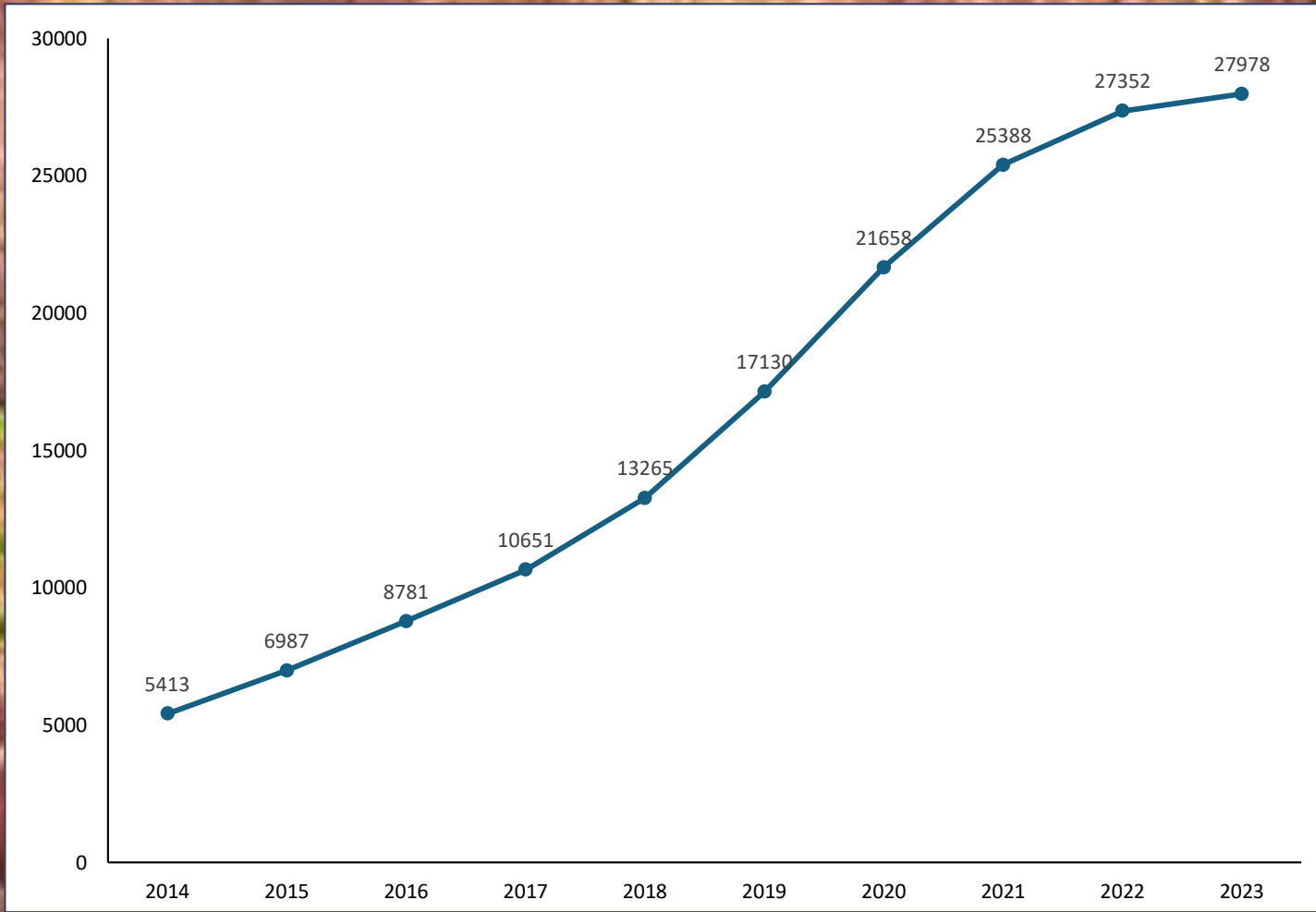


Είναι εφικτή η τροποποίηση του μικροβιώματος;

Μελεξοπούλου Χριστίνα

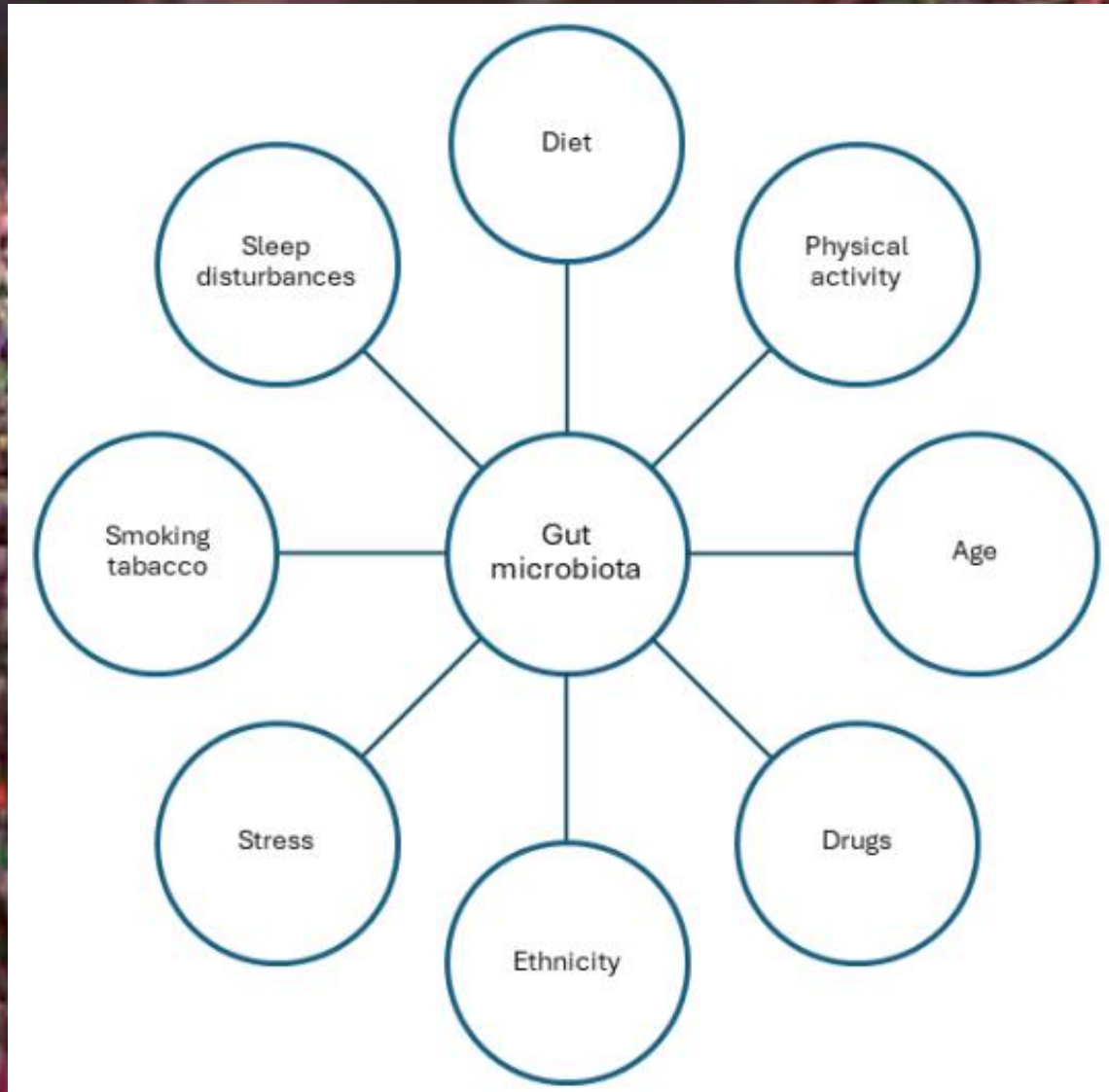
Επιμελήτρια Α', Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

