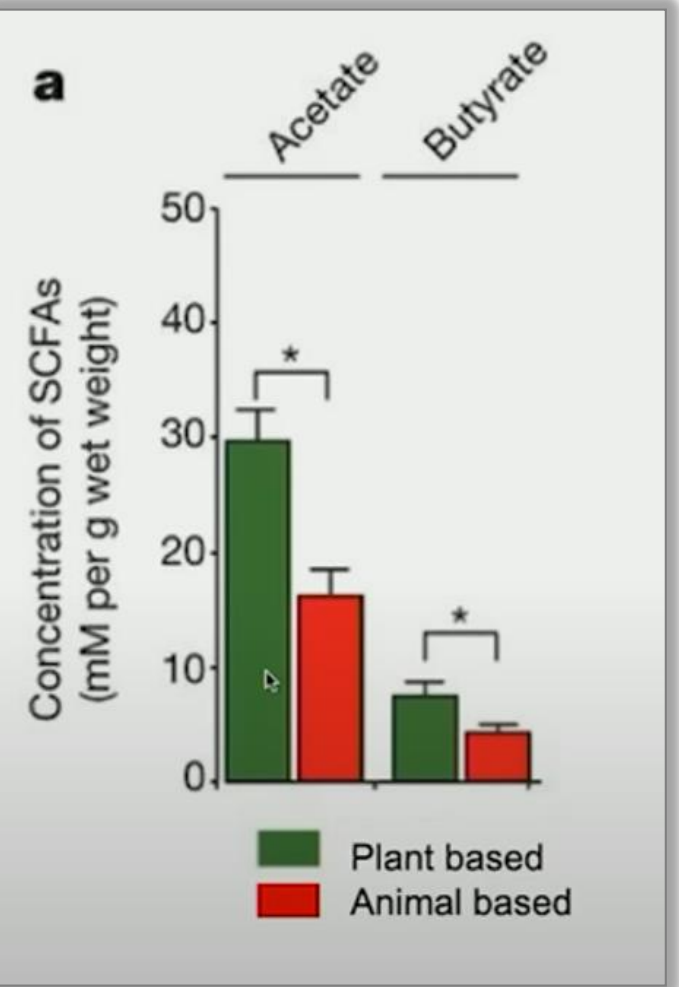
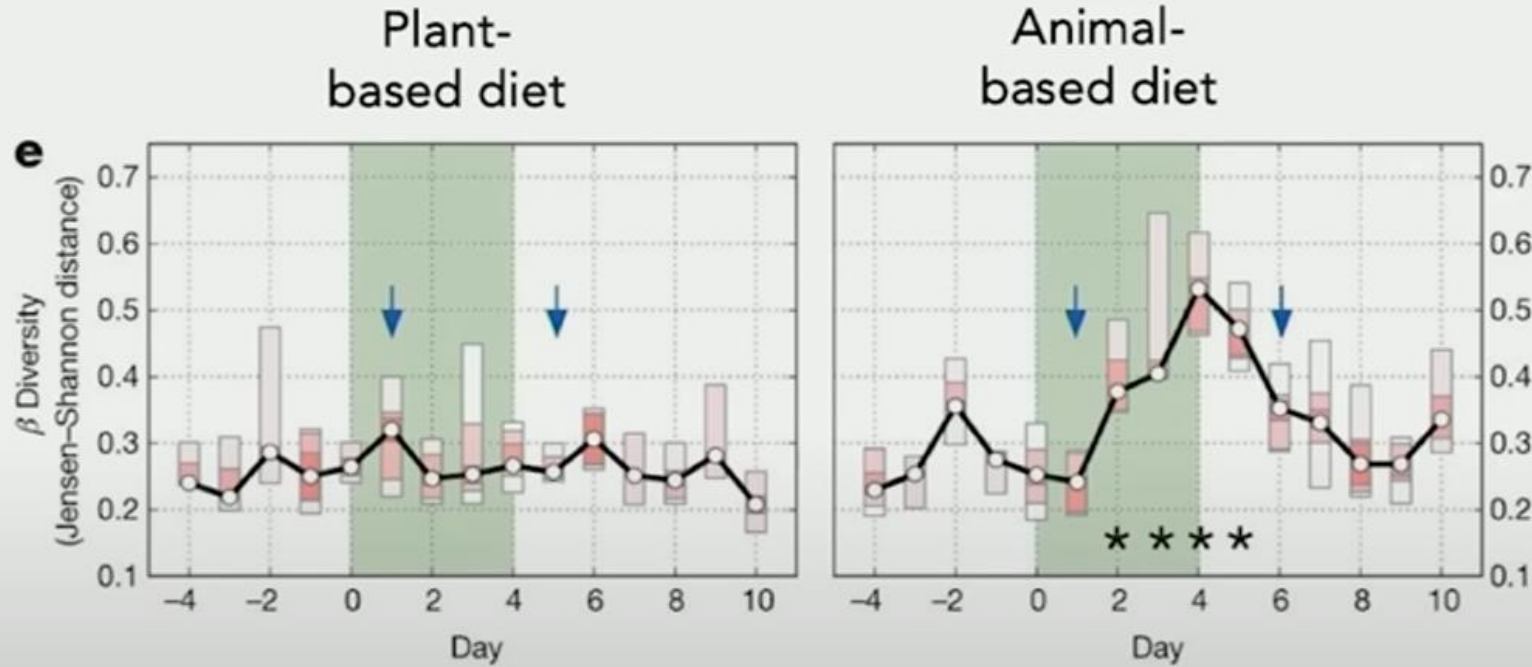
PSA: polysaccharite A

