



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΟΡΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η μεταμόσχευση του
μικροβιώματος στην σύγχρονη θεραπευτική»**

ΜΑΡΙΑ ΛΩΛΟΥ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Ιωσήφ Παπαπαρασκευά για την πολύτιμη βοήθεια του, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την συνεχή στήριξη που μου παρείχε.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την έμπρακτη στήριξη και την υπομονή που έδειξε. Επίσης την φίλη μου Κωνσταντίνα που βοήθησε στην εκπόνηση της εργασίας και η βοήθεια της ήταν πραγματικά ανεκτίμητη.

Περίληψη

Το μικροβιακό οικοσύστημα (ή μικροβίωμα) είναι ένα σύνολο μικροοργανισμών σε συμβιωτική σχέση με το ανθρώπινο σώμα και το επηρεάζει τόσο στην υγεία όσο και στην ασθένεια. Η απώλεια, μερική ή ολική του μικροβιώματος (λόγω χρήσης αντιβιοτικών, λόγω ορμονικών αλλαγών, ή άλλων παραγόντων, εξωγενών ή ενδογενών) ή η αλλαγή των ειδών που το απαρτίζουν μπορεί να οδηγήσει σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων. Ως εκ τούτου η προσπάθεια αποκατάστασης του μικροβιώματος αποτελεί μια από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που δρουν συμπληρωματικά στην σύγχρονη θεραπευτική. Η προσπάθεια αυτή της αναπλήρωσης μπορεί να περιλαμβάνει απλές τεχνικές όπως η λήψη προβιοτικών σκευασμάτων, ή πιο σύνθετες όπως η ολική ή μερική μεταμόσχευση μικροβιώματος συγκεκριμένου μέρους του σώματος. Η αναζήτηση ανέδειξε το μεγάλο εύρος των παθήσεων που μπορεί η μεταμόσχευση μικροβιώματος να έχει θεραπευτικά αποτελέσματα, από μεταβολικές μέχρι ψυχιατρικές, αλλά και τις τεχνικές και διαδικασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την μεταμόσχευση. Αναμένεται η μεταμόσχευση μικροβιώματος να δώσει μια διαφορετική διάσταση στη κατανόηση της πολυπλοκότητας σε ένα πλήθος ασθενειών και στην σύγχρονη θεραπευτική τους προσέγγιση. Η εισαγωγή της διαδικασίας, στη ρουτίνα της κλινικής, πράξης αναμένεται τα επόμενα χρόνια.

Λέξεις κλειδιά: μικροβίωμα, δυσβίωση, μεταμόσχευση κοπράνων, μεταμόσχευση μικροβιώματος, FMT

Abstract

The microbial ecosystem (or microbiome) is a set of microorganisms in a symbiotic relationship with the human body and affects both health and disease. The loss, partial or all the microbiome (due to the use of antibiotics, due to hormonal changes, or other factors, exogenous or endogenous) or the change of the species that make it up can lead to a plethora of pathological conditions. Therefore, the effort to restore the microbiome is one of the therapeutic approaches that act in addition to modern therapy. The effort for replenishment may involve simple techniques such as taking probiotics, or more complex ones such as total or partial microbiome transplantation of a specific part of the body. The research pointed out the wide range of diseases that microbiome transplantation can have therapeutic effects, from metabolic to psychiatric, but also the techniques and procedures used during transplantation. Microbiome transplantation is expected to give a different side to understanding the complexity to a number of diseases and their modern therapeutic approach. The introduction of the procedure, into the routine of clinical practice, is expected in the future years.

Key words: microbiome, dysbiosis, fecal transplant, microbiome transplantation, FMT

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Abstract	5
Εισαγωγή	7
Κεφάλαιο 1 ^ο Μικροβίωμα και ο ρόλος του.....	8
Κεφάλαιο 2 ^ο Διαταραχές του μικροβιώματος.....	20
Κεφάλαιο 3 ^ο Αποκατάσταση μικροβιώματος με φαρμακευτική ή άλλη αγωγή.....	27
Κεφάλαιο 4 ^ο Αποκατάσταση μικροβιώματος με μεταμόσχευση.....	34
Συμπεράσματα	84
Βιβλιογραφία.....	86

Εισαγωγή

Οι εξελίξεις στην αλληλούχηση των μικροβιακών γονιδιωμάτων έδωσαν νέα στοιχεία για τον ρόλο των μικροβίων του εντέρου στην υγεία και στις ασθένειες, με αποτέλεσμα ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενειών να έχει χαρακτηριστεί από μοναδικές αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργικότητα των μικροβίων αυτών (Allegretti, et al., 2019). Παρόλο αυτά, είναι αβέβαιο εάν αυτές οι αλλαγές είναι αιτία, συνέπεια ή παρεπόμενες στην εν λόγω ασθένεια (Allegretti, et al., 2019). Το μικροβίωμα αναφέρεται ως ολόκληρη η μικροβιακή κοινότητα ενός δεδομένου οικοτόπου, η γενετική πληροφορία που περιέχει και το περιβάλλον που αλληλεπιδρά και χρησιμοποιείται στην αγγλική ορολογία ως «microbiota» ή «microbiome» (Egert, et al., 2017). Συνήθως με τον όρο «microbiota» εννοούνται οι μικροβιακές ταξινομικές μονάδες που σχετίζονται με ένα δεδομένο περιβάλλον, ενώ ο όρος «microbiome» περιλαμβάνει τόσο τα μικρόβια όσο και το γενετικό τους υλικό (DNA/RNA) και το περιβάλλον τους (Egert, et al., 2017). Το «microflora» είναι ένας άλλος ευρέως χρησιμοποιούμενος όρος, ωστόσο προέρχεται από μια εποχή που η μικροβιολογία ήταν υποκλάδος της βοτανικής και γι' αυτό συνήθως αποφεύγεται (Egert, et al., 2017).

Η γαστρεντερική οδός φιλοξενεί έναν εξαιρετικά μεγάλο αριθμό βακτηρίων, ιών και μικροβιακών ευκαρυώτων που αποτελούν το μικροβίωμα του εντέρου (Limketkai, et al., 2019). Υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 100 τρισεκατομμύρια (10^{14}) μικρόβια που αντιστοιχούν σε περίπου 2 εκατομμύρια γονίδια, σε σύγκριση με τα 21.000 γονίδια που βρέθηκαν στον άνθρωπο (Limketkai, et al., 2019). Οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου, των θρεπτικών ουσιών που διασχίζουν το γαστρεντερικό σωλήνα, των μεταβολικών προϊόντων και ο ίδιος ο ανθρώπινος ξενιστής συμβάλλουν στη δυναμική ισορροπία μεταξύ υγείας και ασθένειας (Limketkai, et al., 2019).

Παρόλο που δεν υπάρχει ένας συμφωνημένος ορισμός του υγιούς μικροβιώματος του εντέρου, έχουν εδραιωθεί ως βασικοί δείκτες μιας υγιούς κατάστασης, η υψηλή συνολική μικροβιακή ποικιλομορφία, η σταθερότητα και η διεκπεραίωση σημαντικών λειτουργιών (Allegretti, et al., 2019). Αυτή η ισορροπία του μικροβιακού οικοσυστήματος ονομάζεται ευβίωση και είναι μια θεμελιώδης έννοια, ενώ ως

δυσβίωση ορίζεται ένα οικοσύστημα στο οποίο τα βακτήρια δεν ζουν πλέον μαζί σε μία αμοιβαία αρμονία (Iebba, et al., 2016).

Ενώ πολλοί πιθανοί συγχυτές (π.χ. διατροφή, φάρμακα, εκθέσεις σε παθογόνα και η υγιεινή του ξενιστή) μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση του μικροβιώματος ανεξάρτητα από κάποια ασθένεια, έχει αποδειχτεί ότι η δυσβίωση των μικροβίων μεταβάλλει την εντερική διαπερατότητα, τη φυσιολογική λειτουργία και το μεταβολικό προφίλ ώστε όλα αυτά να μπορούν να οδηγήσουν σε ασθένεια (Limketkai, et al., 2019). Οι διαταραχές αυτές αυξάνουν το ενδιαφέρον για τη χρήση της μεταμόσχευσης μικροβιώματος με στόχο τη διόρθωσή τους, με την πλειοψηφία των μεταμοσχεύσεων να έχουν εφαρμογή στο εντερικό μικρόβιομα (Allegretti, et al., 2019).

Κεφάλαιο 1^ο Μικροβίωμα και ο ρόλος του

1.1. Μικροβίωμα

Το μικροβίωμα αποτελεί το σύνολο των μικροοργανισμών στο ανθρώπινο σώμα και περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό βακτηρίων, αρχαίων, μυκήτων και ιών (Daliria, et al., 2018). Όλες οι επιφάνειες του σώματος που έρχονται σε επαφή με το περιβάλλον, όπως το δέρμα, το γαστρεντερικό, το ουρογεννητικό και το αναπνευστικό αποικίζονται από μικροοργανισμούς και επηρεάζουν την σύνθεση του μικροβιώματος. Η συντριπτική πλειοψηφία των συμβιωτικών μικροοργανισμών κατοικεί στο παχύ έντερο, με εκτιμήσεις περίπου 10^{13} βακτήρια (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Το μικροβίωμα των ενηλίκων έχει δείξει ότι είναι συγκριτικά σταθερό και είναι σχετικά όμοια μεταξύ των ατόμων ακόμη και όταν υπάρχουν δραστικές αλλαγές στη διατροφή και στα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και με την χρήση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών (Kang & Cai, 2017).

1.2. Το εντερικό μικροβίωμα

Το εντερικό μικροβιακό οικοσύστημα αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό βακτηρίων, αρχαίων, μυκήτων, ιών και ζυμομυκήτων (Daliria, et al., 2018). Η ανακάλυψη των τεχνολογιών αλληλούχισης γονιδίων ελευθέρωσε τους επιστήμονες από τους περιορισμούς της καλλιέργειας βακτηρίων και αποκάλυψε περισσότερους από 100 τρισεκατομμύρια συμβιωτικούς μικροοργανισμούς μέσα στον άνθρωπο

(Chen, et al., 2019). Μεταξύ των διαφορετικών βακτηριακών ειδών, τα πέντε κυρίαρχα φύλα είναι *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* και *Proteobacteria* (Chen & Devaraj, 2018). Η πλειοψηφία του εντερικού μικροβιώματος ενός ενήλικα αποτελείται από δύο φύλα, τα *Bacteroidetes* και *Firmicutes* και λιγότερο τα φύλα των *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* και *Cyanobacteria* (Bellocchi & Volkmann, 2018). Τα *Firmicutes* αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό (60%), με σχεδόν 200 γένη και περιλαμβάνονται τα *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Roseburia* και *Clostridium* (Ganesan, et al., 2018). Τα *Firmicutes* αναγνωρίζονται ως οι κυρίαρχοι παραγωγοί βουτυρικού στο έντερο και ειδικά στον αποχρωματισμό των δύσπεπτων πολυσακχαριτών (Ganesan, et al., 2018). Τα *Bacteroidetes* είναι σε μικρότερες αναλογίες (10%) και περιλαμβάνονται τα *Alistipes*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas* και *Prevotella*, τα οποία χρησιμοποιούν τεράστια ποσότητα υποστρωμάτων και είναι οι κύριοι παραγωγοί προπιονικού, ενώ τα *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* and *Collinsella*), *Betaproteobacteria* (*Escherichiacoli* and *Desulfovibrio*), *Verrucomicrobia* (*Akkermansiamuciniphila*) και *Fusobacteria* υπάρχουν σε μικρότερους αριθμούς στο υγιές έντερο (Ganesan, et al., 2018). *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, και *Ruminococcus* είναι τα κυρίαρχα γένη στον εντερικό αυλό, ενώ *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, και *Akkermansia* είναι κυρίαρχα στη επιφάνεια του βλεννογόνου (Gagliardi, et al., 2018).