PubMed results for Microbiome 2014-2023



PubMed results for Microbiome last 10 years

Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος






**Πώς μπορούμε να παρέμβουμε στο
μικροβίωμα;**



Μικροβίωμα

- Εισαγωγή ειδών στο μικροβίωμα
- Εξάντληση συγκεκριμένων επιβλαβών ειδών
- Ενίσχυση ανάπτυξης ειδών

ή συνδυασμός αυτών

- 
- Μεταμόσχευση κοπράνων
 - Διατροφή
 - Πρεβιοτικά
 - Προβιοτικά
 - Μεταβιοτικά
 - Φαγοθεραπεία

Μεταμόσχευση κοπράνων

Faecal microbiota transplant (FMT)

Μεταμόσχευση κοπράνων είναι η διαδικασία μετεμφύτευσης κοπρανώδους υλικού από έναν υγιή δότη σε έναν πάσχοντα

- Η δωρεά κοπράνων λειτουργεί σχεδόν με τον ίδιο τρόπο όπως η αιμοδοσία.
- Ένα μόσχευμα κοπράνων παρασκευάζεται από έναν προσεκτικά ελεγμένο, υγιή δότη και υποβάλλεται σε επεξεργασία σε ένα αποστειρωμένο εργαστήριο. Καταψύχεται σε -80 βαθμούς Κελσίου και μπορεί να αποθηκευτεί έως και έξι μήνες.

FDA issued its first approval for a microbiome-based human therapy, for Rebyota™ from Ferring Pharmaceuticals Inc.

November 22, 2022



- Rebyota™ is a donor-derived, **rectally-administered** FMT
- REBYOTA requires no laxatives/bowel prep, fasting, anesthesia, or colonoscopy



**BEFORE
TREATMENT**

No preparation is required



**DURING
TREATMENT**

Administration happens within 15minutes



**AFTER
TREATMENT**

You can return home

FDA Approves First Orally Administered Fecal Microbiota Product for the Prevention of Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection

April 26, 2023



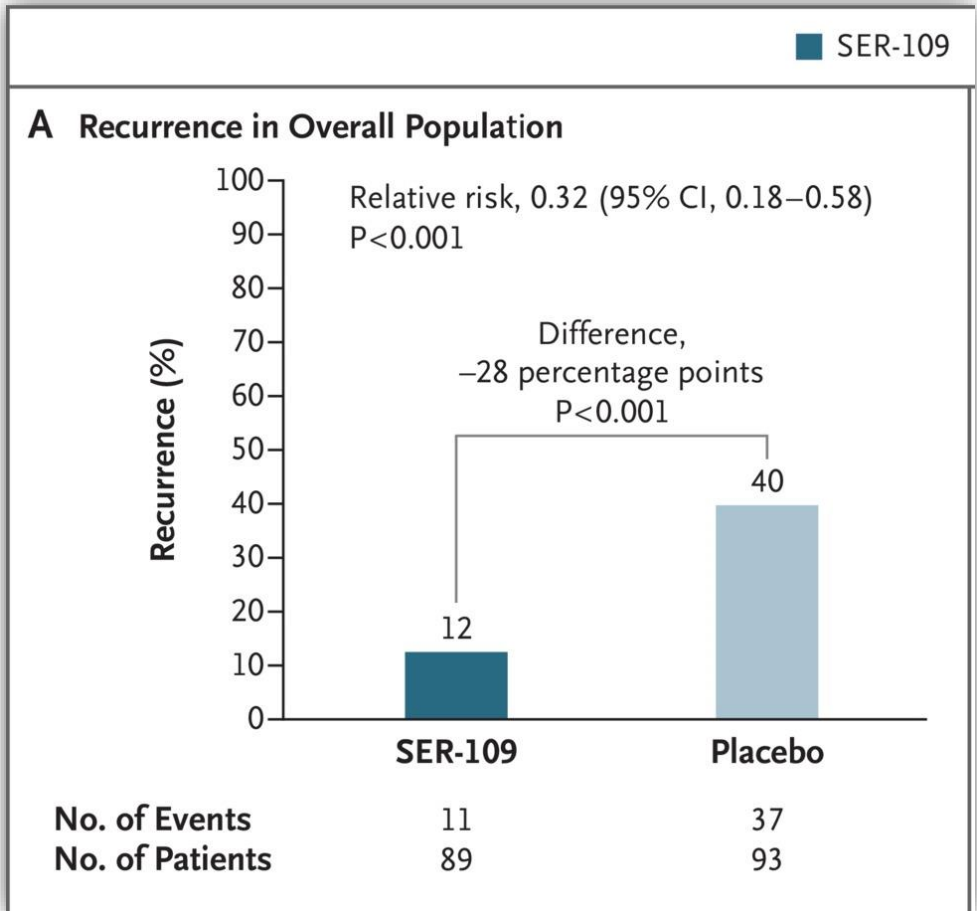
The dosing regimen of Vowst is four capsules taken once a day, **orally**, for three consecutive days.