SFB: segmented filamentous bacteria

# Η ταχεία τροποποίηση του μικροβιώματος ανάλογα με το είδος της διαίτας



# Η ταχεία τροποποίηση του μικροβιώματος ανάλογα με το είδος της διαίτας

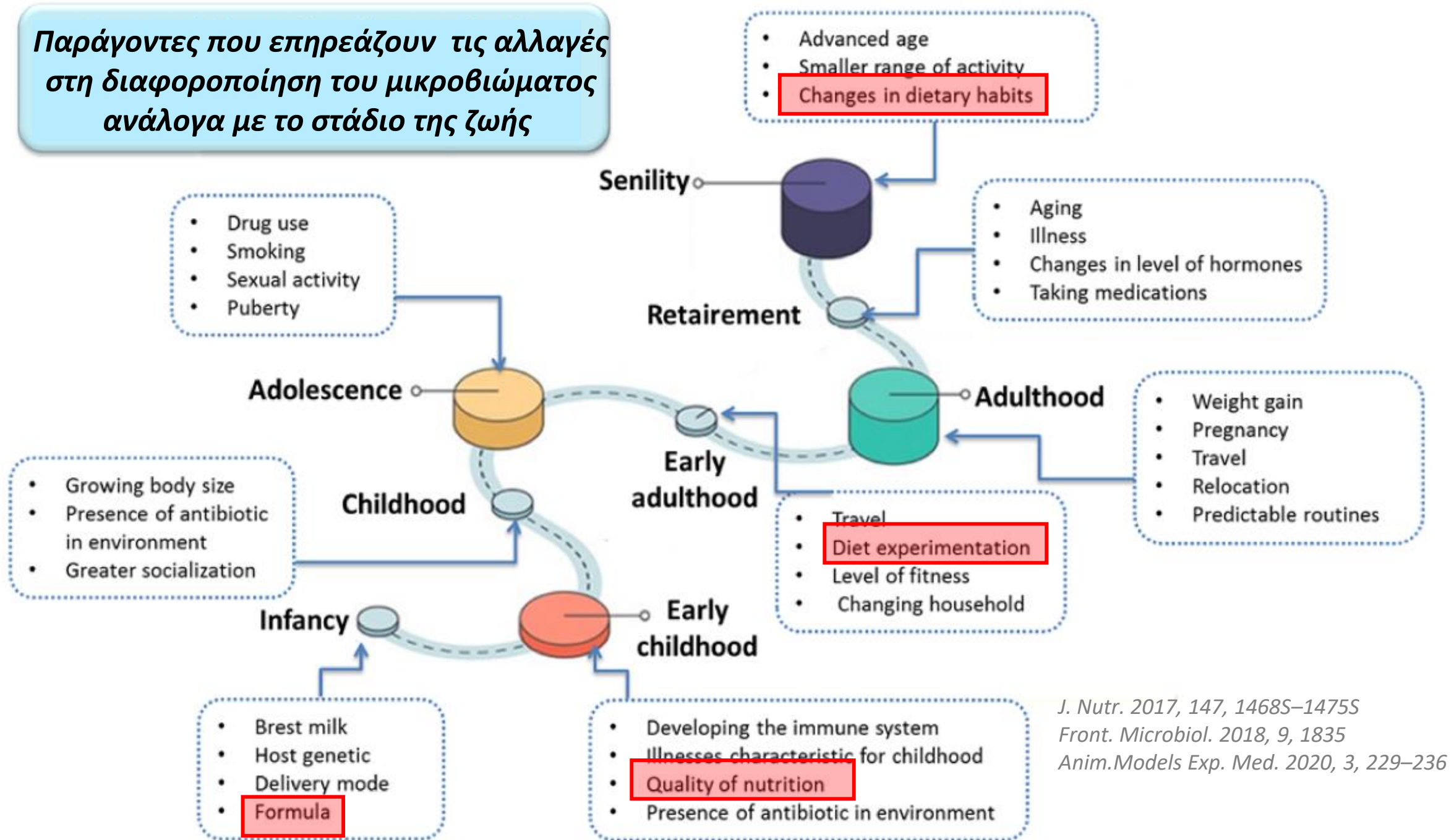




**“Food** is a  
**language** that  
speaks to our  
**genes”**

**-Jeff Bland**

**Παράγοντες που επηρεάζουν τις αλλαγές στη διαφοροποίηση του μικροβιώματος ανάλογα με το στάδιο της ζωής**



*J. Nutr.* 2017, 147, 1468S–1475S  
*Front. Microbiol.* 2018, 9, 1835  
*Anim. Models Exp. Med.* 2020, 3, 229–236

**β-diversity and stability of microbiota**

**Immunity**

**α-diversity of microbiota**

**Immune-senescence**

**Core microbiome**

**Facultative anaerobes; Proteobacteria**





**Bacteroides; Bifidobacteria**

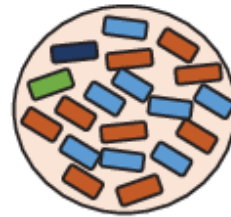
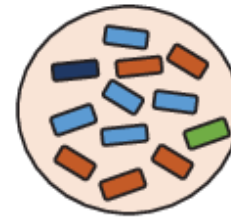
**Firmicutes; Bacteroides**

**Bacteroides; Firmicutes**

**Obligate and facultative anaerobes**

**Tentative relative proportions of microbial phyla**

-  Firmicutes
-  Bacteroides
-  Actinobacteria
-  Proteobacteria



**Gestation**

**Parturition**

**Infancy**

**Puberty**

**Adulthood**

**Old-age**

**Factors that may affect gut microbiota composition and diversity**

- Gestational health/ diabetes
- Maternal dietary habits
- Pregnancy weight gain
- Antibiotics/ drugs
- Probiotics/ prebiotics
- Bacteria in amniotic cavity and placenta
- Lifestyle/ Hygiene

- Gestational age
- Mode of delivery
- Birth weight
- Host genotype/ physiology
- Hospital environment & length of stay
- Intensive care
- Antibiotics/ drugs
- Maternal vaginal, fecal & skin microflora
- Hospital microflora

- Mode of feeding
- Fatty-acid composition of breast-milk
- Type/ composition of infant formula
- Weaning
- Type of solid food
- Siblings
- Pets
- Dust/ hygiene
- Probiotics/ antibiotics

- Dietary factors
- Geographic and environmental influences
- Hygiene
- Proximity with siblings, friends, pets etc.
- Probiotics, fermented foods
- Childhood illnesses/ fever
- Drugs/ antibiotics
- Malnutrition
- Food allergies

- Diet
- Lifestyle habits
- Disease
- Drugs/ Antibiotics
- Probiotics/ prebiotics
- Physical activities
- Traveling/ relocation
- Sleep/ depression
- Pregnancy

- Diet
- Lifestyle habits
- Old-age illnesses
- Type of disease
- Medication/ drugs/ antibiotics
- Probiotics/ prebiotics
- Hospital stays
- Hygiene
- Menopause

# Ποικιλομορφία ομάδων μικροχλωρίδας ανάλογα με τον τύπο των μικροοργανισμών, την πηγή ενέργειας, ικανότητα παραγωγής βιταμινών και διαιτητικά συστατικά

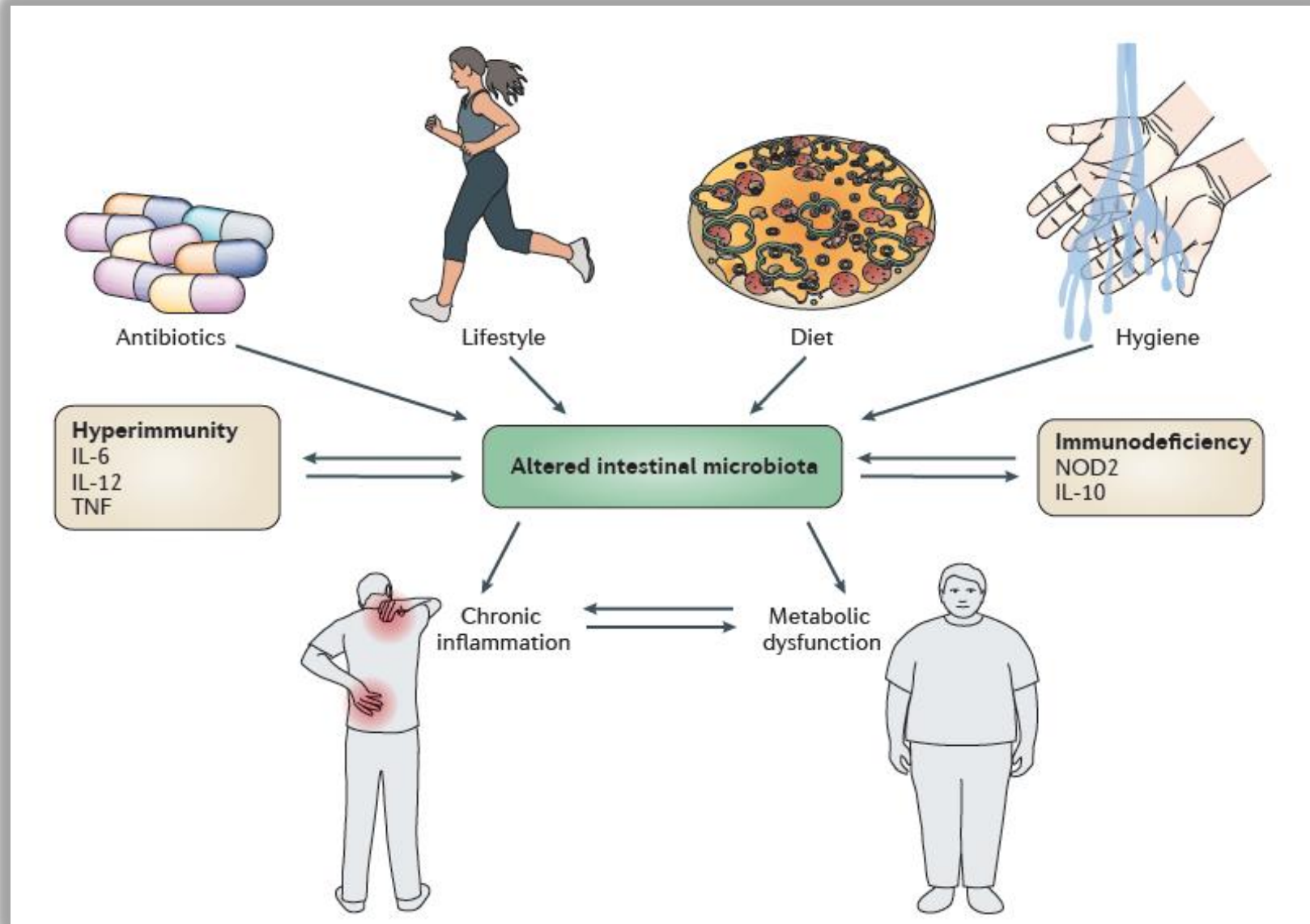
δυναμικές αλλαγές ανάλογα με τη διατροφή τον τρόπο ζωής ή το περιβαλλοντικό στρες

Enterotype Name	Microbiological Diversity	The Main Source of Energy	Production of Vitamins	Diet or Diet Components
Enterotype I	The most common bacteria are <i>Bacteroides</i> spp.	sugars and protein fermentation	biotin, riboflavin, panthenol, ascorbic acid and thiamine.	meat and products such as mayonnaise, cream, cheese, and other products containing large amounts of saturated fat
Enterotype II	The most common bacteria are <i>Prevotella</i> spp.	high ability to break down glycoproteins, especially mucins	biotin, riboflavin, panthenol, ascorbic acid and thiamine.	simple sugars and in vegetarians, Mediterranean ones, rich in fruits and vegetables
Enterotype III	The most common bacteria are <i>Ruminococcus</i> and <i>Akkermansia</i> spp.	protein fermentation, decomposition of mucin and simple sugars	biotin, riboflavin, panthenol, ascorbic acid and thiamine, folic acid	excess of alcohol and products rich in polyunsaturated fatty acids