Η εμπλοκή των μικροβίων του εντέρου στην ανάπτυξη και την ωρίμανση ξεκινά από τη μήτρα, αφού βακτήρια έχουν εντοπιστεί στον πλακούντα υγιών μητέρων (White, et al., 2018). Το έντερο κατά τη γέννηση είναι ένα αερόβιο περιβάλλον και μόνο τα δυνητικά αναερόβια, όπως τα μέλη της οικογένειας *Enterobacteriaceae*, μπορούν να αναπτυχθούν και μετά από λίγες ημέρες, ο εντερικός αυλός γίνεται αναερόβιος, επιτρέποντας μόνο σε αναερόβια όπως *Bifidobacterium*, *Clostridium* και *Bacteroides* να αποικίσουν (De Luca & Shoenfeld, 2019). Μετά τη γέννηση, το βρέφος αποκτά μικρόβια από το περιβάλλον, τα τρόφιμα και τους κοντινούς ανθρώπους και στη συνέχεια τον πρώτο μήνα της ζωής, το μικροβίωμα του εντέρου είναι λιγότερο σταθερό και η βιοποικιλότητά του θα αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου (Gagliardi, et al., 2018).

Ο τοκετός (φυσιολογικός ή καισαρική τομή), καθώς και η διατροφή (θηλασμός ή βρεφικό γάλα) είναι παράγοντες που επηρεάζουν έντονα τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, αφού εξελίσσεται ταχέως και σταθεροποιείται σε ηλικία περίπου 3 ετών (Gagliardi, et al., 2018). Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι υπήρχαν διαφορές μεταξύ των μικροβιωμάτων στις γυναίκες κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με εκείνο του τρίτου τριμήνου, καθώς στους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης υπήρχε αφθονία *Proteobacteria* και *Actinobacteria* και έλλειψη των *Faecalibacterium* (παραγωγός βακτηριακού βουτυρικού με αντιφλεγμονώδης δράση) (De Luca & Shoenfeld, 2019). Τα νεογνά που εκτίθενται στον κόλπο κατά την διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού, αποκτούν βακτηριακές κοινότητες που μοιάζουν με το κοιλιακό μικροβιότοπο της μητέρας τους (*Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia* spp.) και αντιστρόφως, αυτά που γεννιούνται με καισαρική τομή φιλοξενούν βακτηριακές κοινότητες παρόμοιες με εκείνες που βρέθηκαν στην επιφάνεια του δέρματος (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* και *Propionibacterium*) (De Luca & Shoenfeld, 2019).

Η ικανότητα του γαστρεντερικού βλεννογόνου του νεογέννητου να προσαρμόζεται στον αποικισμό των μικροοργανισμών δεν είναι πλήρως κατανοητή, ωστόσο, το πρωτόγαλα και το μητρικό γάλα είναι πλούσια σε ανοσοσφαιρίνη Α (IgA), σημαντική για την εξουδετέρωση των παθογόνων και την αποφυγή της μετατόπισης μέσω του εντερικού επιθηλίου, εξασφαλίζοντας έτσι, την ομοιόσταση μεταξύ των βακτηρίων του συμβιωτικού εντέρου και του επιθηλίου του βλεννογόνου (De Luca & Shoenfeld, 2019). Το μητρικό γάλα περιέχει αρκετούς μεταβολίτες, όπως γαγγλιοσίδες, λακτοφερίνη (Lf) και ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος (HMOs) που παρέχουν προστασία έναντι μολυσματικών παραγόντων (De Luca & Shoenfeld, 2019). Επιπλέον, οι HMOs εμφανίζουν κάποια πρεβιοτικά αποτελέσματα που συμβάλλουν στον αποικισμό συγκεκριμένων βακτηρίων (*Bifidobacterium longum*), διατηρώντας έτσι την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού (De Luca & Shoenfeld, 2019). Κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών, η διατροφή είναι σχεδόν αποκλειστικά γάλα, ευνοώντας το *Bifidobacterium*, ενώ έπειτα με τον απογαλακτισμό και την εισαγωγή στερεών τροφών, εμφανίζεται μια αύξηση των *Bacteroides*, *Clostridium* και *Ruminococcus* και μείωση των *Bifidobacterium* και *Enterobacteriaceae* (De Luca & Shoenfeld, 2019).

Με βάση τη διαβάθμιση του pH, διαφορετικές μικροβιακές κοινότητες κατοικούν σε διαφορετικά μέρη του γαστρεντερικού σωλήνα, έτσι στο λεπτό έντερο επικρατούν

Firmicutes (*Lactobacilli*) καθώς και *Proteobacteria*, ενώ στο παχύ έντερο συγκεντρώνονται αναερόβια όπως *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia* και *Akkermansia* (Chen & Devaraj, 2018), λόγω κυρίως της υψηλότερης συγκέντρωσης οξυγόνου στο λεπτό από ότι στο παχύ έντερο (Heiss & Olofsson, 2018). Παρατηρούνται ορισμένες διαφορές μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου των ηλικιωμένων με αυτό των νεαρών ενηλίκων, κυρίως όσον αφορά την επικράτηση των γενών *Bacteroides* και *Clostridium* σε ηλικιωμένους και του *Firmicutes* σε νεαρούς ενήλικες (Gagliardi, et al., 2018). Αν οι αλλαγές στο εντερικό και εξωτερικό περιβάλλον οδηγήσουν σε μείωση της κυρίαρχης μικροχλωρίδας του εντέρου, η ανισορροπία που θα συμβεί με τα παθογόνα, θα προκαλέσει νόσο (Shen, et al., 2018).

Οι εντερικοί μικροοργανισμοί χωρίζονται σε αναερόβια βακτήρια, δυνητικά αναερόβια βακτήρια και αερόβια βακτήρια με τα αναερόβια βακτήρια να είναι τα κυρίαρχα εντερικά βακτήρια και να διανέμονται κυρίως στο παχύ έντερο και στο λεπτό έντερο (Shen, et al., 2018). Τα περισσότερα από τα βακτήρια ζουν στην επιφάνεια του εντερικού βλεννογόνου και συνδέονται στην επιφάνεια των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων για να σχηματίσουν ένα στρώμα βακτηριακού βιοφίλμ, το οποίο τελικά επηρεάζει τον εντερικό μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών, την εντερική διαπερατότητα και τη λειτουργία του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος (Shen, et al., 2018).

Όπως σημειώθηκε και προηγουμένως, ανάλογα με τον ρόλο τους στον ξενιστή, το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να χωριστεί σε τρεις κατηγορίες (Shen, et al., 2018). Η πρώτη κατηγορία περιέχει τα φυσιολογικά βακτήρια, που βρίσκονται σε συμβίωση με τον ξενιστή, συνδέονται με τα βαθιά επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατροφή και στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού και είναι τα κυρίαρχα του εντέρου (π.χ. *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, και *Peptococcus*) (Shen, et al., 2018). Η δεύτερη κατηγορία περιέχει υπό όρους παθογόνα που κατοικούν στον ξενιστή πρόκειται κυρίως για δυνητικά αερόβια βακτήρια και εντερικά μη κυρίαρχα (π.χ. *Enterococcus* και *Enterobacter*), είναι αβλαβή όταν διατηρείται η εντερική ισορροπία, αλλά μπορεί να είναι επιβλαβή για τον άνθρωπο υπό ορισμένες συνθήκες (Shen, et al., 2018). Η τρίτη κατηγορία περιέχει κυρίως παθογόνα (π.χ. *Proteus* και *Pseudomonas*), όταν είναι σε ισορροπία μακροπρόθεσμα ο αποικισμός παθογόνων είναι σπάνιος και ο αριθμός των οργανισμών αυτών είναι μικρός και άρα δεν εκδηλώνουν νόσο (Shen, et al., 2018).

Ο γαστρεντερικός σωλήνας θεωρείται ένα από τα πιο ενεργά ανοσολογικά συστήματα, καθώς τα λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα τόσο της φυσικής όσο και της ειδικής ανοσίας βρίσκονται σε μεγαλύτερη αφθονία στην τεράστια επέκταση του βλεννογόνου του εντέρου και αλληλεπιδρούν όχι μόνο με τον εμφανή αριθμό των εξωγενών αντιγόνων, αλλά και με το μικροβίωμα (Bellocchi & Volkmann, 2018). Αν και σημαντικές βιταμίνες όπως φυλλικό οξύ, θειαμίνη, βιοτίνη, παντοθενικό οξύ, ριβοφλαβίνη και βιταμίνη Κ είναι διαθέσιμες στη διατροφή, τα βακτήρια του εντέρου συνθέτουν αυτές τις βιταμίνες στον ξενιστή (Dalíria, et al., 2018). Μελέτες έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα του εντέρου έχει κρίσιμο ρόλο στην ανοσία του ξενιστή, τον μεταβολισμό και συμβάλλει ακόμη στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου (Chen, et al., 2019). Παράλληλα με τον μικροβιακό αποικισμό, το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να μάθει να ανέχεται τη μεγάλη ποσότητα αντιγόνων που υπάρχουν στο περιβάλλον, καθώς ο αποικισμός στα πρώτα στάδια της ζωής συμβαίνει σε συνδυασμό με την ανάπτυξη, επέκταση και εκπαίδευση του ανοσοποιητικού συστήματος (Gagliardi, et al., 2018). Έτσι παράγοντες με αρνητικό αντίκτυπο στη σύνθεση του μικροβιώματος, κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων αποικισμού, θα μπορούσαν να είναι προγνωστικοί για διάφορες ασθένειες που θα αναπτυχθούν τα μετέπειτα χρόνια (Gagliardi, et al., 2018).