ORIGINAL ARTICLE

SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection

ECOSPOR III was a Phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating *C. diff* recurrence at 8 weeks

- SER-109 oral microbiome therapeutic composed of live purified Firmicutes bacterial spores



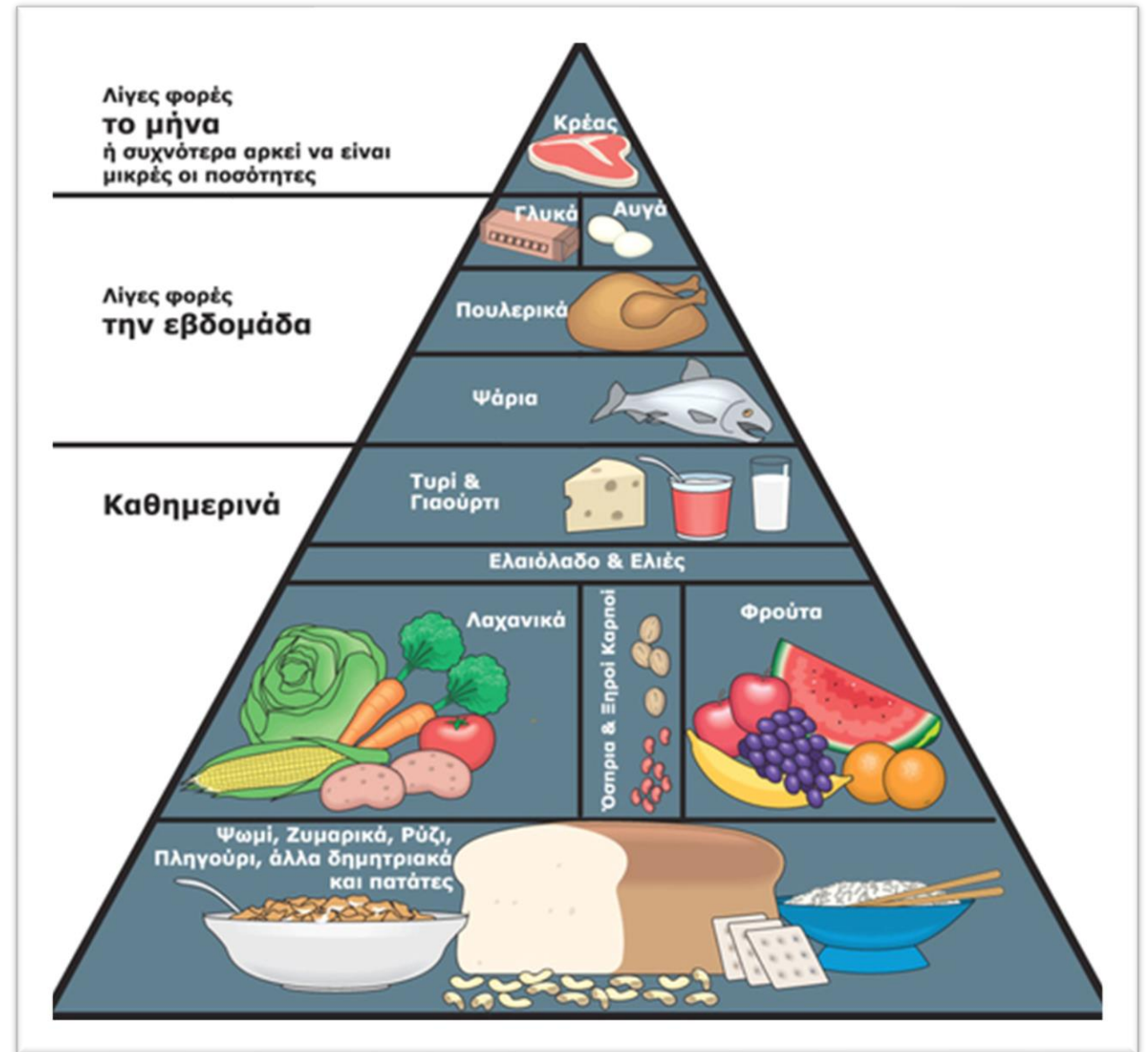
Διατροφή

- Στις δυτικές κοινωνίες παρατηρείται μειωμένη μικροβιακή ποικιλότητα στο μικροβίωμα του εντέρου
- Οι συνήθεις δίαιτες είναι πλούσιες σε επεξεργασμένα τρόφιμα, ζωικά προϊόντα, και επεξεργασμένα δημητριακά, ενώ υπολείπονται σε ολόκληρα φυτικά τρόφιμα όπως λαχανικά, φρούτα, ξηρούς καρπούς και όσπρια



Μεσογειακή δίαιτα

- Υψηλή πρόσληψη φυτικών τροφών, μέτρια πρόσληψη ελαιόλαδου, ψαριών και πουλερικών και χαμηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων και κόκκινου κρέατος