*Nutrients.* 2021 Oct 17;13(10):3637



# Παράγοντες που διαμορφώνουν τη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου και επιδράσεις της δυσβίωσης στην υγεία του ξενιστή

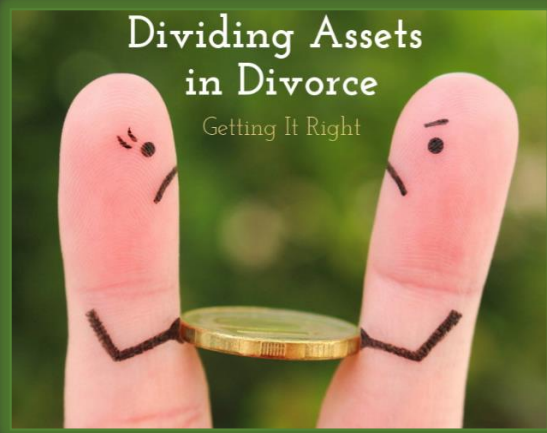


# Ισορροπημένη σχέση μικροχλωρίδας/ξενιστή=συμβίωση



1. Συμμετέχει στη **διατήρηση** της δομής των πρωτεϊνών **σφιχτής σύνδεσης**
2. Επάγει πρωτεΐνες του επιθηλιακού θερμικού σοκ
3. Επάγει την έκφραση γονιδίων **βλεννίνης**
4. Επάγει την έκκριση **αντιμικροβιακών πεπτιδίων**
5. Διασπά τις άπεπτες φυτικές ίνες με ζύμωση και **παράγει SCFA** (λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου)
6. **Ανταγωνίζεται παθογόνα βακτήρια** μέσω της σύνδεσης των **TLR υποδοχέων** με δομές βακτηριακών κυττάρων (λιποπολυσακχαρίτης) → καταρράκτης σηματοδότησης για την έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών (**ανοσορυθμιστικός ρόλος**)
7. **Προάγει την κυτταρική επιβίωση** μέσω της φωσφατιδυλινοσιτόλης 3-κινάσης ή κινάσης B μέσω του παράγοντα MyD88