Το μικροβίωμα μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης του ξενιστή ή στην ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών (Gagliardi, et al., 2018). Η συμβίωση μεταξύ βακτηρίων και ξενιστών παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και την ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος, κάτι που είναι εφικτό μέσω υποδοχέων PRR (Pattern Recognition Receptors), που περιλαμβάνουν οικογένειες Toll-like υποδοχέων (TLR), υποδοχέων τύπου nucleotide-binding oligomerization domain like (NOD), υποδοχέων λεκτινής τύπου C (CLR), υποδοχέων τύπου cytosolic DNA (CDR) κλπ. (De Luca & Shoenfeld, 2019). Επιπλέον, τα συμβιωτικά βακτήρια (*Bacteroides fragilis*), μέσω της παραγωγής σφιγγολιπιδίων, μπορούν να επηρεάσουν την ενεργοποίηση κυττάρων φυσικών φονέων (NK) και στη συνέχεια να ρυθμίσουν το ανοσοποιητικό σύστημα μέχρι την ενηλικίωση (De Luca & Shoenfeld, 2019). Στην εντερική οδό, οι συμβιωτικοί μικροοργανισμοί μπορούν να ρυθμίσουν τη λειτουργία των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων (Treg) μέσω της παραγωγής IL-10 και TGF-β (De Luca & Shoenfeld, 2019). Το *B. fragilis* παράγει τον πολυσακχαρίτη Α (PSA) ικανό να

προκαλέσει παραγωγή IL-10 από τα εντερικά T κύτταρα, και να περιορίσει τις αποκρίσεις T βοηθητικού κυττάρου τύπου 17 (Th17) κατά τη διάρκεια της εντερικής φλεγμονής (De Luca & Shoenfeld, 2019). Ταυτόχρονα, άλλοι βακτηριακοί μεταβολίτες, όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), και συγκεκριμένα το βουτυρικό, αυξάνουν τη λειτουργία των κυττάρων Treg και των μακροφάγων αναστέλλοντας την έκφραση του γονιδίου histone deacetylases (HDAC) (De Luca & Shoenfeld, 2019). Επιπλέον, τα αντισώματα έναντι του *Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs) είναι ένας συγκεκριμένος ορολογικός δείκτης της νόσου Crohn (CD) εμφανιζόμενος πριν από την έναρξη του CD στο 32% των περιπτώσεων, αλλά παράλληλα χρησιμοποιείται ως ανοσοενισχυτικό στα εμβόλια και αυτό οδήγησε τους επιστήμονες να σκεφτούν έναν υποθετικό κίνδυνο ανάπτυξης ανώμαλης ανοσολογικής ενεργοποίησης που μπορεί να σχετίζεται με ένα αυτοάνοσο/φλεγμονώδες σύνδρομο που προκαλείται από ανοσοενισχυτικά (ASIA) (De Luca & Shoenfeld, 2019).

Τα εντερικά βακτήρια διεγείρουν τον εντερικό βλεννογόνο προκαλώντας χαμηλό επίπεδο φλεγμονής (Shen, et al., 2018). Αυτή η φλεγμονή συμβάλλει στο σχηματισμό και στη βελτίωση του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο παρακολουθεί και απομακρύνει τα επιβλαβή βακτήρια για τη διατήρηση της υγείας του σώματος (Shen, et al., 2018). Τα εντερικά βακτήρια συμμετέχουν επίσης σε σημαντικές φυσιολογικές μεταβολικές δραστηριότητες, όπως το *Propionibacterium freudenreichii* ET-3 μπορεί να παράγει μεγάλες ποσότητες πρόδρομης βιταμίνης K2 (Shen, et al., 2018). Το οξικό οξύ, το βουτυρικό οξύ και το προπιονικό οξύ είναι τα πιο άφθονα SCFAs (Shen, et al., 2018). Το *Faecalibacterium prausnitzii* και το *Roseburia* είναι βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ και θεωρούνται συνήθως ως προβιοτικοί μικροοργανισμοί, καθώς το βουτυρικό μπορεί να προστατεύσει την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου, προωθεί την εντερική απόκριση στο ανοσοποιητικό, αναστέλλει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, μειώνει τη δραστηριότητα των ενζύμων που προωθούν τον καρκίνο, προστατεύοντας έτσι το εντερικό τοίχωμα και μειώνοντας την εντερική φλεγμονή και την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (Shen, et al., 2018).

Οι PRR επηρεάζουν άμεσα τη σύνθεση των μικροβίων καθώς μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι τα ποντίκια που δεν έχουν TLR5 εμφανίζουν αλλοιωμένο μικροβίωμα και αναπτύσσουν κολίτιδα και παχυσαρκία, ενώ τα ποντίκια που δεν διαθέτουν NLR

έχουν μειωμένη ικανότητα πρόληψης εντερικού αποικισμού από παθογόνα βακτήρια (Bellocchi & Volkmann, 2018). Ένας περιορισμένος αριθμός βακτηρίων, που αποικίζουν το λεπτό έντερο, είναι σε θέση να διεγείρει την ειδική ανοσία, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων Th1 και Th17 για να αυξήσουν την άμυνα ενάντια στις λοιμώξεις (Bellocchi & Volkmann, 2018). Μελέτες δείχνουν ότι το *Bacteroides fragilis* προάγει τη ρυθμιστική λειτουργία των Β κυττάρων των βλεννογόνων και επιλεγμένα στελέχη *Clostridia* είναι σε θέση να επάγουν κατά προτίμηση Tregs στο παχύ έντερο (Bellocchi & Volkmann, 2018).

Η επικοινωνία μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και του εντέρου είναι αμφίδρομη, και αναφέρεται ως «άξονας εντερικού μικροβιώματος-εγκεφάλου», καθώς το έντερο μπορεί να αλληλεπιδράσει με τον εγκέφαλο μέσω διαφόρων οδών και μέσω κοινού μεταβολισμού, όπως των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCAFs), της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) (De Luca & Shoenfeld, 2019). Αρκετές μελέτες γονότυπου που συσχετίζουν τον γονότυπο του ξενιστή με τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου έχουν αποκαλύψει μια γενετική συσχέτιση του ανθρώπινου γονιδιακού τόπου της λακτάσης με αφθονία *Bifidobacterium* που παρέχει στοιχεία αλληλεπίδρασης γονιδίου-δίαιτας-μικροβιώματος και δίνοντας νέες ενδείξεις σχετικά με την παθογένεση της δυσανεξίας στη λακτόζη (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Η γκρελίνη είναι η μόνη ορμόνη που προκαλεί πείνα ή όρεξη και σχετίζεται με την σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου (de Clercq, et al., 2017). Σε μελέτη με τρωκτικά, εξέτασαν την επίδραση του περιορισμού των τροφίμων και της άσκησης στα επίπεδα γκρελίνης σε σχέση με τη μικροβιακή σύνθεση, όπου τα τρωκτικά με αυξημένο αριθμό *Bifidobacterium*, *B.coccoides-Eubacteriumrectale* και *Lactobacillus* έδειξαν σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα γκρελίνης (de Clercq, et al., 2017).

1.3.Στοματικό μικροβίωμα

Σε μελέτες στην στοματική κοιλότητα, χρησιμοποιώντας συγκριτικές αναλύσεις του γονιδίου 16S DNA, ανιχνεύθηκαν 687 κυρίαρχα είδη με πολλά ήδη γνωστά όπως *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Treponema*, *Tannerella*, *Fusobacterium*, *Granulicatella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga* και *Streptococcus*, καθώς και λιγότερο γνωστά είδη, π.χ., μελών των φύλων SR1, GN02 και TM7, *Fretibacterium*, *Solobacterium* και *Abiotrophia* (Krishnan, et al.,

2017). Περίπου 400 με 500 είδη ανιχνεύτηκαν μόνο στην ουλοδοντική σχισμή και τα υπόλοιπα στη γλώσσα, στην επιφάνεια των δοντιών, στον στοματικό βλεννογόνο, στις αμυγδαλές, στην μαλακή και σκληρή υπερώα και στον προθάλαμο των χειλιών (Krishnan, et al., 2017). Το μικροβίωμα του σάλιου αποτελείται από ένα μείγμα μικροβίων που απομονώνονται από όλες τις τοποθεσίες (Krishnan, et al., 2017). Αν και υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη περιοχών από διαφορετικά είδη που ανιχνεύονται σε όλες τις στοματικές τοποθεσίες, όπως *Streptococcus*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Neisseria* και *Prevotella*, μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει ειδική τοποθεσία (Krishnan, et al., 2017). Για παράδειγμα, τα είδη της *Rothia* αποικίζουν τυπικά τις επιφάνειες της γλώσσας ή των δοντιών, η *Simonsiella* αποικίζει μόνο τον σκληρό ουρανίσκο, ο *Streptococcus salivarius* αποικίζει κυρίως τη γλώσσα και τα *Treponema* περιορίζονται τυπικά στην ουλοδοντική σχισμή (Krishnan, et al., 2017). Τα στοματικά βακτήρια εμφανίζουν εξειδίκευση για τις αντίστοιχες θέσεις αποικισμού τους και με το ένα προς το άλλο, με την θέση να ελέγχεται από τη δέσμευση adhesin-υποδοχέα (Krishnan, et al., 2017). Μερικοί υποδοχείς προέρχονται από συστατικά των σιελογόνων, όπως πρωτεΐνες πλούσιες σε προλίνη ή σερίνη, που αλλάζουν όταν προσροφώνται σε επιφάνειες όπως η επιφάνεια των δοντιών (Krishnan, et al., 2017).