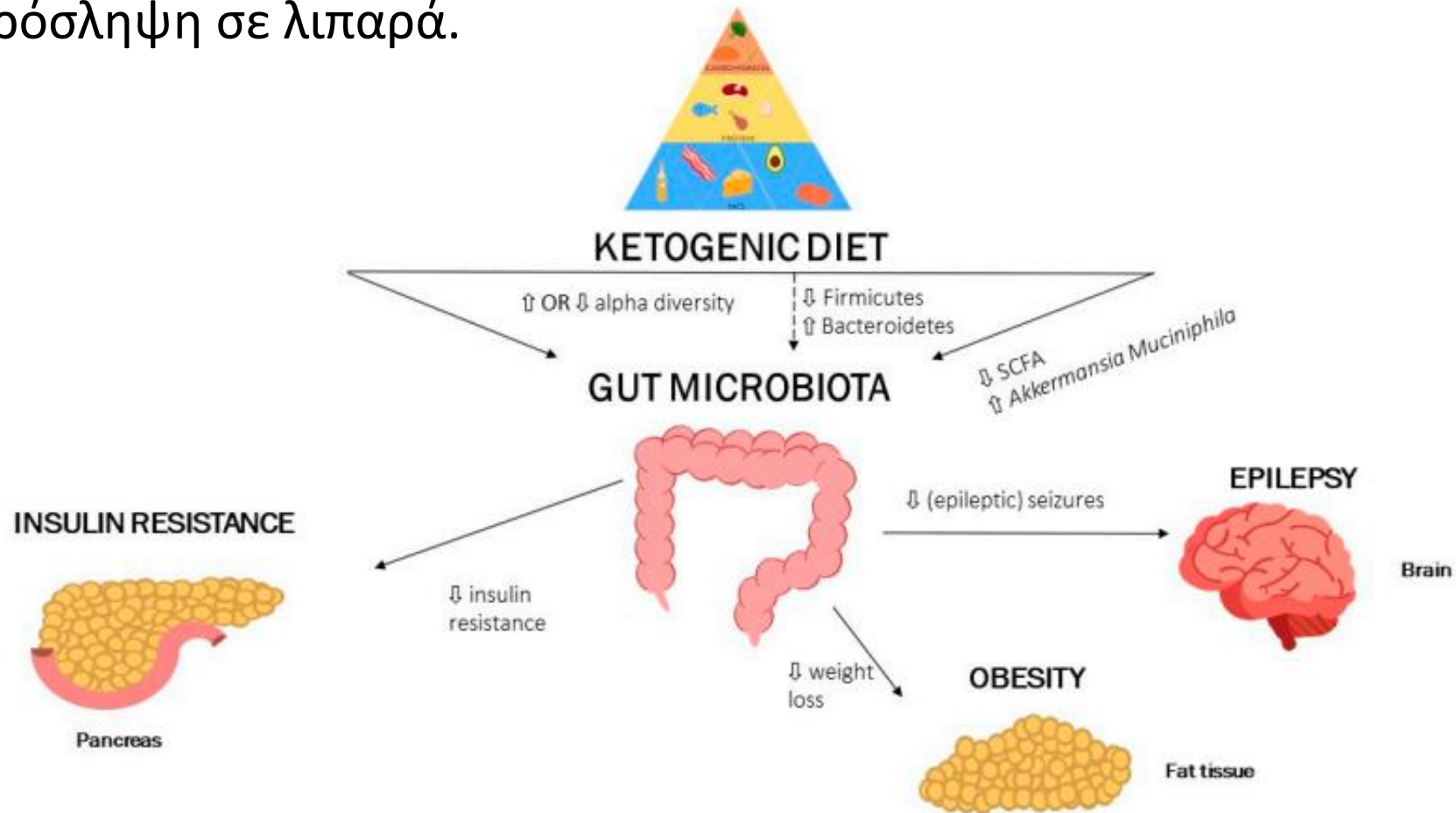
Μεσογειακή διαίτα

- Η μεσογειακή διαίτα συσχετίζεται με αύξηση της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA)
- Τα SCFA (οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ) παράγονται από την εντερική μικροχλωρίδα και έχουν προστατευτικό ρόλο.
- Η επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ έχει συσχετιστεί με την παραγωγή SCFA, τη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και τη μείωση παραγωγής ουραιμικών τοξινών





Κετογονική διαίτα

- Χαμηλή πρόσληψη σε υδατάνθρακες, επαρκείς πρωτεΐνες και υψηλή πρόσληψη σε λιπαρά.