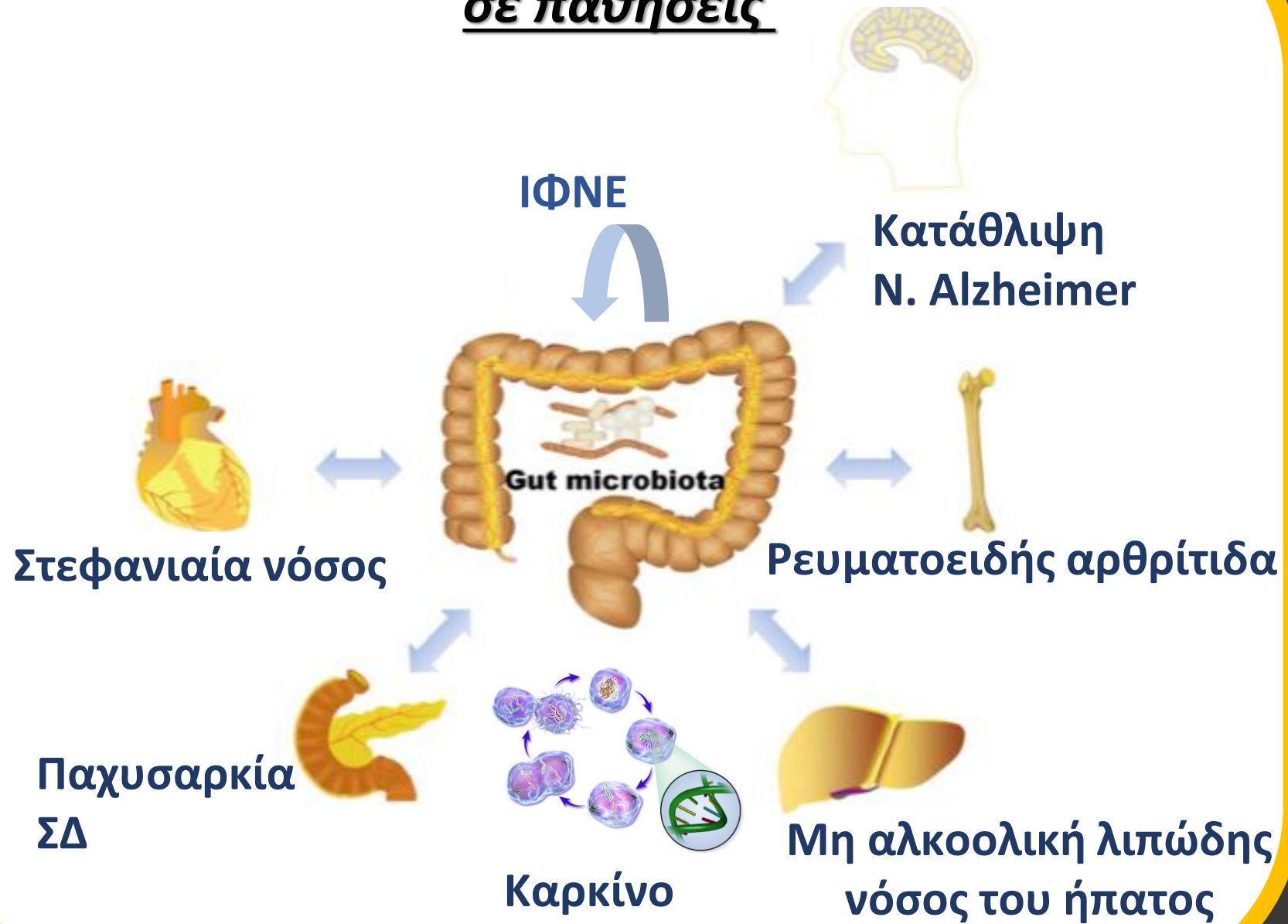




# Δυσβίωση εντερικού μικροβιώματος σε παθήσεις

**Συμβίωση → Δυσβίωση**

μειωμένη ζύμωση αζωτούχων ουσιών  
ουραιμικές τοξίνες



Nat Med. 2017;23:859–68

Nat Med. 2017;23:850–8

Gut. 2018;67:108–19

Lancet. 2017;389:2226–37

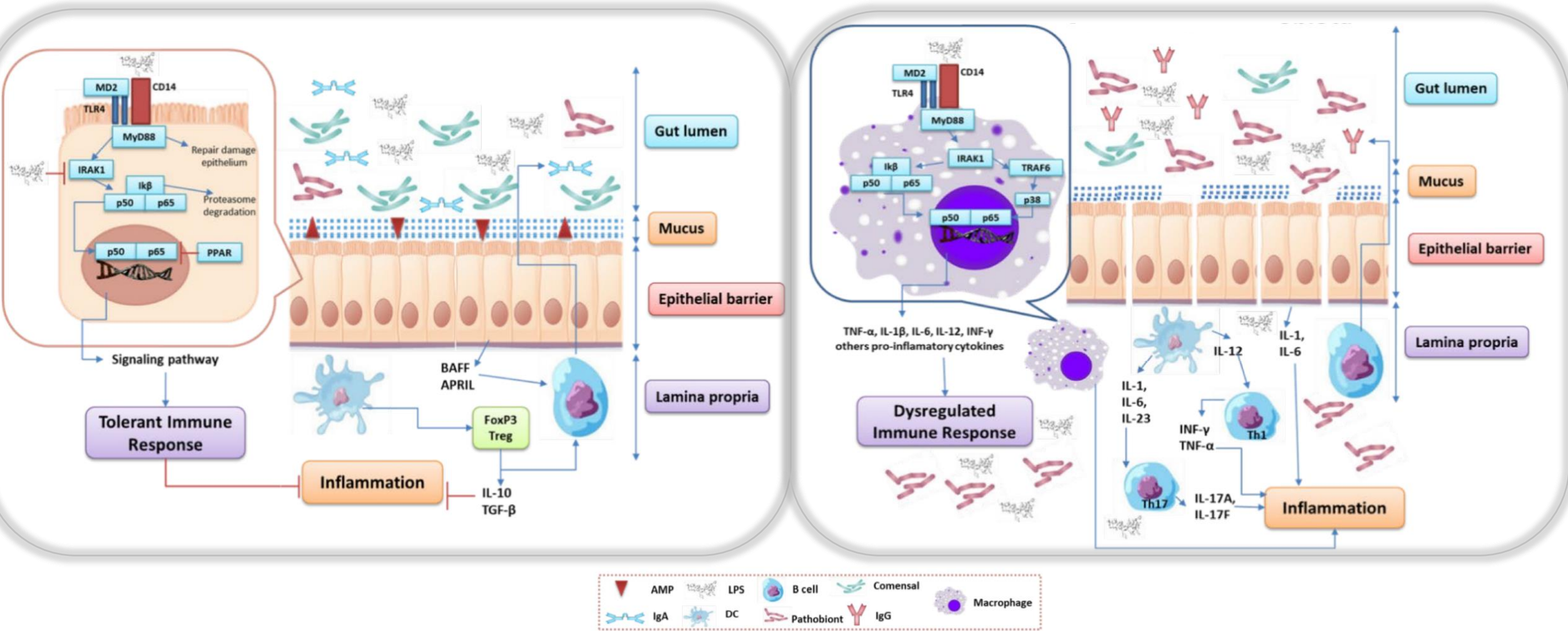
Lancet. 2017;390:1888–917

Pediatr Nephrol. 2017;32:921–31

J Transl Med (2019) 17:5

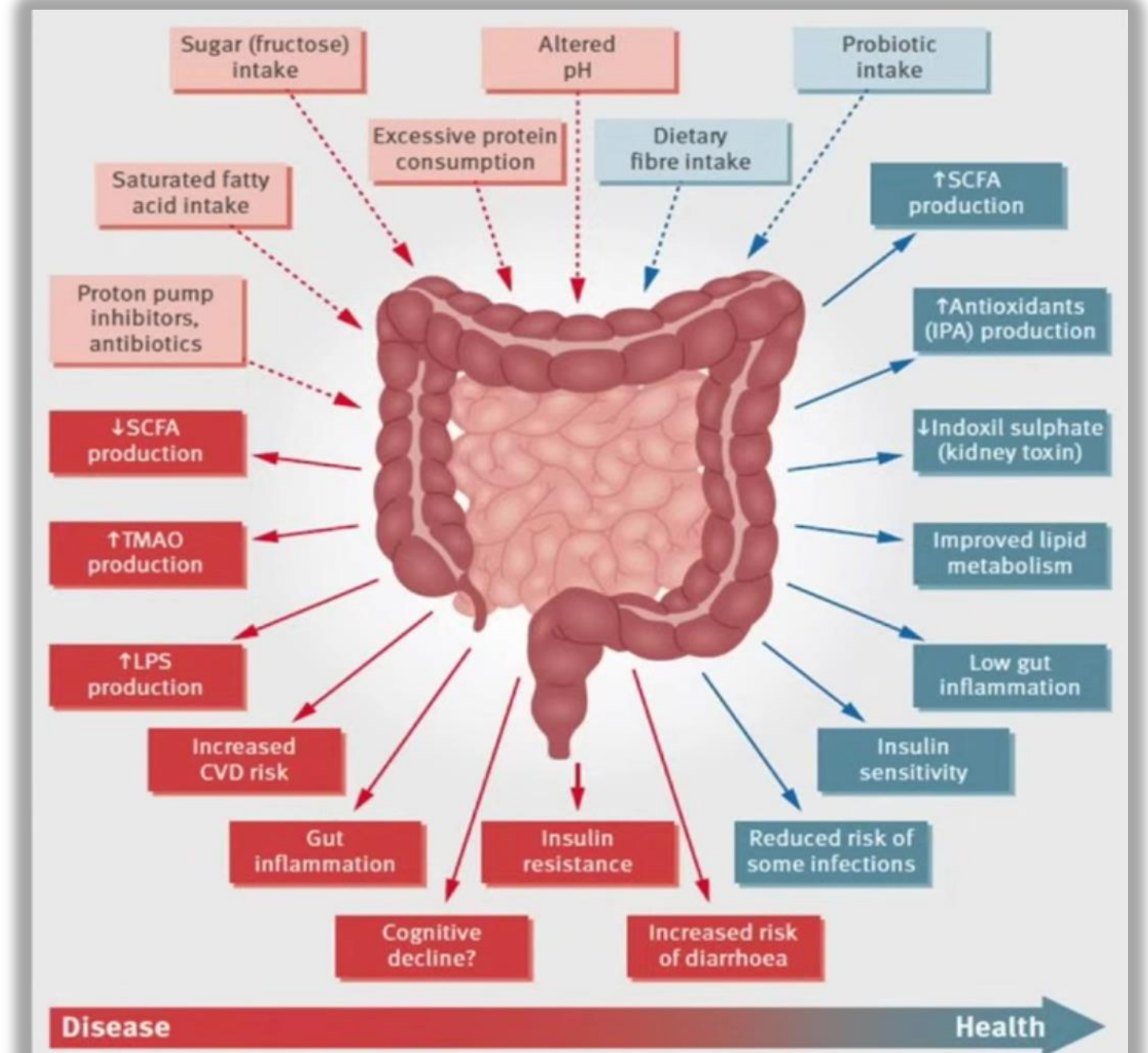
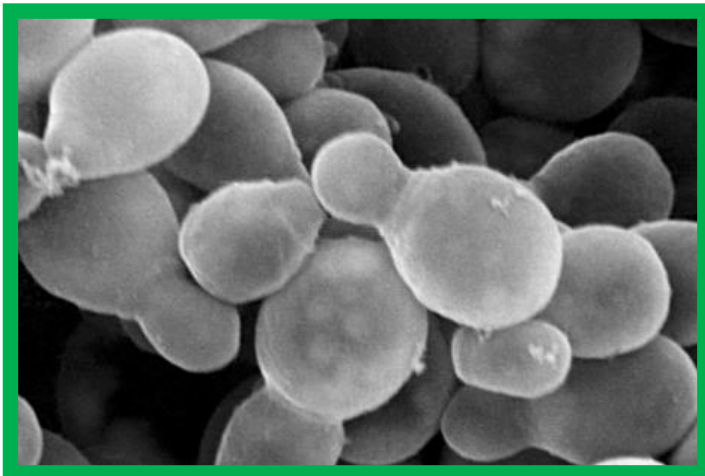
# ΣΥΜΒΙΩΣΗ

# ΔΥΣΒΙΩΣΗ



Ανοσοανοχή: Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα απευαισθητοποιούνται με συνεχή έκθεση στον ίδιο LPS που προέρχεται από κοινά βακτήρια μέσω της αναστολής της κινάσης 1 που σχετίζεται με τον υποδοχέα IL-1 (IRAK1), η οποία δρα ως ενεργοποιητής του καταρράκτη NF.

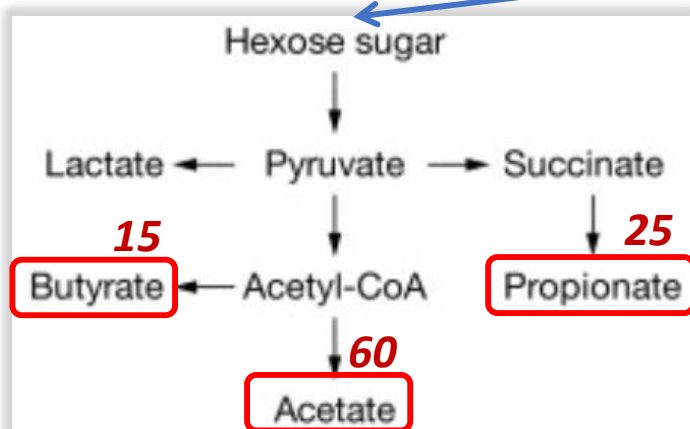
# Αλληλεπιδράσεις του εντερικού μικροβιώματος



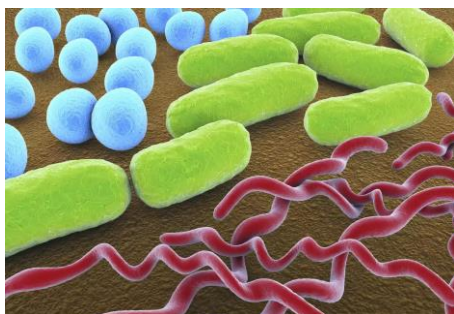
# ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ

Φυτικές ινών → Τελική μοίρα παχέος εντέρου → αναερόβιες συνθήκες → ζύμωση φυτικών ινών από το μικροβίωμα →

→ Πολυσακχαρίτες ολιγοσακχαρίτες και δισακχαρίτες → διασπώνται σε **απλά σάκχαρα** εύπεπτες ενεργειακές ενώσεις για μικροοργανισμούς



- Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA)= οργανικά οξέα με 1-6 άτομα άνθρακα
- **SCFA:** οξικό, προπιονικό, βουτυρικό
- Οι μοριακές αναλογίες οξικού, προπιονικού και βουτυρικού (60:25:15) είναι μεταβλητές ανάλογα με τη **δίαιτα**, την **ηλικία** και τις **συννοσηρότητες**
- 95% αυτών των ενώσεων απορροφώνται από το εντερικό επιθήλια και μόνο το 5% απεκκρίνεται με τα κόπρανα