Οι αρχικοί αποικιστές της στοματικής κοιλότητας των νεογνών προέρχονται από την οδό της γέννησης, το μητρικό γάλα και το στόμα της μητέρας (Kilian, 2018). Αυτοί οι αρχικοί αποικιστές περιλαμβάνουν βακτήρια, όπως *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* και *Streptococci*, τα οποία αναπτύσσονται από συστατικά του μητρικού γάλακτος (Kilian, 2018). Έτσι, η μέθοδος σίτισης (θηλασμός ή βρεφικό γάλα) επηρεάζει το στοματικό μικροβίωμα του βρέφους, με τα βρέφη που θηλάζουν να περιέχουν *Lactobacilli* στο στόμα, με αντιμικροβιακές ιδιότητες, σε σχέση με βρέφη που δεν θηλάζουν (Kilian, 2018). Η σημασία του είδους του τοκετού αποδεικνύεται από την παρατήρηση ότι το είδος *Streptococcus mutans* αποκτήθηκε σχεδόν ενός έτος νωρίτερα σε βρέφη που γεννήθηκαν με καισαρική τομή σε σύγκριση με βρέφη που είχαν φυσιολογικό τοκετό (Kilian, 2018). Εντός των πρώτων έξι εβδομάδων της ζωής, το μικροβίωμα του βρέφους υφίσταται σημαντικές αλλαγές, με την δομή και την λειτουργία του να επεκτείνονται σημαντικά, να διαφοροποιούνται και τα είδη *Streptococci* και *Veillonella* να είναι σε αφθονία (Kilian, 2018). Οι περιβαλλοντικές παράμετροι, όπως το pH, το οξυγόνο, οι

υποδοχείς για βακτηριακές προσκολλητίνες και η διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών, ποικίλλουν σε διαφορετικές θέσεις στην στοματική κοιλότητα και έτσι δημιουργούνται πολλές διαφορετικές θέσεις που μπορούν να καταληφθούν από συγκεκριμένες ομάδες οργανισμών με διαφορετικά λειτουργικά χαρακτηριστικά (Kilian, 2018). Οι επακόλουθες φυσιολογικές αλλαγές του τοπικού περιβάλλοντος ως αποτέλεσμα της ανάπτυξης των δοντιών, της εφηβείας και της εγκυμοσύνης επηρεάζουν τη σχετική αναλογία των βακτηρίων του στοματικού μικροβιώματος (Kilian, 2018). Με την πάροδο του χρόνου, κυριαρχούν άλλες μικροβιακές κοινότητες, συμπεριλαμβανομένων των *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella*, *Neisseria* και *non pigmented Prevotella* (Krishnan, et al., 2017). Με την ανάπτυξη των δοντιών, παρατηρείται αύξηση στην παρουσία *Leptotrichia*, *Campylobacter* και πρόσθετα είδη όπως το *Prevotella denticola* και μέλη των *Fusobacterium* και *Selenomonas* (Krishnan, et al., 2017). Η ανάπτυξη των δοντιών δημιουργεί έναν νέο βιότοπο, την ουλοδοντική σχισμή, η οποία τρέφεται από το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής (GCF) (Krishnan, et al., 2017). Μαζί με το σάλιο, το GCF είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ακεραιότητας των σχισμών των ούλων και περιέχει αντιμικροβιακά πεπτιδία, ανοσοσφαιρίνες και μια σειρά από άλλες δραστικές πρωτεΐνες που επηρεάζουν την οικολογία της στοματικής κοιλότητας (Krishnan, et al., 2017). Επιπλέον, περιέχει θρεπτικά συστατικά απαραίτητα για την μόνιμη μικροχλωρίδα (Krishnan, et al., 2017).

Τα στοματικά βακτήρια σχηματίζουν βιοφίλμ και η παραγωγή οξέος από αυτό σχετίζεται κυρίως με τους *Streptococci* και *Lactobacilli*, με τους πρώτους να παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ποικιλομορφία στις οξυγενείς και οξεοπαραγωγικές ιδιότητές τους (Kilian, 2018). Τα είδη *S. mutans* και *Streptococcus sobrinus* καταβολίζουν τη σακχαρόζη μετατρέποντάς την σε γαλακτική (Kilian, 2018). Μερικά άλλα μέλη της μικροβιακής κοινότητας, συμπεριλαμβανομένων των *S. oralis* subsp. *dentisani*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *Streptococcus parasanguinis* και *Streptococcus cristatus*, απελευθερώνουν αμμωνία κατά τον μεταβολισμό της αργινίνης, ο *Haemophilus parainfluenzae* και οι *Actinomyces* απελευθερώνουν αμμωνία από τη δραστηριότητα της ουρεάσης (Kilian, 2018). Έτσι, τα υψηλά επίπεδα παραγωγής αλκαλίων στο στοματικό περιβάλλον που δημιουργούνται από τη δραστηριότητα της ουρεάσης και της δεϊμινάσης της αργινίνης σχετίζονται με την απουσία τερηδόνας (Kilian, 2018). Τα είδη *Veillonella*, μεταβολίζουν το γαλακτικό οξύ σε ασθενέστερα

οξέα (Kilian, 2018). Όλα τα βακτήρια που συμβάλλουν σε αυτές τις δραστηριότητες είναι παρόντα στην στοματική κοιλότητα πιθανώς όλων των ατόμων, αλλά οι σχετικές τους αναλογίες, οι οποίες καθορίζουν το τελικό pH, εξαρτώνται από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Kilian, 2018).

1.4. Δερματικό μικροβίωμα

Το ανθρώπινο δέρμα αντιπροσωπεύει ένα από τα μεγαλύτερα και πιο ευπροσάρμοστα όργανα του ανθρώπινου σώματος, με την πλειονότητα των βακτηρίων του δέρματος να είναι τα *Actinobacteria*, *Firmicutes* και *Proteobacteria* (Egert, et al., 2017). Το δέρμα φιλοξενεί περίπου 10^{12} βακτήρια και με σημαντικές ποσότητες μυκήτων ($\approx 10\%$) (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Οι εγγενείς παράγοντες που επηρεάζουν το δερματικό μικροβίωμα είναι η ηλικία, το φύλο, η γενετική προδιάθεση, η ανοσολογική κατάσταση, οι υποκείμενες ασθένειες (δερματική και μη δερματική νόσος), η περιοχή του δέρματος και οι αλληλεπιδράσεις μικροβίων-μικροβίων (Egert, et al., 2017). Οι εξωγενείς παράγοντες περιλαμβάνουν, τον τρόπο ζωής, την οικιακή και προσωπική υγιεινή, τη συμβίωση και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως ο τόπος διαμονής και η ηλιακή ακτινοβολία (Egert, et al., 2017). Επιπλέον, το μικροβίωμα του δέρματος εξαρτάται από τη θέση του σώματος και αλλάζει με την πάροδο του χρόνου και την ηλικία (Egert, et al., 2017). Στις περιοχές των σμηγματογόνων κυριαρχούν τα *Propionibacterium* και *Staphylococcus* (Egert, et al., 2017). Μια πρόσφατη έκθεση έδειξε ότι τα *Archaea* μπορούν να αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 4% των ανθρώπινων προκαρυωτικών μικροβίων του δέρματος, κυρίως τα *Thaumarchaeota* και σε μικρότερο βαθμό επίσης τα *Euryarchaeota* (Egert, et al., 2017). Σύμφωνα με τη λειτουργία των *Thaumarchaeota* σε πολλά περιβαλλοντικά οικοσυστήματα, έχει προταθεί ότι έχουν ρόλο στον μεταβολισμό της αμμωνίας του δέρματος (Egert, et al., 2017).

Ο αρχικός αποικισμός του δέρματος εξαρτάται και αυτός από τον τοκετό, αφού τα νεογνά που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό αποκτούν βακτήρια που αποικίζουν τον κόλπο, ενώ τα νεογνά που γεννιούνται μέσω καισαρικής τομής αποκτούν μικροοργανισμούς που σχετίζονται με το δέρμα (Byrd, et al., 2018). Οι αναλογίες των βακτηρίων του δερματικού μικροβιώματος μεταβάλλονται κατά την εφηβεία, όπου υπάρχουν αυξημένα επίπεδα ορμονών και σμηγματογόνοι αδένες σε διέγερση που παράγουν επιπλέον σμήγμα (Byrd, et al., 2018). Έτσι, το δέρμα των ατόμων μετά την

εφηβεία ευνοεί την ανάπτυξη λιπόφιλων μικροοργανισμών, όπως το *Propionibacterium* spp. και *Corynebacterium* spp. και μυκήτων, όπως το *Malassezia* spp. (Byrd, et al., 2018).. Αντίθετα, τα προ-εφηβικά παιδιά έχουν αφθονία σε *Firmicutes* (*Streptococcaceae* spp.), *Bacteroidetes* και *Proteobacteria* (*betaproteobacteria* και *gammaproteobacteria*) και μια πιο διαφορετική κοινότητα μυκήτων (Byrd, et al., 2018). Παραμένει ασαφές εάν τα νέα στελέχη αποκτώνται κατά την εφηβεία ή εάν αλλάζει η σχετική αφθονία των ήδη υπαρχόντων στελεχών (Byrd, et al., 2018). Έτσι περιπτώσεις ατοπικής δερματίτιδας που σχετίζεται με τον *Staphylococcus* μειώνονται στην πλειονότητα των παιδιών πριν από την εφηβεία, ενώ η ποικιλόχρους πιτυρίαση σχετιζόμενη με *Malassezia* είναι πιο συχνή σε ενήλικες από ότι σε παιδιά (Byrd, et al., 2018). Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μικροβίων διαμορφώνουν τόσο την κατοικήσιμη μικροβιακή κοινότητα όσο και αποτρέπουν τον αποικισμό από παθογόνα βακτήρια (Byrd, et al., 2018). Οι πρώτοι μικροοργανισμοί που αναφέρθηκαν ότι αναστέλλουν τον σχηματισμό βιοφίλμ από το *S. aureus* ήταν ένα υποσύνολο στελεχών *S. epidermidis* που εκφράζουν την πρωτεάση σερίνης, την ενδοπεπτιδάση γλουταμύλ (GluSE), η οποία αποικοδομεί πρωτεΐνες που είναι ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό βιοφίλμ από *S. aureus* και την επιθηλιακή πρόσφυση στον ξενιστή (Byrd, et al., 2018). Έτσι, η δραστηριότητα της πρωτεάσης αυτής μαζί με τις αντιμικροβιακές δραστηριότητες της β-ντεφεσίνης, είναι επαρκής για να σκοτώσει τον *S. aureus* σε βιοφίλμ (Byrd, et al., 2018).