PRO/CON DEBATE

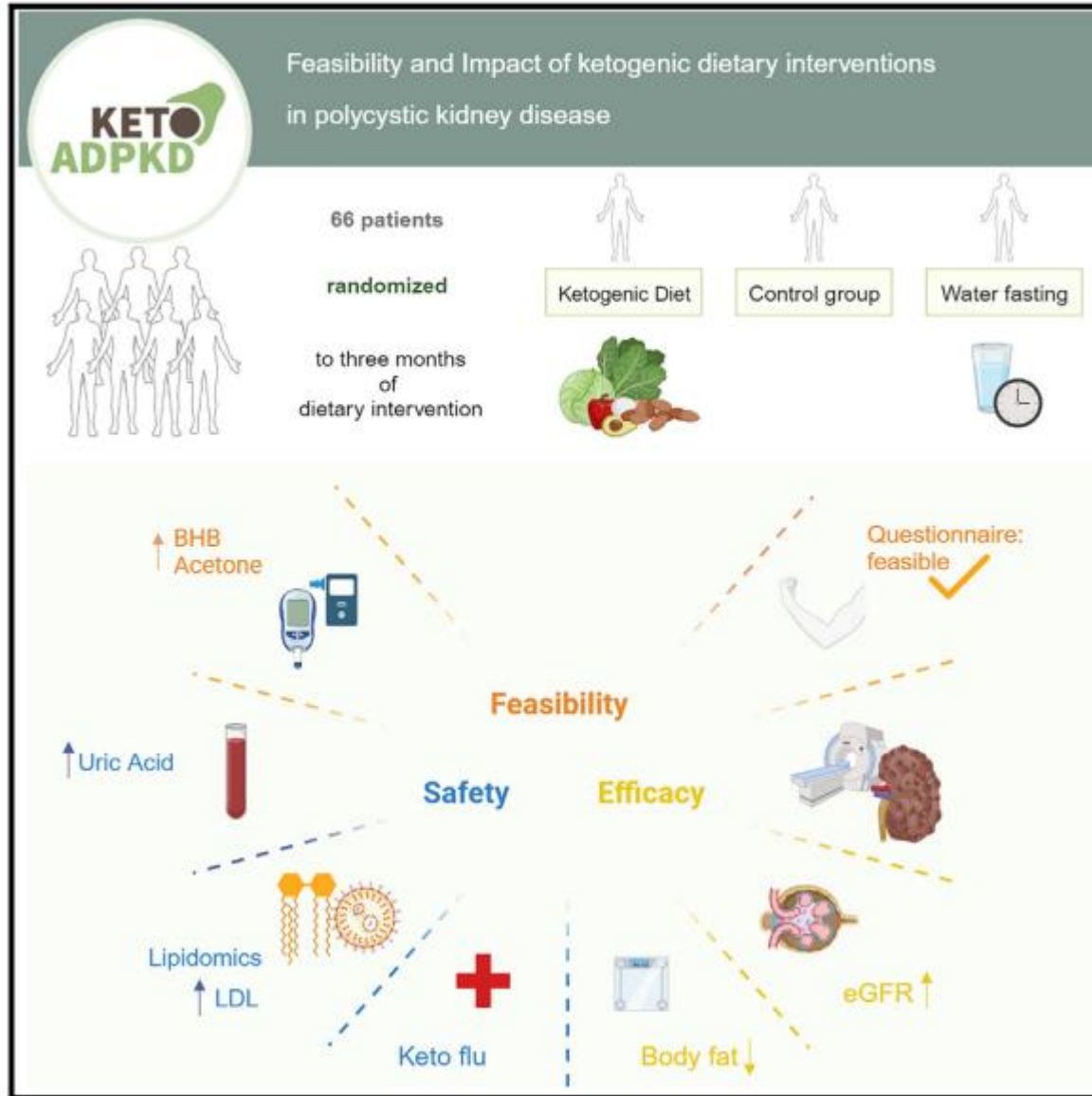
Ketogenic metabolic therapy for chronic kidney disease – the pro part

Thomas Weimbs ¹, Jessianna Saville² and Kamyar Kalantar-Zadeh ³

Risks of the ketogenic diet in CKD – the con part

Shivam Joshi^{1,2}, Rachel Shi ³ and Jason Patel ⁴

Ren.Nu, a Dietary Program—a plant-focused ketogenic diet in ADPKD



The KETO-ADPKD study is the first clinical study to compare a ketogenic diet versus a control (normal) diet in patients with ADPKD

- Μικρός αριθμός ασθενών, μόνο 3 μήνες παρακολούθηση, αμφίβολα αποτελέσματα
- Δεν συστήνεται, χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες



- Το μικροβίωμα μπορεί να αποτελέσει το κλειδί μιας εξατομικευμένης διατροφής
- Αυτός ο τομέας έρευνας εξακολουθεί να είναι σε πρώιμο στάδιο με αξιοσημείωτους περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένου του κόστους και της έλλειψης αιτιολογικών δεδομένων από κλινικές μελέτες.

Πρεβιοτικά

- Περιλαμβάνουν **μη εύπεπτες διαιτητικές ίνες** ή ενώσεις που χρησιμεύουν ως τροφή για τα προβιοτικά, στο γαστρεντερικό σωλήνα

Προβιοτικά

- **Ζωντανοί μικροοργανισμοί**, συνήθως βακτήρια ή μύκητες παρόμοιοι με αυτούς που ζουν φυσικά στο ανθρώπινο έντερο. Είναι τα “καλά” ή “χρήσιμα” βακτήρια, που σε κατάλληλες ποσότητες μπορούν βελτιώσουν την εντερική μικροχλωρίδα του μικροβιώματος

ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ



ONION



SOY BEAN



ASPARAGUS



BANANAS



LEEK



BREAD



ARTICHOKE



GARLIC

Φυτικές
ζίνες

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ



AGED CHEESE



BITTER CHOCOLATE



KEFIR



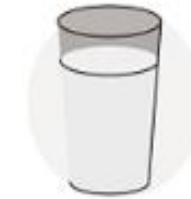
SOUR CREAM



MISO SOUP



PICKLES



PROBIOTIC MILK



YOGURT

Προϊόντα
που έχουν
υποστεί
ζύμωση

Συμβιωτικά

- Συνδυασμός πρεβιοτικών και προβιοτικών



- Αν το συμπλήρωμα δεν έχει την κατάλληλη ποσότητα μικροοργανισμών δεν είναι αποτελεσματικό



Μελέτες προβιοτικά και ΧΝΝ

First author and year	Probiotics	Study	Results
<i>Studies in CKD patients</i> Viramontes-Hörner D <i>et al.</i> ⁴²	Synbiotic: <i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium lactis</i> +prebiotic (inulin)	Multicenter, double-blinded, placebo-controlled, randomized, clinical <i>n</i> = 42; HD Dietary advice (30–35 kcal/kg/day and protein 1.1–1.2 g/kg/day) Vitamins and omega-3 fatty acids supplementation 2 months	Safe Improve gastrointestinal symptoms Trend to decrease plasma C-reactive protein levels
Wang <i>et al.</i> ⁴⁰	<i>Bifobacterium bifidum</i> A218, <i>Bifidobacterium catenulatum</i> A302, <i>Bifidobacterium longum</i> A101, and <i>Lactobacillus plantarum</i> A87	Single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized <i>n</i> = 39, peritoneal dialysis patients 6 months	↓ Serum TNF-α, IL-5, IL-6, and LPS Preservation of residual renal function
Rossi <i>et al.</i> ³⁷	Synbiotic: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> and <i>Streptococcus genera</i> +prebiotic (inulin, fructo-oligosaccharides, and galacto-oligosaccharides)	Single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over trial <i>n</i> = 37; CKD stage 4–5 6 weeks, with a 4-week washout before cross-over. Dietary advice (protein 0.8 g/kg BW/d)	In process, primary outcomes: level of IS Secondary outcomes: levels of PCS; LPS, TMAO, inflammation, and oxidative stress markers; renal function; quality of life
Cruz-Mora J <i>et al.</i> ⁵²	Synbiotic: <i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium lactis</i> +prebiotic (inulin)	Single-center, double-blind, placebo-controlled <i>n</i> = 18, HD	Increases Bifidobacterial counts in fecal samples Reduction of Lactobacilli counts in fecal samples Improve gastrointestinal symptoms Slowing of progression of kidney disease
Pavan <i>et al.</i> ⁴⁷	Synbiotic: prebiotic+probiotic	Prospective observation placebo-controlled, randomized trial <i>n</i> = 24; CKD stage 3–4 12 month Dietary advice (protein 0.8 g/kg BW/d)	Improve gastrointestinal symptoms Slowing of progression of kidney disease