- **SCFA:** 1. **πηγή ενέργειας** (ήπαρ, μύες, εντεροκύτταρα)
- 2. αναστέλλουν τη δράση της αποακετυλάσης της ιστόνης → Μια τέτοια διαδικασία επιτρέπει την **καλύτερη περιτύλιξη των ιστονών από το DNA**, το οποίο επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων στα κύτταρα του ανοσοποιητικού διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων
- 3. Δημιουργούν σύμπλεγμα με υποδοχείς ελεύθερων λιπαρών οξέων που συνδέονται με πρωτεΐνες **G (GPRs)**, επάγοντας σηματοδοτικές οδούς

**ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ → SCFA → ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (αντιφλεγμονώδης vs προφλεγμονώδης)**

# Ουραιμικές τοξίνες

Saudi J Kidney Dis Transpl 2012;23(6):1145-1161

<500 Da

Μικρές υδατοδιαλυτές

Μικρού ΜΒ συνήθως

Με πρωτεϊνική σύνδεση

500-12000 Da

Μεσαίου μοριακού βάρους

Name	Source	Class
Θειϊκό ινδοξύλιο	Tryptophan	Protein-bound
Ινδόλη 3 οξικού οξέος	Tryptophan	Protein-bound
Θειϊκή p κρεσόλη	Phenylalanine, tyrosine	Protein-bound
N οξείδιο τριμεθυλαμίνης	Choline, L-carnitine, PTC	Water-soluble
Φαινυλοακετυλγλουταμίνη	Phenylalanine	Water-soluble

Myoinositol  
Malondialdehyde  
Guanidinoacetic acid  
Guanidine  
Cytidine

P-OH hippuric acid  
Quinolinic acid  
Spermidine  
Spermine

Lambda Ig light chain  
Leptin  
Methionine enkephalin  
Neuropeptide Y  
Parathyroid hormone

# Η ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ-ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ (LEAKY GUT)

## Η ΧΝΝ συσχετίζεται με:

Οίδημα και συμφόρηση εντερικού τοιχώματος  
Αργή διέλευση από το παχύ έντερο  
Μεταβολική οξέωση  
Συχνή λήψη αντιβιοτικών  
Μειωμένη λήψη φυτικών ινών  
Λήψη σιδήρου από του στόματος

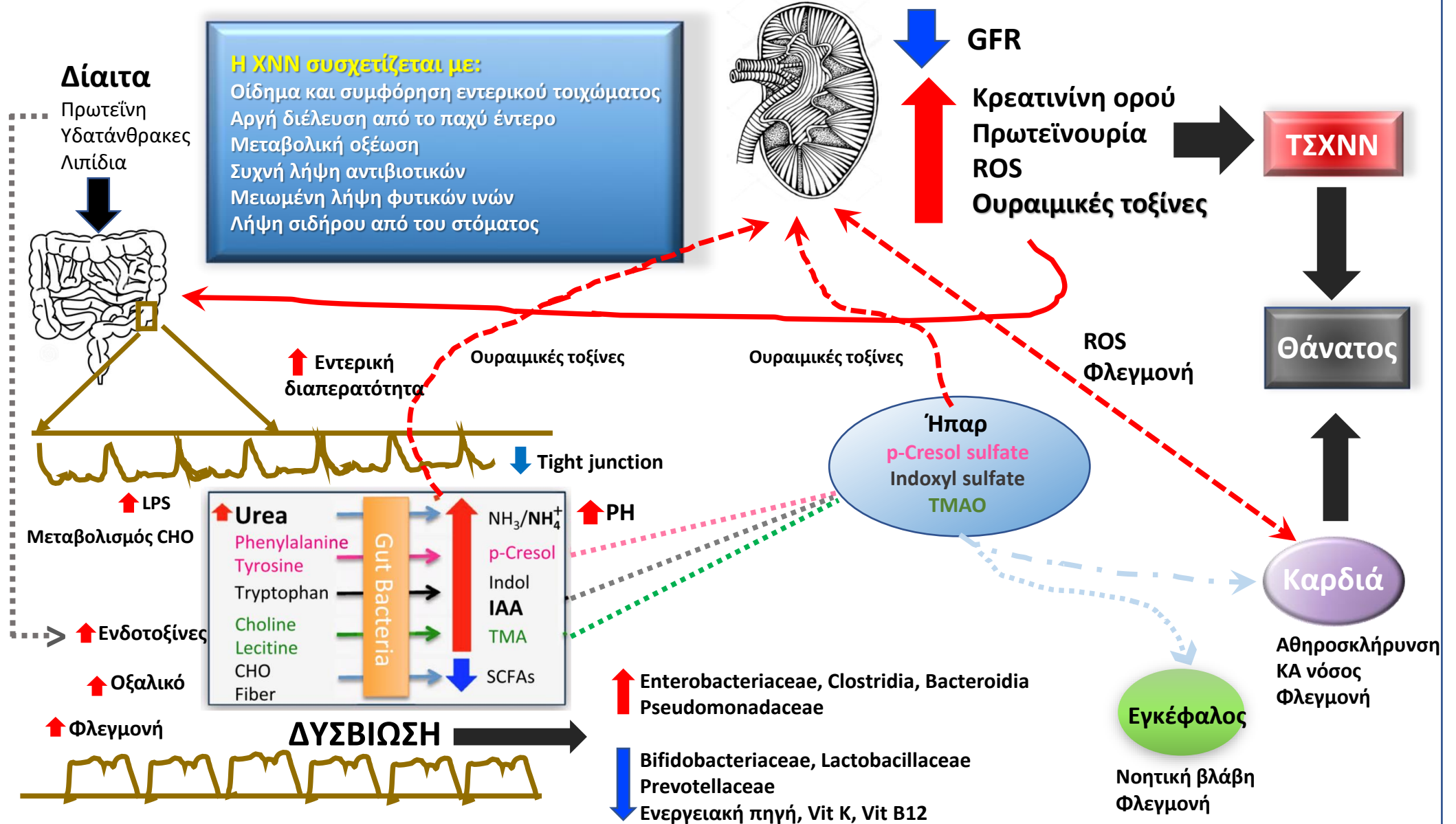
Ρήξη εντερικού φραγμού + δυσβίωση

Αύξηση διαπερατότητας

Μετατόπιση προϊόντων βακτηριακού μεταβολισμού στην κυκλοφορία

Φλεγμονή

# Χρόνια Νεφρική Νόσος

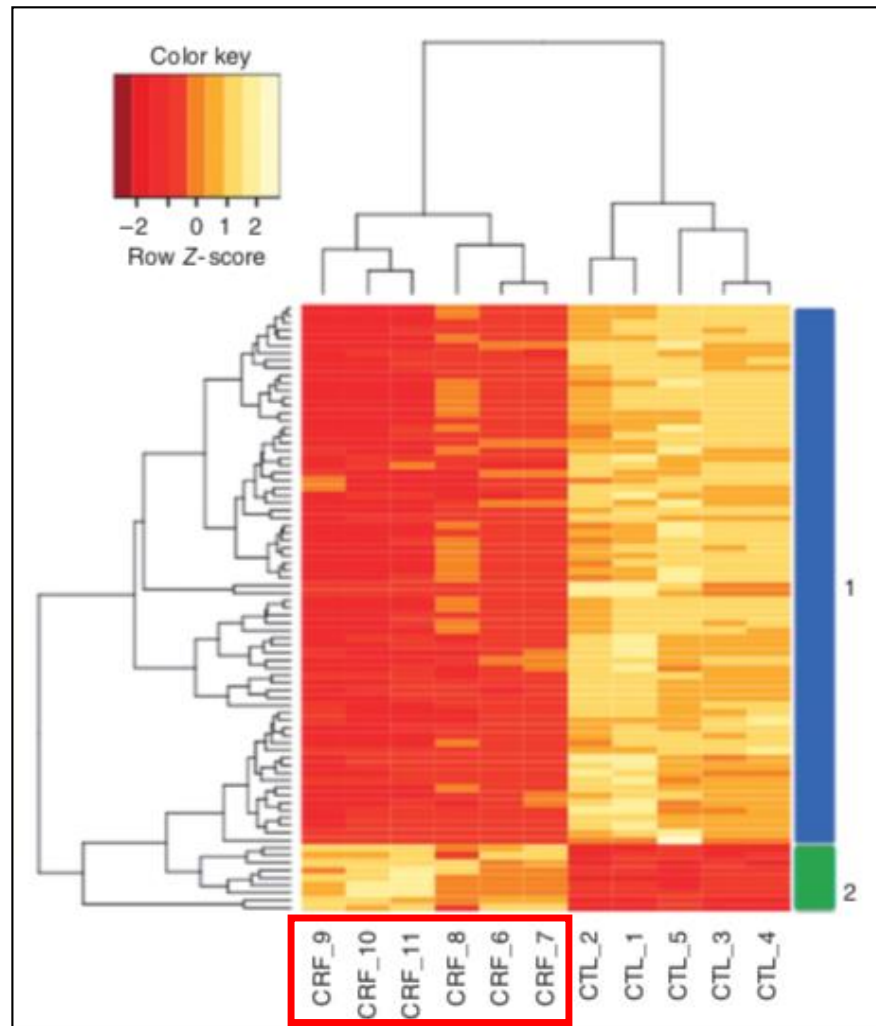


TMAO: Trimethylamine-N-oxide

# Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora

Nosratola D. Vaziri<sup>1</sup>, Jakk Wong<sup>2</sup>, Madeleine Pahl<sup>1</sup>, Yvette M. Piceno<sup>2</sup>, Jun Yuan<sup>1</sup>, Todd Z. DeSantis<sup>3</sup>, Zhenmin Ni<sup>1</sup>, Tien-Hung Nguyen<sup>2</sup> and Gary L. Andersen<sup>2</sup>