1.5. Κολπικό μικροβίωμα

Ένα υγιές κολπικό μικροβίωμα κυριαρχείται από *Lactobacilli*, αλλά έχουν εντοπιστεί πάνω από 250 είδη βακτηρίων στον κόλπο (Mendling, 2016). Άλλα βακτήρια που μπορούν να βρεθούν είναι *Actinomyces*, *Aerococcus*, *Allisonella*, *Alloscardovia*, *Anaerococcus*, *Arcanobacterium*, *Atopobium*, *Bacteroides*, *Balneimonas*, *Bifidobacterium*, *Blastococerbacter*, *Blastococcacetus*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Facklamia*, *Faecalibacterium*, *Finegoldia*, *Gardnerella*, *Gemella*, *Haemophilus*, *Lachnospiraceae*, *Massilia*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Mollicutes*, *Moryella*, *Olsinella*, *Parvimonas*, *Popinophocopus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Shuttleworthia*, *Sneathia*, *Solobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella* και *Ureaplasma* (Mendling, 2016). Ωστόσο, πριν από την εμμηνόρροια, το κολπικό μικροβίωμα είναι ένα ασταθές μείγμα δερματικού και εντερικού μικροβιώματος, το οποίο μπορεί να φιλοξενήσει

Lactobacilli (Mendling, 2016). Οι περιβαλλοντικές συνθήκες που δημιουργούνται από τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη με την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής φάσης των γυναικών, ευνοούν την ανάπτυξη των *Lactobacilli* (Mendling, 2016). Τα οιστρογόνα ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό του κολπικού επιθηλίου και την ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακού γλυκογόνου, ενώ η προγεστερόνη ενισχύει την κυτταρόλυση των επιθηλιακών κυττάρων, τα οποία απελευθερώνουν γλυκογόνο (Mendling, 2016). Τα *Lactobacilli* και άλλα βακτήρια είναι σε θέση να μεταβολίσουν αυτό το γλυκογόνο σε γλυκόζη και μαλτόζη και περαιτέρω σε γαλακτικό οξύ. Αυτό οδηγεί το κολπικό pH σε τιμές 3,8-4,4 το οποίο ορίζεται ως φυσιολογικό (Mendling, 2016). Έχουν περιγραφεί περισσότερα από 120 είδη *Lactobacilli* και στους κόλπους των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας υπάρχουν περισσότερα από δέκα διαφορετικά είδη (Mendling, 2016). Ωστόσο, μια μεμονωμένη γυναίκα κυριαρχείται συνήθως από ένα ή δύο είδη, εκ των οποίων τα πιο συχνά είναι *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* και *L. Iners* (Mendling, 2016). Αρκετά από αυτά παράγουν βακτηριοκίνες, βιοεπιφανειοδραστικά και μόρια συσσωμάτωσης για την αναστολή της προσκόλλησης των παθογόνων (Mendling, 2016). Μια άλλη ιδιότητα των *Lactobacilli* που βρίσκονται στον κόλπο είναι η ικανότητα παραγωγής υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) (Mendling, 2016). Καθώς ως αυστηρά αναερόβια συχνά βρίσκονται σε κόγχες εμπλουτισμένες με οξυγόνο, έτσι για την αποφυγή του οξυγόνου παράγουν H_2O_2 (Mendling, 2016). Ακόμη, η παρουσία *Lactobacilli* που παράγουν H_2O_2 σχετίζεται αρνητικά με τον σχηματισμό βακτηριακής κολπίτιδας (Mendling, 2016).

Ένα υγιές κολπικό, ισορροπημένο μικροβίωμα δεν προστατεύει μόνο από λοιμώξεις, αλλά και από την πρόωρη ωριμότητα (Mendling, 2016). Ωστόσο, το κολπικό μικροβίωμα επηρεάζεται από ένα πλήθος παραγόντων, όπως η εθνικότητα, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί (η ικανότητα παραγωγής χαμηλών ή υψηλών επιπέδων αντι- ή προ-μικροβιακών παραγόντων) (Mendling, 2016). Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο του ανταγωνιστή του υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 ή στον υποδοχέα Toll-like (TLR) 4, ο οποίος δρα στην έμφυτη αναγνώριση των Gram-αρνητικών βακτηρίων, επηρεάζουν την ποσότητα των κολπικών βακτηρίων και την ατομική ευαισθησία σε επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη (Mendling, 2016). Επίσης, είναι ενδιαφέρον ότι η περιοδοντική νόσος και η βακτηριακή κολπίτιδα επηρεάζονται από γονιδιακούς πολυμορφισμούς και σχετίζονται και οι δύο με τον πρόωρο τοκετό (Mendling, 2016).

Τα κολπικά κύτταρα απελευθερώνουν πεπτίδια ντεφενσίνης με μη ειδική αντιμικροβιακή δράση, όπου η παραγωγή αυτών των πεπτιδίων διεγείρεται από τα οιστρογόνα και αναστέλλεται από την προγεστερόνη (Mendling, 2016).

Κεφάλαιο 2^ο Διαταραχές του μικροβιώματος

2.1. Εντερικές διαταραχές

Στους ενήλικες, αρκετοί παράγοντες έχουν την ικανότητα να διαταράσσουν την ισορροπία του μικροβιώματος του εντέρου, όπως τρόφιμα και δευτερεύοντα συστατικά τροφίμων (μολυσματικές ουσίες και πρόσθετα τροφίμων), πρεβιοτικά, προβιοτικά, χρήση συνβιοτικών, αντιβιοτικά, λήψη άλλων φαρμάκων, κατάχρηση αλκοόλ, ηλικία, φύλο, άγχος, γαστρεντερικές διαταραχές, τρόπος ζωής και λοιμώξεις (Gagliardi, et al., 2018). Εξωγενείς παράγοντες όπως η διατροφή, η έκθεση σε βακτηριακές λοιμώξεις ή η λήψη φαρμάκων, μπορούν να μειώσουν την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος, καθώς και ενδογενείς παράγοντες όπως η οξεία χυμική ανισορροπία, η χρόνια εντερική συμφόρηση ή ισχαιμία/υποξία, η ανισορροπία οξέων-βάσεων, η εξασθένηση της γαστρεντερική κινητικότητας και ο υποσιτισμός (Jia, et al., 2019).

Η ευβίωση, η ισορροπία του οικοσυστήματος, μπορεί να διαταραχθεί και να επέλθει η δυσβίωση. Η δυσβίωση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τρεις διαφορετικούς τύπους: (1) απώλεια ευεργετικών οργανισμών, (2) υπερβολική ανάπτυξη δυνητικά επιβλαβών οργανισμών και (3) απώλεια συνολικής μικροβιακής ποικιλομορφίας, με αυτούς να μην αλληλοαποκλείονται και να μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα (De Luca & Shoenfeld, 2019). Η δυσβίωση λόγω απώλειας ευεργετικών βακτηρίων είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μία συνολική μείωση ευεργετικών βακτηρίων (*Lactobacilli* ή και *Bifidobacteria*) η οποία μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια μη υγιεινών διαιτών ή αντιβιοτικών θεραπειών και μπορούν να συσχετιστούν με δυσανεξίες στα τρόφιμα που οφείλονται σε δυσλειτουργία των πεπτικών ενζύμων (Gagliardi, et al., 2018). Υπάρχουν αρκετά είδη δυσβίωσης, όπως η πρωτεολυτική, η ζυμωτική, η δυσβίωση ευαισθησίας και η μυκητιασική δυσβίωση (Gagliardi, et al., 2018).

Η πρωτεολυτική δυσβίωση, που χαρακτηρίζεται από την αύξηση των πρωτεολυτικών βακτηρίων (κυρίως *Bacteroides*), γενικά προκύπτει από μια δίαιτα

πλούσια σε λιπαρά και κρέας και φτωχή σε φυτικές ίνες, ο μεταβολισμός των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε προϊόντα όπως αμμωνία, αμίνες και φαινόλες, τα οποία θα μπορούσαν να είναι η αιτία συμπτωμάτων όχι μόνο του γαστρεντερικού σωλήνα αλλά και ολόκληρου του σώματος (Gagliardi, et al., 2018).

Η ζυμωτική δυσβίωση επηρεάζει συχνά ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS), ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιβιοτικά και εκείνους που μειώνουν την κατανάλωση υδατανθράκων, με την δυσλειτουργία της ευαισθησίας να σχετίζεται με μια χαμένη ανοχή του εντερικού μικροβιώματος, στην οποία γενετικές αιτίες (που οδηγούν σε ανώμαλες ανοσολογικές αντιδράσεις έναντι συστατικών του μικροβίου του εντέρου) παίζουν σημαντικό ρόλο (Gagliardi, et al., 2018).

Στη δυσβίωση ευαισθησίας, οι μεταβολές στο οικοσύστημα των μικροβίων του εντέρου χαρακτηρίζονται από μια μειωμένη ποσότητα προβιοτικών βακτηρίων, μια αύξηση πιθανών παθογόνων μικροβίων, τη μεταβαλλόμενη κινητικότητα του εντέρου και την φλεγμονή του (Gagliardi, et al., 2018).

Η μυκητιασική δυσβίωση, που χαρακτηρίζεται από την υπερανάπτυξη της *Candida* ή άλλων μυκητιασικών ειδών στο μικροβίωμα του εντέρου, ευνοείται από μια δίαιτα πλούσια σε ζάχαρη αλλά και χαμηλή σε φυτικές ίνες, έτσι αυτή η απώλεια αυξάνει τον αριθμό των ζυμομυκήτων, όπως η *Candida albicans* (Gagliardi, et al., 2018) (Yoon & Yoon, 2018).

Σε μελέτες παρατηρήθηκε ότι η μακροπρόθεσμη χορτοφαγική διατροφή μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση βακτηρίων που καταναλώνουν ίνες όπως *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium clostridioforme* και *Faecalibacterium prausnitzii*, ενώ η σχετική αφθονία του *Clostridium XIVa* συμπλέγματος είχε μειωθεί στο έντερο (Daliria, et al., 2018). Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι τα άτομα που υιοθετούν δίαιτες δυτικού τύπου φιλοξενούν ένα μεγάλο ποσοστό του *Bacteroides* spp. στο εντερικό τους μικροβίωμα, ενώ οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε φυτικούς πολυσακχαρίτες σχετίζονται με αυξημένες ποσότητες *Prevotella* spp. (Gagliardi, et al., 2018). Επίσης έχει αναφερθεί ότι τα παμφάγα έχουν υψηλότερους πληθυσμούς *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Collinsella* και *Lachnospiraceae* και χαμηλότερους πληθυσμούς του *Subdoligranulum* (Daliria, et al., 2018).

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι ακόμη και χαμηλές δόσεις αντιβιοτικών μπορούν να διαταράξουν το μικροβίωμα κατά την ωρίμανση και να μειώσουν την ανοσοαπόκριση, επηρεάζοντας έτσι σημαντικά το μεταβολισμό του ξενιστή και να αυξήσει τον κίνδυνο παχυσαρκίας, ενώ μια παρόμοια παρατήρηση αναφέρθηκε σε μελέτες σε ανθρώπους, όπου τα μωρά που εκτέθηκαν σε αντιβιοτικά σε πολύ πρώιμα στάδια της ζωής (<6 μήνες) αύξησαν τη μάζα του σώματος από τη φυσιολογική σε αυτή των 38 μηνών, καθιστώντας τα έτσι ευαίσθητα στην παχυσαρκία (Daliría, et al., 2018). Η έκθεση σε μεροπενέμη, κεφοταξίμη και τικαρκιλίνη-κλαβουλανικό οξύ μειώνει την αφθονία και την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος, ενώ η χορήγηση βανκομυκίνης και γενταμυκίνης αυξάνει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την αντίσταση σε αυτά τα αντιβιοτικά (Yoon & Yoon, 2018). Η χορήγηση φθοροκινολονών και β-λακταμών για επτά ημέρες μπορεί να μειώσει σημαντικά τη μικροβιακή ποικιλομορφία κατά 25% και τα core phylogenetic μικρόβια κατά 58,6% (Daliría, et al., 2018). Επίσης η χορήγηση παραγώγων της αμπικιλλίνης και γενταμικίνης σε βρέφη για 4 εβδομάδες συσχετίστηκε με μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα των *Proteobacteria* και μείωση των *Actinobacteria* στα κόπρανα (Daliría, et al., 2018). Η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να προκαλέσει στα βακτήρια ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, όπως το ανθεκτικό στη βανκομυκίνη *Enterococcus faecium* (Daliría, et al., 2018).