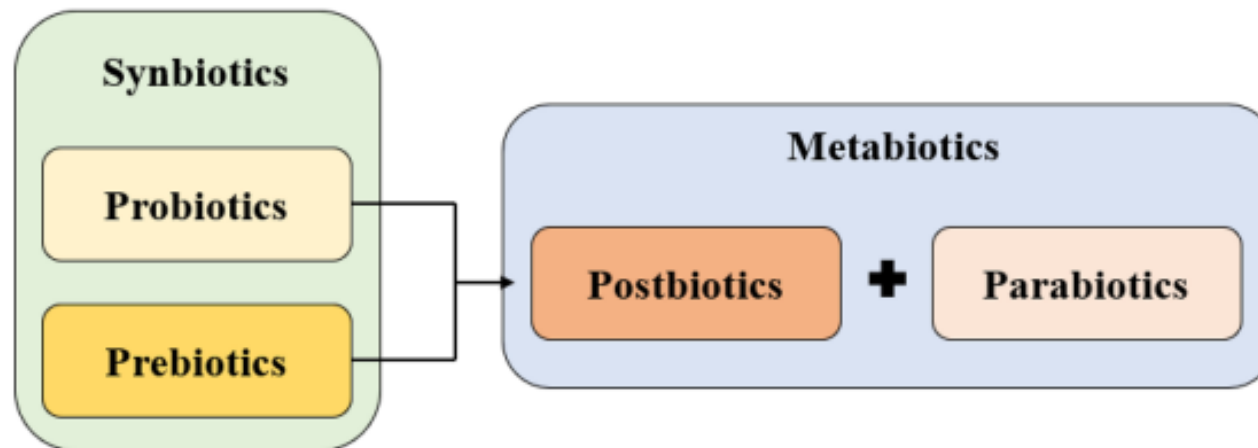
Synbiotics, prebiotics and probiotics for people with chronic kidney disease: Summary of a Cochrane review

G Rasich , L Wieland. Explore (NY) **2024** May-Jun;20(3):462-463

The reviewers concluded that the quality and quantity of the available current evidence is insufficient to recommend the use of prebiotics, probiotics, and synbiotics as CKD treatments.

Μεταβιοτικά (next-generation probiotics)

- είναι λειτουργικά **βιοδραστικά μόρια** που παράγονται από τα μικρόβια
- ορίζονται ως «παρασκεύασμα άψυχων μικροοργανισμών ή/και συστατικών που προσδίδουν όφελος στην υγεία του ατόμου-ξενιστή»
- διαθέτουν το πλεονέκτημα της σταθερότητας και της άνετης μεταφοράς, που βελτιώνουν τη διάρκεια ζωής και απλοποιούν της συσκευασία τους



Αντιβιοτικά και τροποποίηση μικροβιώματος

Review > Dig Dis. 2016;34(3):269-78. doi: 10.1159/000443361. Epub 2016 Mar 30.

The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin

- Η θεραπεία με ριφαξιμίνη [Rifaxol] προάγει την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων, όπως τα Bifidobacteria και οι Lactobacilli

Φαγοθεραπεία

- Έχει προταθεί ως κλινική εναλλακτική για την αποκατάσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου απουσία αποτελεσματικής θεραπείας.



- Οι βακτηριοφάγοι (ή φάγοι) είναι ιοί που εισβάλλουν σε βακτήρια και πολλαπλασιάζονται μέσα σε αυτά, προκαλώντας την καταστροφή τους

- 1923: Δημιουργείται στην πρωτεύουσα της Γεωργίας το Διεθνές Ινστιτούτο Βακτηριοφάγων
- Η ανακάλυψη της πενικιλίνης το 1928 από τον Αλέξανδρο Φλέμινγκ έβαλε οριστικά στο περιθώριο τους βακτηριοφάγους.

Αντοχή στα αντιβιοτικά

- Στην Ευρώπη έχουν υπολογιστεί 33.000 θάνατοι ετησίως λόγω ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηριδίων
- **Φάγοι VS αντιβιοτικά**: δρούν στοχευμένα, εξολοθρεύουν μόνο συγκεκριμένα βακτήρια, ενώ δεν προσβάλλουν τα κύτταρα του οργανισμού.

- Οι φάγοι μπορούν να **τροποποιηθούν γενετικά** ώστε να στοχεύουν συγκεκριμένα στελέχη βακτηρίων.
- Ήδη από το 2014 χρησιμοποιείται το εργαλείο τροποποίησης του γονιδιώματος **CRISPR/Cas9**, για τη δημιουργία γενετικά τροποποιημένων φάγων