- Δείγμα κοπράνων και απομόνωση DNA σε 24 ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και 12 υγιείς (ομάδα control)
- Διαφορές σε 190 βακτηριακές ταξινομικές λειτουργικές μονάδες (bacterial operational taxonomic units ,OTUs) μεταξύ των δύο ομάδων

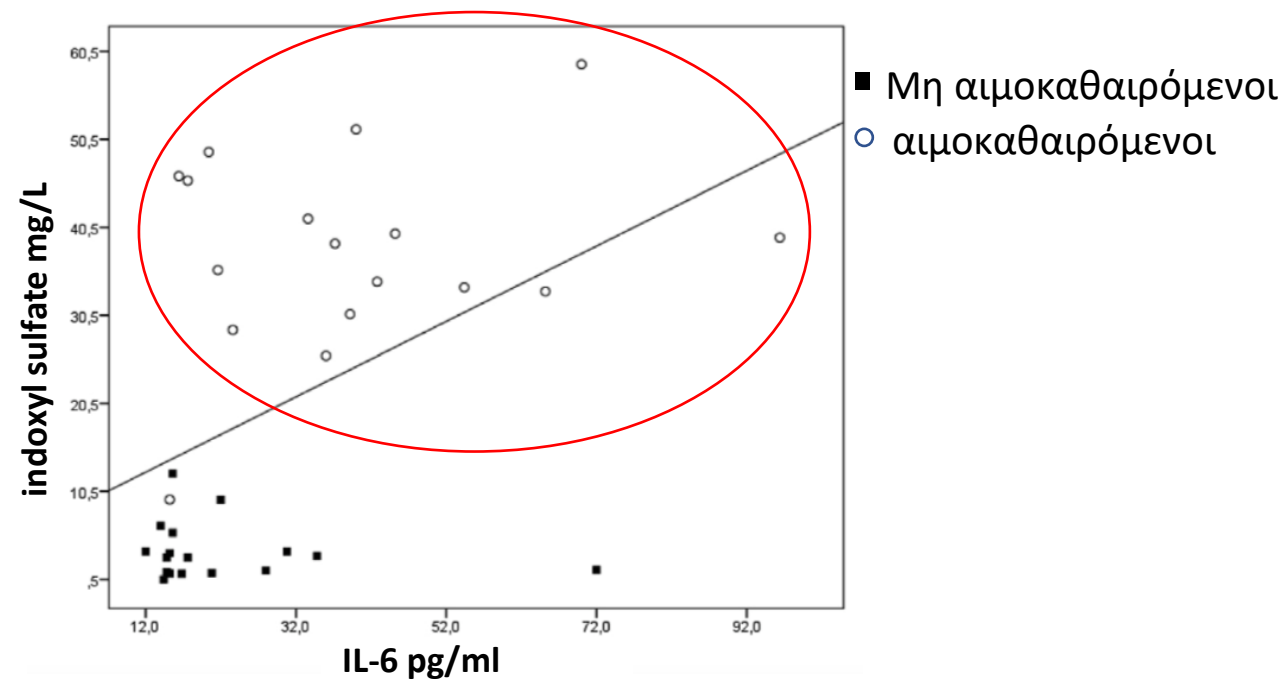


Μετά από 8 εβδ. αρουραίοι με 5/6 νεφρεκτομή σε σύγκριση με sham → Μείωση γαλακτοβακίλλων (Lactobacillaceae) και Prevotellaceae

**ΤΣΧΝΝ → 100X υψηλότερα επίπεδα**  
1. Proteobacteria  
2. Actinobacteria  
3. Clostridia

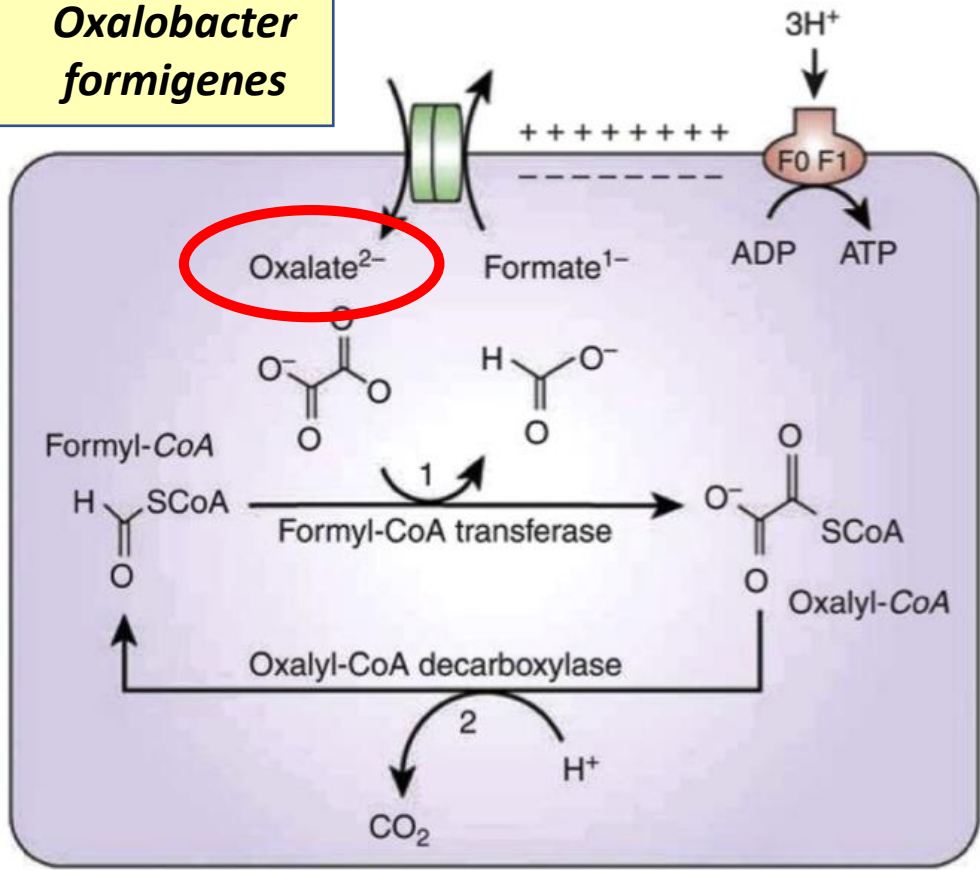
# Protein-Bound Uremic Toxins from Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Chronic Kidney Disease

Parameters	Nondialysis	Hemodialysis	<i>P</i> value
Urea (mg/dL)	68.1 ± 23.5	148.8 ± 36.9	.000
Creatinine (mg/dL)	1.94 ± 0.8	10.1 ± 3.7	.004
CrCl (mL/min)	34.4 ± 12.5	—	—
Albumin (g/dL)	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.2	.47
Hemoglobin (g/dL)	11.7 ± 1.4	11.5 ± 1.3	.65
Hematocrit (%)	35.4 ± 4.5	34.9 ± 3.7	.74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 ± 4.4	25.5 ± 4.9	.17
CRP (mg/dL)	1.8 (0.7-5.4)	3.6 (1.2-9.0)	.054
IL-6 (pg/mL)	26.0 ± 13.0	40.0 ± 22.0	.013
MCP-1 (pg/mL)	144.2 ± 28.4	263.9 ± 53.5	.0001
Calprotectin (ng/mL)	13.4 ± 4.9	11.2 ± 3.1	.13



Θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων IL-6 και indoxyl sulfate σε ασθενείς με ΧΝΝ ( $r = 0.49$ ,  $P = .03$ )