Δραστηριότητες όπως το κάπνισμα και η έλλειψη άσκησης τείνουν να μεταβάλλουν τη μικροβιακή σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος στον άνθρωπο, καθώς πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το χρόνιο κάπνισμα αλλάζει σημαντικά τη δομή και τη δραστηριότητα του μικροβιώματος ήδη από το στόμα με την μείωση των *Proteobacteria* και την αύξηση των *Atopobium* και *Streptococcus* (Daliría, et al., 2018). Ένας άλλος παράγοντας τρόπου ζωής που επηρεάζει το μικροβίωμα του εντέρου είναι το άγχος μέσω του άξονα εντερικού μικροβιώματος-εγκεφάλου με μια μελέτη να έχει δείξει ότι το στρες θα μπορούσε να μειώσει τα *Bacteroides* αλλά να αυξήσει τα επίπεδα του γένους *Clostridium* στο έντερο (Daliría, et al., 2018). Η άσκηση και η έλλειψη άσκησης μπορούν να επηρεάσουν τα μικρόβια του εντέρου που σχετίζονται με την παχυσαρκία, καθώς μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η άσκηση από μόνη της μπορεί να αλλάξει το μικροβίωμα ανεξάρτητα από τη διατροφή, με παρόμοια ευρήματα να έχουν αναφερθεί σε μελέτη με επαγγελματίες αθλητές (Daliría, et al., 2018).

Οι μικροοργανισμοί μπορούν να προκαλέσουν την ανοσοαπόκριση ενάντια στον ξενιστή εάν οι μηχανισμοί ανοχής αποτύχουν με διάφορους τρόπους: (1) η εξάπλωση επιτόπου οδηγεί στην ανάπτυξη αυτοάνοσων αποκρίσεων σε ενδογενείς επίτοπους μετά την απελευθέρωση αυτο-αντιγόνων κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους απόκρισης, η οποία προκαλείται από αλλαγή στη δομή των πρωτεϊνών, δηλαδή αλλαγή των υπολειμμάτων αμινοξέων από αργινίνη σε κιτροουλίνη, με αυτό να μπορεί να οδηγήσει σε μια ανοσολογική αντίδραση όχι μόνο έναντι της αρχικής πρωτεΐνης ή της κιτροουλινωμένης μορφής της, αλλά και έναντι άλλων κιτροουλινωμένων πρωτεϊνών (De Luca & Shoefeld, 2019). (2) Η μοριακή μίμηση είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο οι λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν αυτοάνοσα και συμβαίνει όταν ξένα αντιγόνα μοιράζονται αλληλουχία ή δομικές ομοιότητες με αυτο-αντιγόνα, έτσι οι ανοσοαποκρίσεις μπορούν να κατευθύνονται εναντίον πεπτιδίων με παρόμοια κατανομή φορτίου και συνολικό σχήμα (De Luca & Shoefeld, 2019). (3) Η αντιγόνο-ανεξάρτητη ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων συμβαίνει όταν η μικροβιακή μόλυνση διεγείρει τους Toll-like receptors (TLRs) και άλλους υποδοχείς σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα (APCs) με την παραγωγή προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών, οι οποίοι, με τη σειρά τους, μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη των ιστών και (4) η παρατεταμένη λοίμωξη από ιούς, όπως EBV ή HCV, μπορεί να προκαλέσει συνεχή ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό T κυττάρων, με αποτέλεσμα την παραγωγή μονοκλωνικών και πολυκλωνικών αντισωμάτων καθώς και ανοσοσυμπλόκων, που οδηγούν σε απώλεια της ανοχής (De Luca & Shoefeld, 2019).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δώσει πληροφορίες για το πώς τα αντιβιοτικά μπορούν να μεταβάλουν το εντερικό περιβάλλον, πώς αντιδρούν τα επιβλαβή βακτήρια και τα ευεργετικά βακτήρια και πώς τα παθογόνα βακτήρια χρησιμοποιούν αυτά τα περιβάλλοντα (Yoon & Yoon, 2018). Τα παθογόνα εκμεταλλεύονται τα σάκχαρα, τις ρίζες και το οξυγόνο που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της διαταραχής των εντερικών μικροβίων και της φλεγμονώδους απόκρισης του ξενιστή (Yoon & Yoon, 2018).

Εδώ ειδικότερα θα αναφερθεί η νόσος από *Clostridium difficile* (CDI). Το *Clostridium difficile* είναι ένα Gram-θετικό αναερόβιο βακτήριο, σχηματίζει σπόρια, διανέμεται ευρέως στον εντερικό σωλήνα των ανθρώπων, των ζώων και στο περιβάλλον (Czerniel, et al., 2019). Μπορεί να απελευθερώνει πρωτεϊνικές εξωτοξίνες, TcdA και TcdB, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την πρόκληση κολίτιδας

(Chen, et al., 2017). Αυτές οι τοξίνες απενεργοποιούν μέλη της οικογένειας Rho των τριφωσφατασών γουανωσίνης, οι οποίες είναι σημαντικές στην κυτταροσκελετική ακεραιότητα, έτσι επέρχεται ο θάνατος των κυττάρων και η απώλεια της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού (Chen, et al., 2017). Το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλει στον μεταβολισμό των χολικών αλάτων και οξέων, μετατρέποντας τα χολικά άλατα σε μη συζευγμένα πρωτογενή και δευτερογενή χολικά οξέα (Chen, et al., 2019). Ωστόσο, αλλαγές στην σύνθεσή του μικροβιώματος, λόγω χρήσης αντιβιοτικών, επιτρέπουν στο *C. difficile* να αποικίσει με επιτυχία το εντερικό σωλήνα (Chen, et al., 2019). Τα αντιβιοτικά (ιδιαίτερα οι φθοροκινολόνες, η κλινδαμυκίνη και οι κεφαλοσπορίνες) είναι γνωστό ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αυτήν την ασθένεια (Allegretti, et al., 2019). Ωστόσο, άλλα αντιβιοτικά (π.χ. μετρονιδαζόλη και βανκομυκίνη) παραμένουν η θεραπεία πρώτης γραμμής για την πολλαπλή υποτροπιάζουσα CDI, η οποία μπορεί να επαναληφθεί παρά τις πολλές και παρατεταμένες δόσεις αντιβιοτικών (Allegretti, et al., 2019). Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την CDI είναι η ηλικία, η νοσηλεία και λιγότερο η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, γαστρεντερικές χειρουργικές επεμβάσεις, ανοσολογική ανεπάρκεια που προκαλείται από κακοήγη νεοπλάσματα, μεταμοσχεύσεις, χρόνιες νεφρικές παθήσεις, χρήση ανοσοκατασταλτικών, PPI, H2 ανταγωνιστές και τοποθέτηση γαστρικού σωλήνα (Czerniel, et al., 2019) (Samarkos, et al., 2018). Το ποσοστό θνησιμότητας που οφείλεται άμεσα στη CDI εκτιμάται στο 5%, ενώ η θνησιμότητα που σχετίζεται με επιπλοκές της CDI φτάνει το 15-25% και έως 34% στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (Czerniel, et al., 2019). Θεωρείται ότι τα *Bacteroides* και *Firmicutes* παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην ανοσολογική απάντηση κατά του *C. difficile* (Czerniel, et al., 2019).

2.2.Στοματικές διαταραχές

Είναι γνωστό ότι συγκεκριμένα βακτήρια που αποικίζουν την στοματική κοιλότητα σχετίζονται με την στοματική υγεία και ασθένειες, όπως η τερηδόνα, οι περιοδοντικές ασθένειες, οι ενδοδοντικές βλάβες και λοιμώξεις (Krishnan, et al., 2017). Σε αντίθεση με πολλές ανθρώπινες ασθένειες, οι στοματικές, δεν προκαλούνται από ένα μόνο είδος, αλλά από μια κοινοπραξία ειδών που πιθανότατα ζουν ακίνδυνα σε χαμηλό αριθμό (συχνά κάτω από το όριο ανίχνευσης) στην στοματική κοιλότητα (Krishnan, et al., 2017). Στην ουσία, οι στοματικές βακτηριακές ασθένειες είναι ευκαιριακές λοιμώξεις που εμφανίζονται κάτω από κατάλληλες

συνθήκες, π.χ., διαίτα, ανοσοαπόκριση, συστηματικές επιπλοκές ή γενετικές διαταραχές, pH, κακή στοματική υγιεινή, τρόπος ζωής (Krishnan, et al., 2017). Τα περιοδοντικά παθογόνα όπως το *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* και το *Prevotella intermedia* είναι ικανά να προκαλέσουν συστηματική φλεγμονή, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών που διασχίζουν το αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Krishnan, et al., 2017). Επιπλέον, τα στοματικά βακτήρια επηρεάζουν την ομοιόσταση του μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο είναι σημαντικό για τη νεφρική και καρδιαγγειακή λειτουργία (Krishnan, et al., 2017). Η δυσβίωση μπορεί να εμφανιστεί γρήγορα εάν διαταραχθεί η ροή της σιέλου, για παράδειγμα από ακτινοβολία της περιοχής της κεφαλής και του λαιμού (Kilian, 2018). Η σιέλος παρέχει συστατικά της άμυνας του ξενιστή που είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ισορροπίας στην στοματική κοιλότητα (Kilian, 2018). Επιπλέον, η σιέλος αυξάνει το pH δημιουργώντας ένα περιβάλλον που ευνοεί την ανάπτυξη βακτηρίων που είναι ωφέλιμα (Kilian, 2018). Παρομοίως, η αφαίρεση των δοντιών οδηγεί σε προσωρινή βακτηριαμία με στοματικά βακτήρια (Kilian, 2018).

Μόλις βρεθούν στην κυκλοφορία, ορισμένα στοματικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων πολλών ειδών *Streptococcus* και *H. parainfluenzae*, *Aggregatibacter aphrophilus* και *A. actinomycetemcomitans*, μπορούν να εγκατασταθούν σε καρδιακές βαλβίδες ή να σχηματίσουν θρόμβους και αποστήματα στον εγκέφαλο (Kilian, 2018). Ομοίως, οι ασθενείς με λευχαιμία συχνά εμφανίζουν σηψαιμία με βακτήρια που προέρχονται από την στοματική κοιλότητα (Kilian, 2018).