Phage cocktail

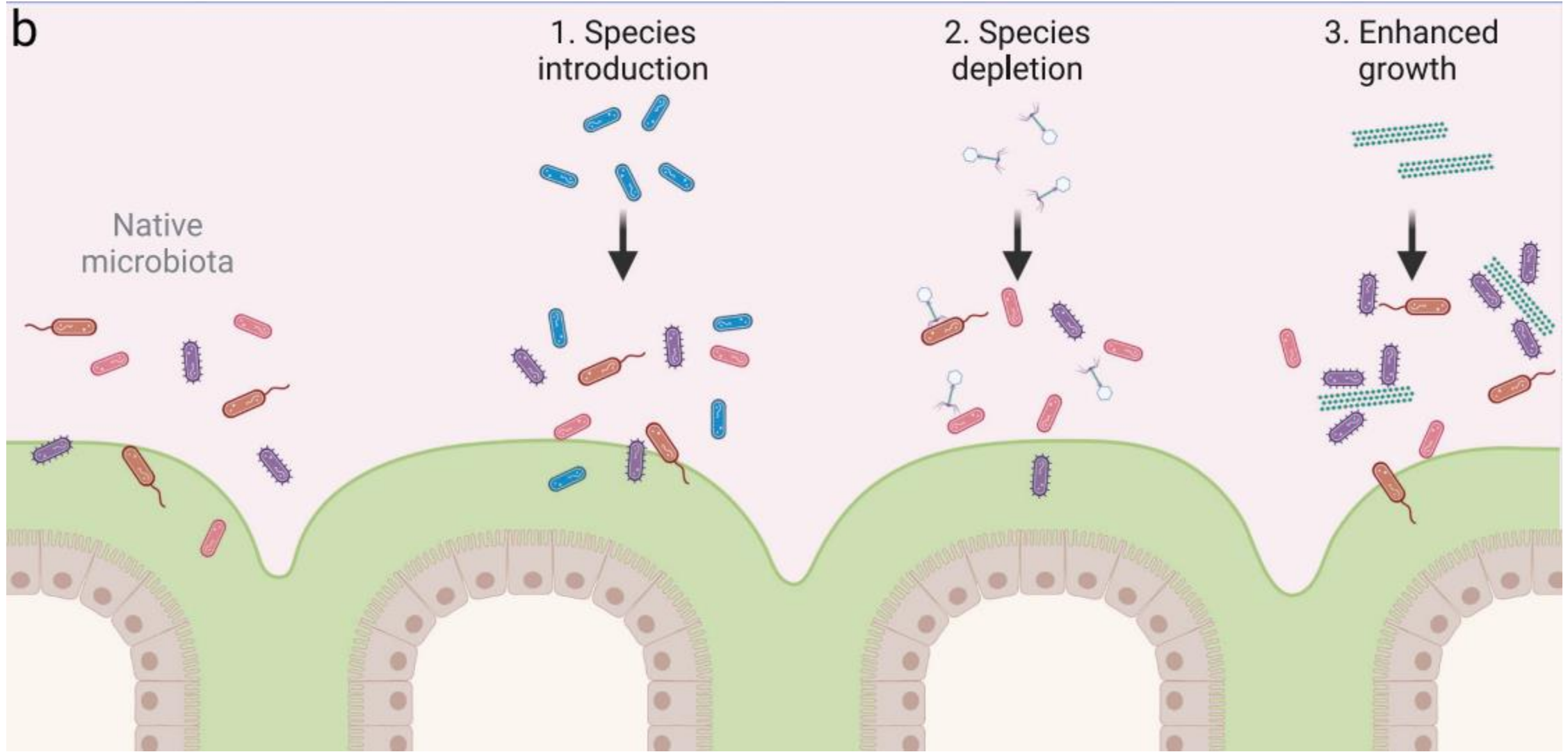


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Concept paper on the establishment of a Guideline on the development and manufacture of human medicinal products specifically designed for phage therapy

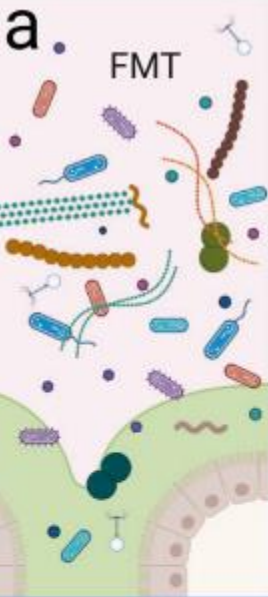
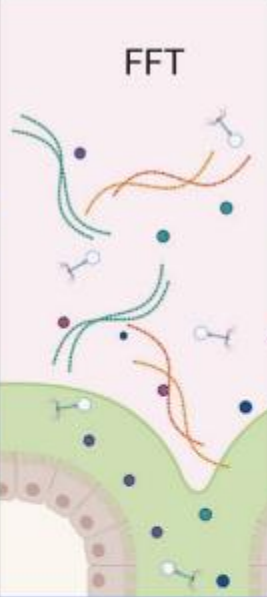
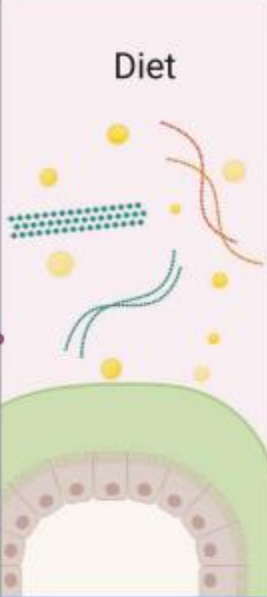
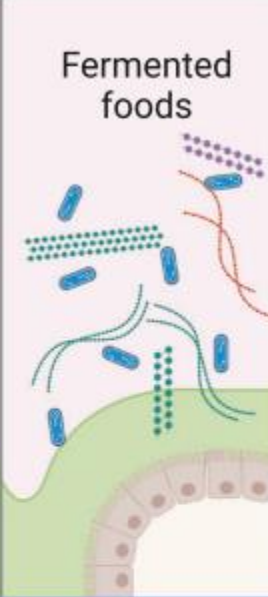
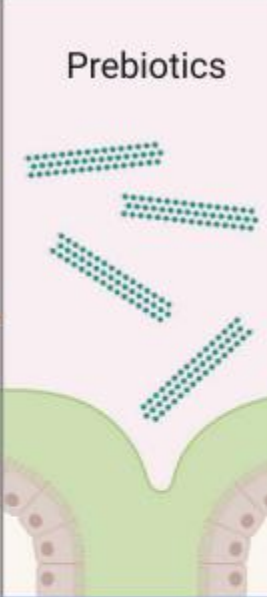
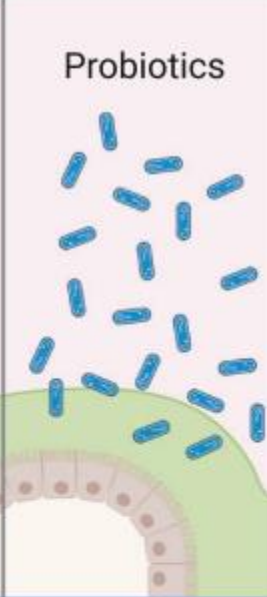
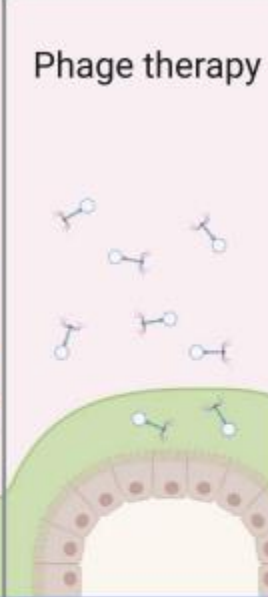
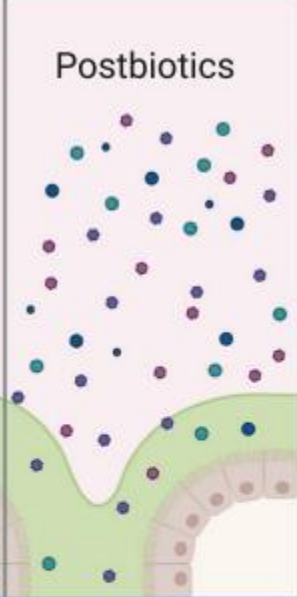
Draft paper 31/3/2024