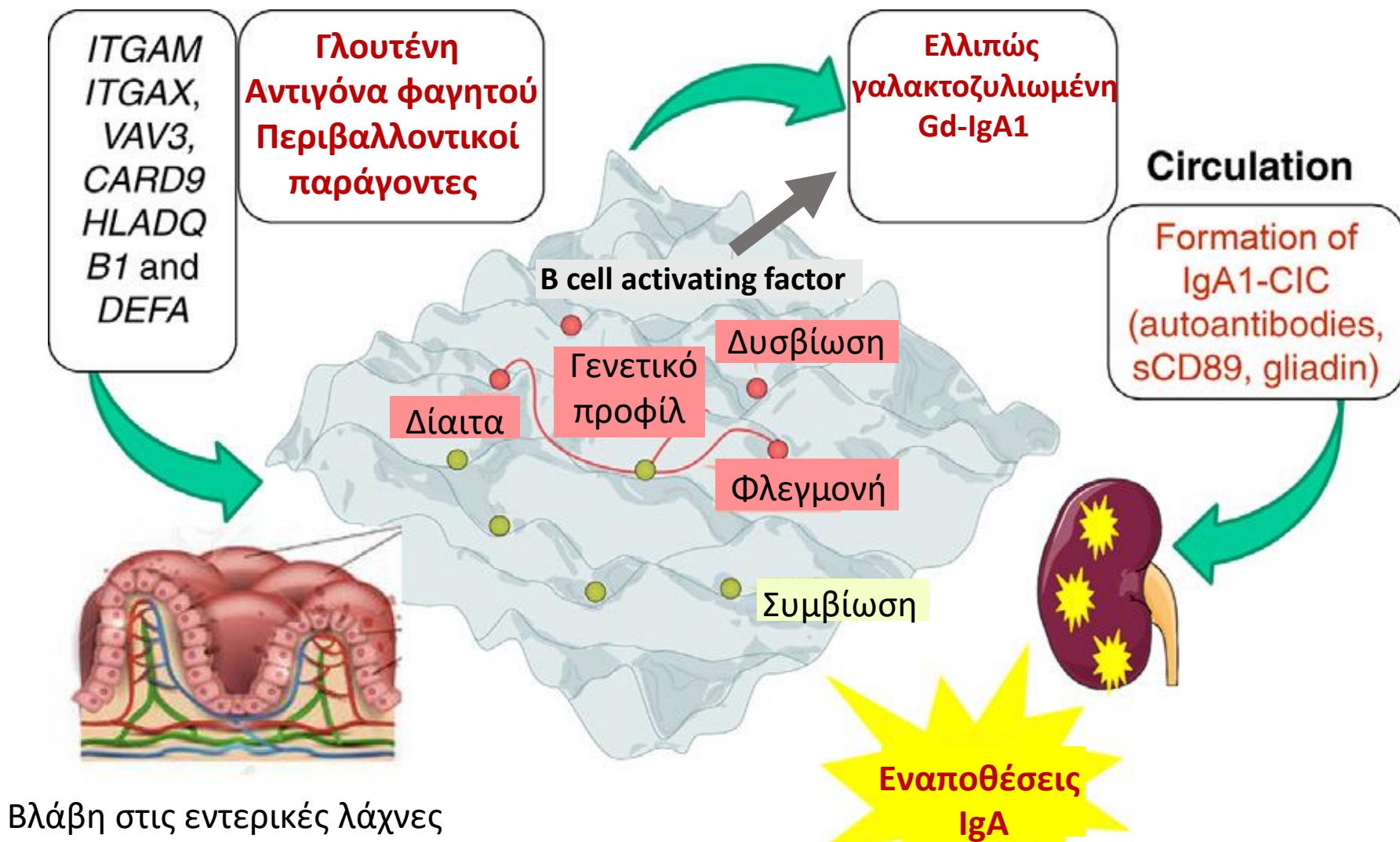
*Oxalobacter formigenes*




**Υγιείς φέρουν διπλάσιο φορτίο του βακτηρίου σε σχέση με ασθενείς με νεφρολιθίαση**



# Η εντερο-νεφρική σχέση στην IgA νεφροπάθεια



# Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice

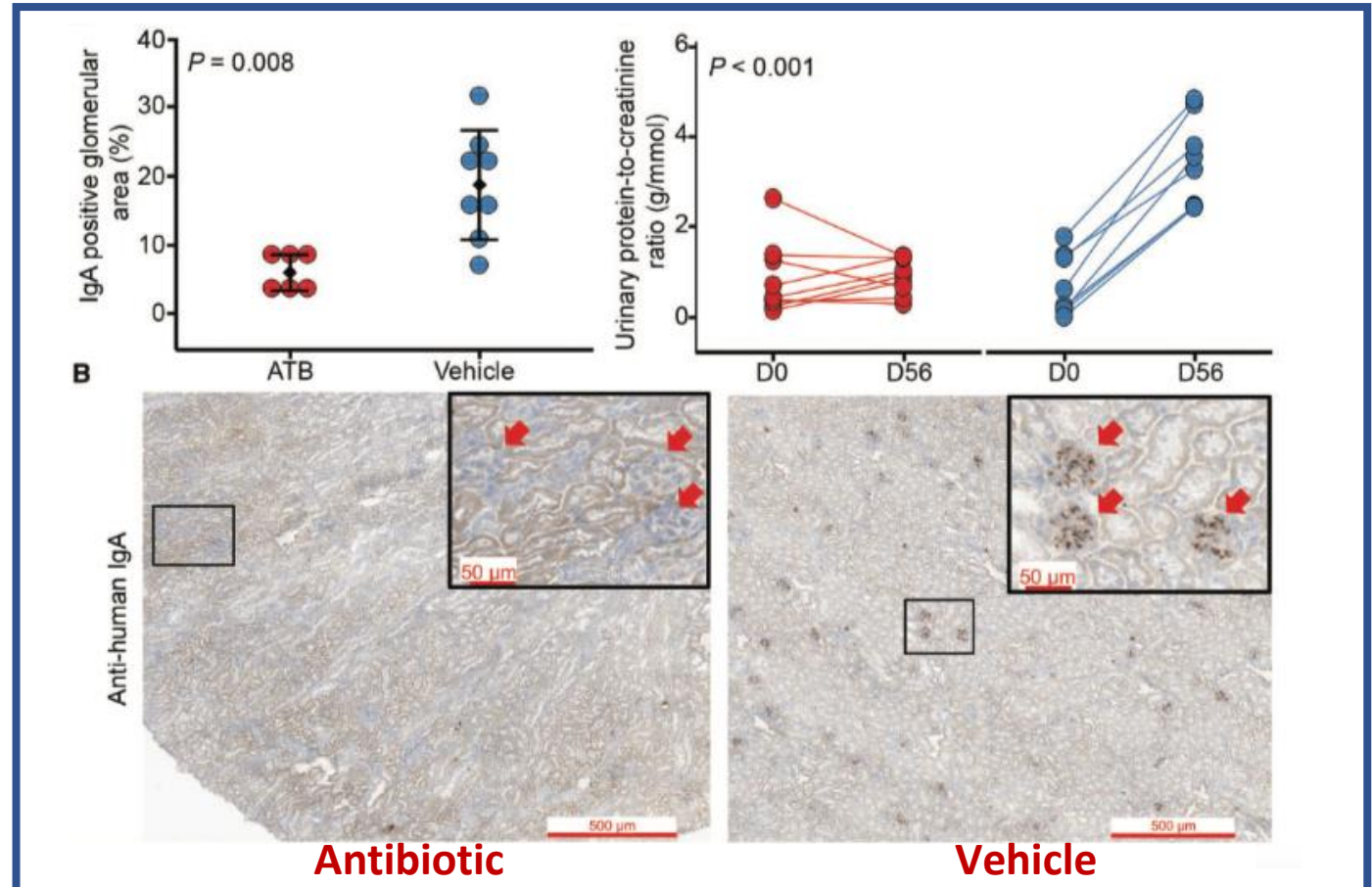
Jonathan M. Chemouny<sup>1,2,3,4,5</sup>, Patrick J. Gleeson<sup>1,2,3</sup>, Lilia Abbad<sup>1,2,3</sup>, Gabriella Lauriero<sup>1,2,3,6</sup>, Erwan Boedec<sup>1,2,3</sup>, Karine Le Roux<sup>5</sup>, Céline Monot<sup>5</sup>, Maxime Bredel<sup>5</sup>, Julie Bex-Coudrat<sup>1,2,3</sup>, Aurélie Sannier<sup>3,7</sup>, Eric Daugas<sup>1,2,3,4</sup>, Francois Vrtovsnik<sup>1,2,3,4</sup>, Loreto Gesualdo<sup>6</sup>, Marion Leclerc<sup>5</sup>, Laureline Berthelot<sup>1,2,3</sup>, Sanae Ben Mkaddem<sup>1,2,3</sup>, Patricia Lepage<sup>5</sup> and Renato C. Monteiro <sup>1,2,3,4,8</sup>

- Ποντίκια: αντιβιοτικά (AB) vs placebo.
- Η ευμενής τροποποίηση με AB θεραπεία
  - εξάλειψε το εντερικό μικροβίωμα
  - άλλαξε την αρχιτεκτονική GALT
  - μείωσε παραγωγή IgA
- Αποφυγή μεσαγγειακής IgA1 εναπόθεσης
- Πρόληψη σπειραματικής φλεγμονής
- Πρόληψη εμφάνισης λευκωματουρίας

*Nephrol Dial Transplant* 2019 1;34(7):1135-1144

IgA

UPCR



Antibiotic

Vehicle

A vibrant, microscopic view of various bacteria, including blue spheres, orange rods, and purple structures, set against a background of colorful, swirling patterns.

nephrology digest

*Kidney Int* 2017 Mar;91(3):521-523.