Η συχνή και υψηλή κατανάλωση όξινων ποτών και ζυμώσιμων υδατανθράκων οδηγούν στην αύξηση βακτηρίων που είναι πιο αποτελεσματικά στο χαμηλό pH και στη ζάχαρη, τα οποία μπορεί να είναι τοξικά για άλλα μέλη του βιοφίλμ (Kilian, 2018). Η ουλίτιδα δεν οδηγεί σε απώλεια προσκόλλησης, αλλά η μακροχρόνια φλεγμονή έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή φλεγμονωδών κυττάρων και πλάσματος με πρωτεΐνες ορού, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνούχων συντελεστών του ανοσοποιητικού συστήματος (Kilian, 2018).

Στην στοματική κοιλότητα, οι κλινικές συνέπειες της αντιβιοτικής θεραπείας είναι ασαφείς (Kilian, 2018). Η αντοχή μεταξύ των στοματικών βακτηρίων μπορεί να επηρεάσει τη θεραπεία των στοματικών λοιμώξεων, έτσι για παράδειγμα, οι στοματικοί στρεπτόκοκκοι αποτελούν μια δεξαμενή γονιδίων ανθεκτικότητας που

εκμεταλλεύεται το παθογόνο *S. pneumoniae*, το οποίο επομένως μπορεί να επηρεάσει την επιτυχή θεραπεία με αντιβιοτικά σοβαρών συστηματικών λοιμώξεων (Kilian, 2018). Ακόμη, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι τα στελέχη του *S. oralis* subsp. *dentisani*, το οποίο έχει προταθεί ως ωφέλιμο στην αντιμετώπιση της τερηδόνας και ως εκ τούτου θεωρείται ως πιθανό προβιοτικό, εκφράζει τύπους ταυτόσημους με τους ορότυπους του *S. Pneumoniae* και καθώς μερικοί από αυτούς περιλαμβάνονται στα τρέχοντα εμβόλια, είναι πιθανό να επηρεαστεί (Kilian, 2018).

2.3. Δερματικές διαταραχές

Κάτω από ορισμένες συνθήκες βακτήρια που συνήθως ωφελούν τους ξενιστές τους μπορούν να γίνουν παθογόνα (Byrd, et al., 2018). Πολλές κοινές δερματικές παθήσεις σχετίζονται με αλλαγές στο μικροβίωμα, με αυτή την δυσβίωση να προκαλείται συχνά από κοινά είδη (Byrd, et al., 2018). Τόσο οι σπάνιες όσο και οι κοινές δερματικές διαταραχές πιστεύεται ότι επηρεάζονται τόσο από μεμονωμένα είδη όσο και από μεταβολές στην μικροβιακή κοινότητα (Byrd, et al., 2018). Πρόσθετες κλινικές μελέτες απαιτούνται ώστε να αποσαφηνίσουν την μηχανιστική σχέση μεταξύ των μικροοργανισμών και των παθήσεων (Byrd, et al., 2018). Παρακάτω στο 4 κεφάλαιο αναφέρονται οι δερματικές παθήσεις και ο ρόλος του μικροβιώματος σε αυτές.

2.4. Κολπικές διαταραχές

Ένα διαταραγμένο κολπικό μικροβίωμα μπορεί να είναι η αιτία για διάφορες ασθένειες (Mendling, 2016). Οι σεξουαλικές πρακτικές είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για κολπικές διαταραχές και κυρίως για βακτηριακή κολπίτιδα (Mendling, 2016). Επίσης παράγοντες κινδύνου είναι το κάπνισμα και η μαύρη φυλή (Mendling, 2016). Ακόμη, διαταραχές όπως η βακτηριακή κολπίτιδα χαρακτηρίζονται από δομημένα πολυμικροβιακά βιοφίλμ που προσκολλούνται στα επιθηλιακά κύτταρα του κόλπου (Mendling, 2016). Το βιοφίλμ αποτελείται στην πλειοψηφία του από *Gardnerella vaginalis* (> 50% έως 90%) και *Atopobium vaginae* (10-40%), αλλά και *Lactobacilli* και άλλων βακτηρίων (Mendling, 2016). Η *G. vaginalis* σχηματίζει *in vitro* σημαντικά ισχυρότερα βιοφίλμ, εάν προστεθούν *Fusobacterium nucleatum* ή *Prevotella bivia* (Mendling, 2016).

Κεφάλαιο 3^ο Αποκατάσταση μικροβιώματος με φαρμακευτική ή άλλη αγωγή

Τα MDF (microbiota directed foods) είναι τρόφιμα που έχουν σχεδιαστεί για να μεταβάλλουν τις ιδιότητες του μικροβιώματος, επίσης θα μπορούσαν να περιέχουν υποστρώματα που μέσω του μικροβιώματος να παράγουν προϊόντα σημαντικά για την διατήρηση της υγείας (Dalirgia, et al., 2018). Οι κύριες και επί του παρόντος πιο γνωστές και πλέον υιοθετημένες θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν (1) τη χορήγηση προβιοτικών βακτηρίων που ενδέχεται να εκτοπίσουν δυνητικά παθογόνα βακτήρια και να προωθήσουν την ισορροπία της μικροβιακής κοινότητας, (2) η χορήγηση πρεβιοτικών, δηλαδή, σχηματισμών θρεπτικών ουσιών που μεταβολίζονται κατά προτίμηση ή αποκλειστικά από προβιοτικά για να ευνοηθεί η υπερανάπτυξη τους και (3) η χορήγηση συνδυασμών προβιοτικών και πρεβιοτικών (που ονομάζονται συνβιοτικά) (Gagliardi, et al., 2018).

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την φαγοθεραπεία, την μεταμόσχευση κοπράνων και την μεταμόσχευση βακτηριακών κοινοπραξιών (BCT) (Gagliardi, et al., 2018), που θα αναφερθούν στο επόμενο κεφάλαιο.

Τα προβιοτικά είναι βιώσιμοι μικροοργανισμοί οι οποίοι είναι ωφέλιμοι για την υγεία του ξενιστή όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, αλλά και μικροοργανισμοί που ήδη υπάρχουν στον οργανισμό, όμως η εξάντλησή τους μπορεί να επιφέρει κρίσιμες συνέπιες για την υγεία του ξενιστή (Dalirgia, et al., 2018). Πολλά διαφορετικά είδη βακτηρίων επιλέγονται ως προβιοτικά, τα οποία περιλαμβάνουν το *Lactobacillus* spp., *Propionibacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacillus* spp., *Lactococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pediococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Ackermansia* spp., *Akkermansia* spp. στην κλινική θεραπεία ενάντια σε διάφορες ασθένειες και διαταραχές, όπως ορισμένες ενέργειες κατά παθογόνων, IBS και αλλεργικές ασθένειες, ωστόσο, η πιθανή επίδραση των προβιοτικών στην πρόληψη και τη θεραπεία της IBD, του διαβήτη, της παχυσαρκίας, του καρκίνου και των ψυχιατρικών ασθενειών βρίσκεται υπό διερεύνηση (Chen, et al., 2019).

Τα προβιοτικά μεταβολίζουν τα πρεβιοτικά, όπως η ινουλίνη, οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες και οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες, σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου και άλλα μόρια (Dalirgia, et al., 2018). Αρκετές μετα-αναλύσεις των επιπτώσεων της

προβιοτικής κατανάλωσης στη μείωση της χοληστερόλης στον ορό έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά τα επίπεδα χοληστερόλης σε υπερχοληστερειακά άτομα και να μειώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (Daliria, et al., 2018). Τα προβιοτικά στελέχη όπως *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* και *Lactobacillus delbrueckii* διαθέτουν β-γαλακτοσιδάση που αφομοιώνει τη λακτόζη μειώνοντας έτσι τα συμπτώματα που σχετίζονται με δυσανεξία στη λακτόζη (Daliria, et al., 2018). Αν και ο πραγματικός μηχανισμός δράσης των προβιοτικών δεν είναι σαφής, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά θα μπορούσαν να προωθήσουν την υγεία μέσω της ενίσχυσης του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου, της παραγωγής βακτηριοκινών, γαλακτικού οξέος και λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου για τη μείωση του pH του εντέρου και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, έτσι με αυτούς τους μηχανισμούς, τα προβιοτικά θα μπορούσαν να ευνοήσουν την ανάπτυξη επιθυμητών βακτηρίων στο έντερο και να καταστέλλουν τα παθογόνα (Daliria, et al., 2018).

Τα πιο κοινά είδη βακτηρίων που πωλούνται σήμερα ως προβιοτικά είναι το *Lactobacillus* spp. και *Bifidobacterium* spp, ενώ άλλα όπως *Bacillus* spp., *Weissella* spp., *Escherichia coli*, *Enterococci* και *Saccharomyces* είναι επίσης εμπορικά διαθέσιμα (Daliria, et al., 2018). Τα επόμενης γενιάς προβιοτικά (NGP) πληρούν όλα τα κριτήρια των παραδοσιακών προβιοτικών, ωστόσο, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοθεραπευτικά παρά ως λειτουργικά τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής (Daliria, et al., 2018).

Η δυνατότητα των προβιοτικών να μεταφέρουν γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά σε παθογόνα βακτήρια μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων είναι πιθανή (Daliria, et al., 2018).

Μερικοί γαλακτοβάκιλοι, συμπεριλαμβανομένων των *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* μπορούν να παράγουν βιογενείς αμίνες, όπως ισταμίνη και τυραμίνη, όταν ενσωματώνονται σε τρόφιμα (Daliria, et al., 2018). Η ισταμίνη μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή των αιμοφόρων αγγείων και κατά συνέπεια να οδηγήσει σε συστηματική υπόταση, να προωθήσει την εισροή ασβεστίου στην καρδιά προκαλώντας αυξημένη συσταλτικότητα των κοιλιακών και κοιλιακών μυών, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας (Daliria, et al., 2018). Η τυραμίνη, μια αγγειοδραστική αμίνη, προκαλεί υψηλή αρτηριακή πίεση,

εγκεφαλική αγγειοσυστολή και σοβαρές κρίσεις ημικρανίας (Daliria, et al., 2018). Τα προβιοτικά πρέπει επομένως να ελεγχθούν για την τάση τους να παράγουν επιβλαβείς μεταβολίτες (Daliria, et al., 2018).

Επιπλέον, το *Bifidobacterium longum* και το *Bifidobacterium bifidum* διαθέτουν γονίδια γλυκοσιδάσης αποδόμησης βλεννογόνου *afcA* και *engBF*, το *Lactobacillus paracasei* subsp., *Lactobacillus paracasei* και το *Lactobacillus rhamnosus* εκκρίνουν αρυλαμιδάση και γλυκοσιδάσες που μπορούν ενδεχομένως να διαλύσουν τις ανθρώπινες γλυκοπρωτεΐνες και τους θρόμβους, θέτοντας έτσι σε κίνδυνο την ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου και να ενισχύσουν τη μετατόπιση των βακτηρίων στο αίμα και σε άλλα όργανα (Daliria, et al., 2018).