Συνοψίζοντας...



Συνοψίζοντας...

a

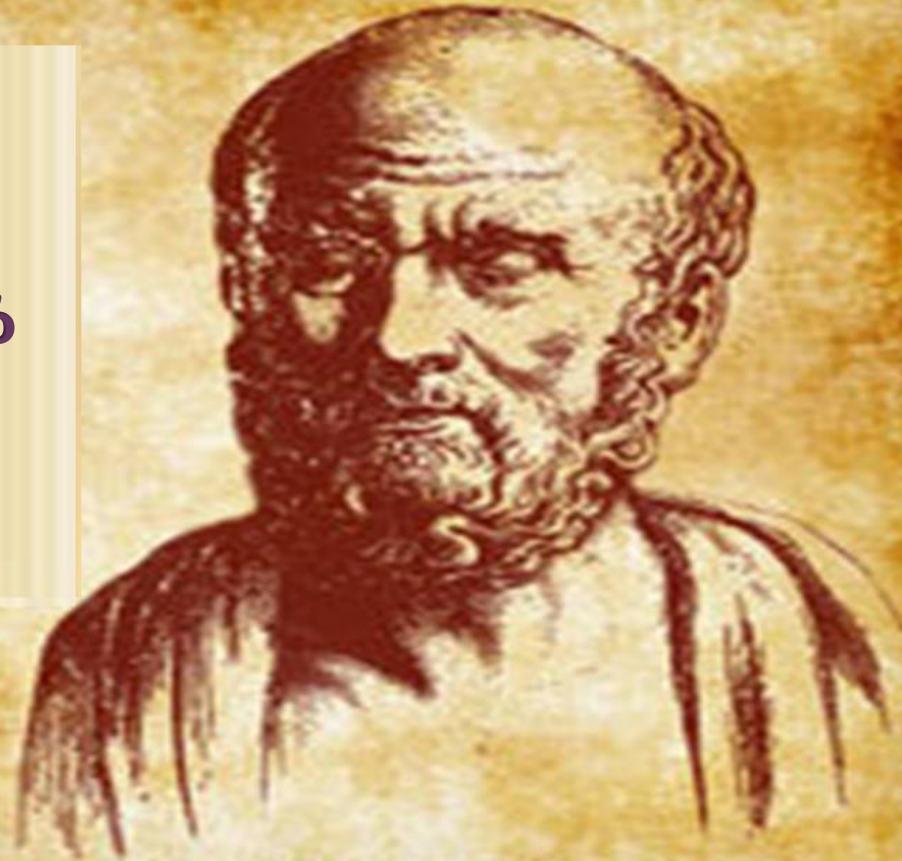
FMT	FFT	Diet	Fermented foods	Prebiotics	Probiotics	Phage therapy	Postbiotics
							
<ul style="list-style-type: none"> + Effective in modulating the microbiota - Complexity prevents standardisation 	<ul style="list-style-type: none"> + Reduced chance of infection compared to FMT - Sensitive to preparation protocol 	<ul style="list-style-type: none"> + Large-scale effect on both the host and microbiota - Difficult to change habitual eating habits 	<ul style="list-style-type: none"> + Culturally acceptable method to expose the host to diverse living microbes - Highly variable content which is source dependant 	<ul style="list-style-type: none"> + Substrate specific modulation effects - Reliant on the target microbes being present 	<ul style="list-style-type: none"> + Ability to engraft and enrich the community - Limited number of studied strains and underlying mechanisms 	<ul style="list-style-type: none"> + Limited collateral impact on non-target commensals - Lab phage may be ineffective against native strains 	<ul style="list-style-type: none"> + Directly effects the host - Requires regular doses

Συμπεράσματα

- Το μικροβίωμα είναι το κλειδί της εξατομικευμένης θεραπείας πολλών νοσημάτων
- Η τροποποίηση του μικροβιώματος προσφέρει πολλές υποσχόμενες δυνατότητες για τη διαχείριση της ΧΝΝ
- Απαιτούνται μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για να αποδειχθεί η ασφάλεια αυτών των παρεμβάσεων στους ασθενείς με ΧΝΝ.

**«Όλες οι
ασθένειες
προέρχονται από
το έντερο»**

**Ιπποκράτης
400π.χ.**





Σας ευχαριστώ