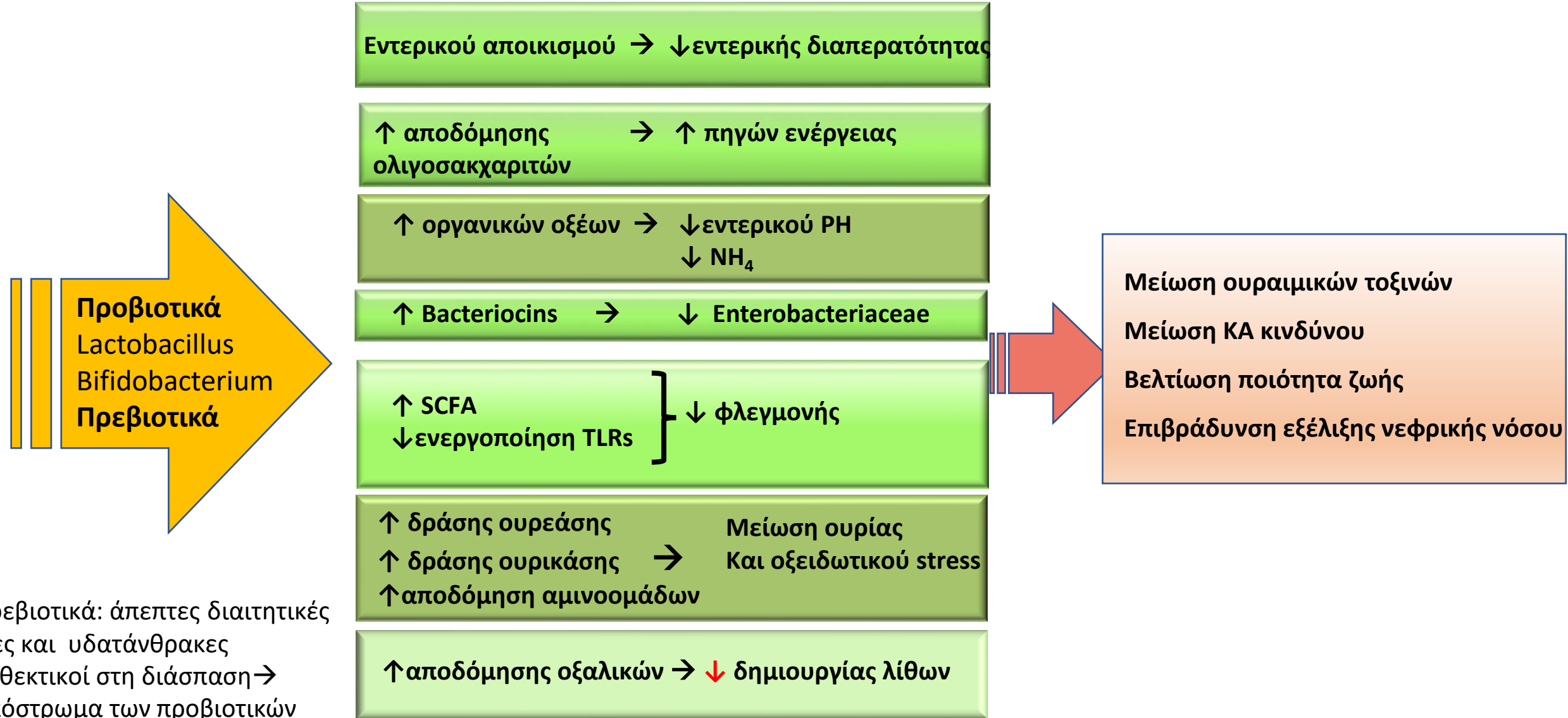
translational science

## Manipulating the gut microbiome to decrease uremic toxins

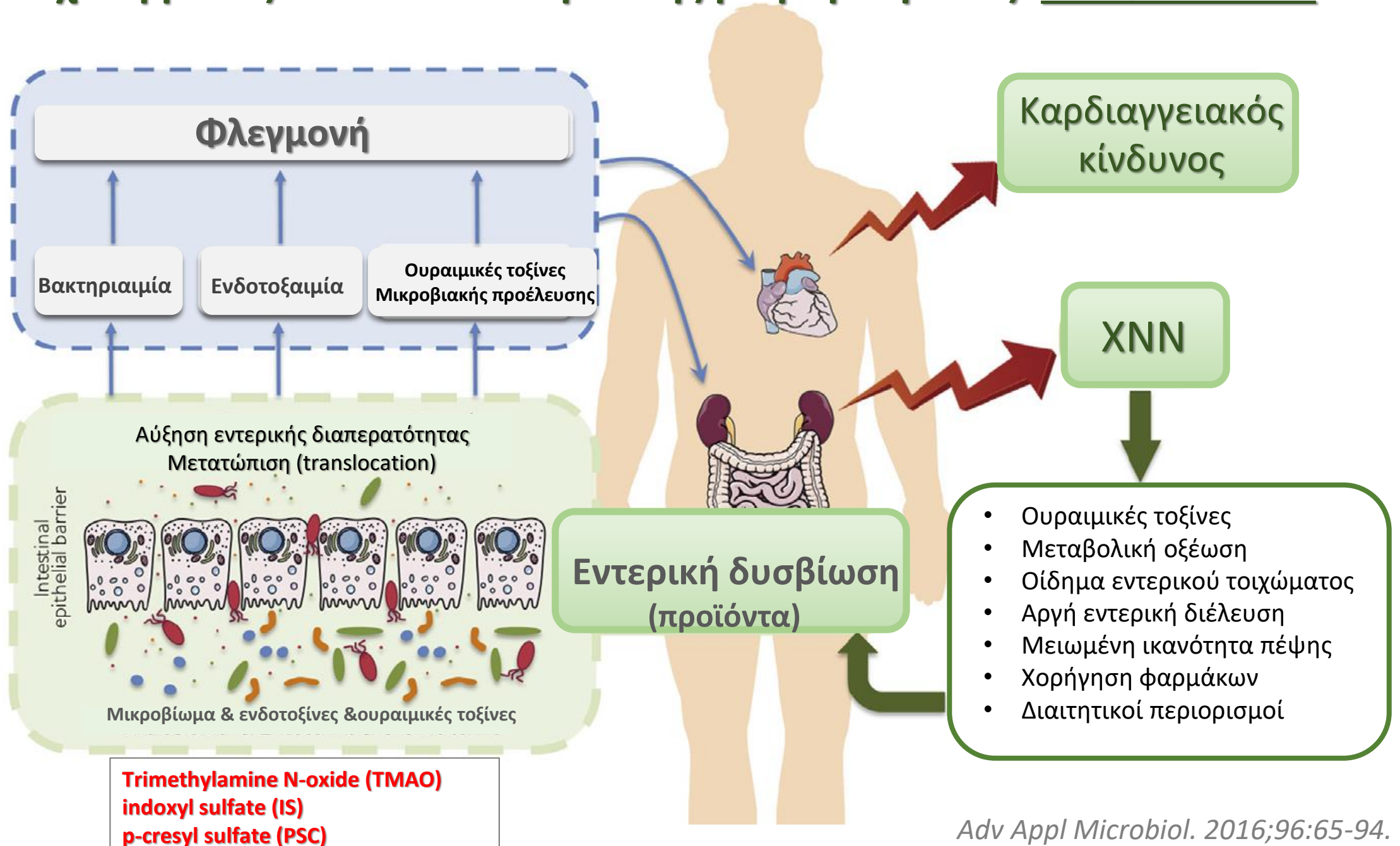
Rabi Yacoub<sup>1</sup> and Christina M. Wyatt<sup>2</sup>



# Επίδραση των προβιοτικών στη ΧΝΝ



# Σχέση μεταξύ ΧΝΝ και δυσβίωσης μικροβιώματος: ΑΜΦΙΔΡΟΜΗ





***Ευχαριστώ πολύ***