Τα προβιοτικά συμπληρώματα επηρεάζουν επίσης τις νευρολογικές διεργασίες του εγκεφάλου, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, για παράδειγμα, η χρόνια θεραπεία με το προβιοτικό *Lactobacillus rhamnosus* έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκφρασης του GABAA α 2 mRNA στον προμετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή, αλλά αύξηση του GABAA α 2 στον υπόκαμπο και συνοδεύεται από μειώσεις στο άγχος, την κατάθλιψη και τις αντιδράσεις στο άγχος (Sun & Shen, 2018).

Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα προβιοτικά και τα συνβιοτικά συμπληρώματα μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα νηστείας σε διαβητικούς πιθανώς αποκαθιστώντας την αλλοιωμένη μικροομάδα του εντέρου (Daliria, et al., 2018).

Αρκετές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στη χρήση γενετικά τροποποιημένων προβιοτικών στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, καθώς οι μεταλλάξεις ενισχύουν την έκφραση γονιδίων καταστολής όγκων, ώστε να ρυθμίζουν την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά και σε μια μελέτη παρατήρησαν ότι τα μεταλλαγμένα σε λιποτεχνοϊκό οξύ *Lactobacillus acidophilus* ενεργοποιούν τα δενδρικά κύτταρα και ρυθμίζουν τα μακροφάγα καλύτερα από τα στελέχη άγριου τύπου (Daliria, et al., 2018). Για να εξακριβωθεί εάν η χορήγηση τροποποιημένων προβιοτικών μπορεί να μειώσει την παχυσαρκία, χορηγήθηκαν τροποποιημένα βακτήρια *Escherichia coli* Nissle 1917 που εκφράζουν το NAPE (N-acylethanolamide) στο πόσιμο νερό ποντικών που ακολουθούσαν διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά με θετικά αποτελέσματα (Daliria, et al., 2018). Η από του στόματος χορήγηση *elafin*-expressing lactic acid βακτηρίων βρέθηκε ότι προστατεύει

τα επιθήλια του εντέρου από την αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και επίσης από την απελευθέρωση των κυτοκινών και των χημειοκινών (Dalirgia, et al., 2018).

Τα ανοσολογικά οφέλη των προβιοτικών περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση τοπικών μακροφάγων, αύξηση στην παραγωγή ανοσοσφαιρίνης, τη διαμόρφωση των κυτταροκινών και τη διέγερση της απόκρισης στα αντιγόνα των τροφίμων, ενώ τα μη ανοσολογικά οφέλη περιλαμβάνουν τη διαδικασία πέψης, τον ανταγωνισμό με πιθανά παθογόνα για θρεπτικά συστατικά και σημεία εντερικής πρόσφυσης, μεταβολές του pH και παραγωγή βακτηριοκινών (Gagliardi, et al., 2018).

Οι *Lactobacillus* είναι γνωστοί ως ρυθμιστές της εντερικής φλεγμονής και των ανοσολογικών αποκρίσεων και η χορήγηση τους συνιστάται σε γαστρεντερικές παθήσεις που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα φλεγμονής, στην πρόληψη της διάρροιας, σε θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από εντερικά παθογόνα και σε παιδιατρικούς ασθενείς για την πρόληψη / θεραπεία βρεφικών κολικών (Gagliardi, et al., 2018). Η από του στόματος χορήγηση *Bifidobacterium bifidum* G9-1 φαίνεται να καταστέλλει την παραγωγή IgE και να προάγει την απόκριση IgA, η οποία είναι χρήσιμη για την προφυλακτική θεραπεία σε αλλεργικές αντιδράσεις IgE (Gagliardi, et al., 2018).

Το *Bacillus subtilis* είναι ικανό να εκκρίνει πολλά εξωκυτταρικά ένζυμα (α-αμυλάση, αραβινάση, κυτταρινάση β-γλυκανάση και DNAση) και είναι μία από τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες κατά της διάρροιας (Gagliardi, et al., 2018). Το στέλεχος *Escherichia coli* Nissle 1917 αυξάνει την εντερική ομοιόσταση και βελτιώνει το εντερικό φραγμό, μειώνοντας την εισβολή διάφορων παθογόνων στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (Gagliardi, et al., 2018). Επιπλέον, στελέχη βακτηρίων που ανήκουν στην οικογένεια *Streptococcaceae*, ιδιαίτερα τα δύο γένη *Streptococcus* και *Lactococcus*, καθώς και το στέλεχος *Enterococcus faecium*, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως προβιοτικά στα τρόφιμα και τις ζωοτροφές (Gagliardi, et al., 2018). Το προβιοτικό *Lactococcus lactis* είναι ένα γηγενές είδος που παράγει βακτηριοκίνες και γαλακτικό οξύ και διευκολύνει την πέψη του γάλακτος (Gagliardi, et al., 2018). Το *Streptococcus thermophilus* έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και βοηθάει στην καταπολέμηση δυνητικά παθογόνων βακτηρίων (Gagliardi, et al., 2018). Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος που αντιμετωπίζονται με προβιοτικά *Enterococcus* spp. έχουν αξιολογηθεί σε αρκετούς ξενιστές (ποντίκια,

χοιρίδια και ανθρώπους) (Gagliardi, et al., 2018). Το *Enterococcus faecium* αποδείχθηκε ότι επηρεάζει τη δομή των μικροβίων του εντέρου, ρυθμίζει την ανοσολογική λειτουργία, εμφανίζει ανασταλτικά αποτελέσματα έναντι των εντερικών παθογόνων, ωστόσο, η χρήση του ως προβιοτικό εξακολουθεί να αμφισβητείται (Gagliardi, et al., 2018). Το *Saccharomyces boulardii* είναι ένα προβιοτικό ανθεκτικό στη γαστρική οξύτητα, στην πρωτεόλυση και στα αντιβιοτικά, έτσι θεωρείται κατάλληλο για χρήση κατά τη διάρκεια αντιβιοτικών θεραπειών (Gagliardi, et al., 2018).

Τα προβιοτικά επόμενης γενιάς περιλαμβάνουν το *Akkermansia muciniphila*, μέλη των *Clostridium clusters* IV, XIVa και XVIII και *Faecalibacterium Prausnitzii*, ως προβιοτικά επόμενης γενιάς πρέπει να περιλαμβάνουν στελέχη που ανήκουν σε μεγάλες ομάδες μικροβίων του εντέρου και θα πρέπει να είναι ασφαλή και να διαθέτουν δυναμικά αποτελέσματα (Gagliardi, et al., 2018). Παρόλο που η μακροχρόνια χρήση προβιοτικών, καθώς και δεδομένα από μελέτες *in vitro* και *in vivo*, επιβεβαιώνει την ιδέα ότι τα προβιοτικά είναι ασφαλή, ορισμένες αναφορές περιπτώσεων σημειώνουν ενδείξεις διαφόρων κινδύνων, συμπεριλαμβανομένων των συστημικών λοιμώξεων, των αλλαγμένων μεταβολικών οδών, της έντονης ανοσοδιέγερσης, της μεταφοράς γονιδίων και γαστρεντερικές διαταραχές (Gagliardi, et al., 2018).

Σύμφωνα με τη Διεθνή Επιστημονική Ένωση Προβιοτικών και Πρεβιοτικών, τα πρεβιοτικά είναι υποστρώματα που χρησιμοποιούνται επιλεκτικά από μικροοργανισμούς στους ξενιστές για να αποφέρουν οφέλη στην υγεία (Daliría, et al., 2018). Η κατηγοριοποίηση των ινών ως πρεβιοτικά περιπλέκεται από το γεγονός ότι μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες μπορεί να είναι πρεβιοτική σε έναν ξενιστή αλλά όχι σε έναν άλλο, για παράδειγμα, η κυτταρίνη μπορεί να θεωρηθεί πρεβιοτική στα μηρυκαστικά αλλά όχι στον άνθρωπο (Gibson, et al., 2017).

Τα μη εύπεπτα πρεβιοτικά συγκρατούν το νερό και αυξάνουν το μεγαλύτερο μέρος των κοπράνων, ενισχύοντας τη χαλάρωση και αποτρέποντας τη δυσκοιλιότητα (Daliría, et al., 2018). Τα ακόλουθα δεδομένα υπέδειξαν ότι τα πρεβιοτικά μπορούν να διατηρήσουν την υγεία του εγκεφάλου, καθώς έχει δειχτεί ότι οι ολιγοσακχαρίτες προωθούν την ανάπτυξη αυτόχthonων βακτηρίων του εντέρου όπως τα *Lactobacilli* και τα *Bifidobacteria*, οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες κατέστειλαν την απόκριση του

νευρο-ενδοκρινικού στρες και υπήρξαν θετικά νευροτροπικά αποτελέσματα σε μοντέλα αρουραίων (Yang, et al., 2018).

Επιπλέον, ένα υπόστρωμα ώστε να χαρακτηριστεί ως πρεβιοτικό εξαρτάται από την τοποθεσία-στόχο, για παράδειγμα, η ξυλιτόλη μπορεί να θεωρηθεί ως πρεβιοτική στην στοματική κοιλότητα, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι πρεβιοτική αλλού (Gibson, et al., 2017).

Πολλά έχουν αναφερθεί σχετικά με τα οφέλη του βουτυρικού στο έντερο, οδηγώντας στη δημιουργία προβιοτικών σκευασμάτων με τους παραγωγούς του όπως το *Faecalibacterium prausnitzii*, το *Eubacterium rectale* ή το *Roseburia spp.*, ωστόσο στον κόλπο ο σχηματισμός βουτυρικού είναι διφορούμενος καθώς το 2-υδροξυϊσοβαλερικό και το γ-υδροξυβουτυρικό έχουν συσχετιστεί με βακτηριακή κολίτιδα (Gibson, et al., 2017). Η λακτουλόζη, η οποία έχει πιθανά οφέλη στο έντερο και στον κόλπο, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα γαλακτικού οξέος και να μειώσει τη δραστηριότητα της β-glucuronidase, θεωρείται ευεργετική για τον ξενιστή (Gibson, et al., 2017).

Λόγω της ανατομικής εγγύτητας του ορθού με το αιδοίο, ορισμένοι μικροοργανισμοί που μπορούν να χρησιμοποιήσουν πρεβιοτικά στο έντερο είναι επίσης παρόντες στον κόλπο, συμπεριλαμβανομένων των *Bifidobacterium* και *Lactobacillus spp.* (Gibson, et al., 2017).

Οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS) διεγείρουν την ανάπτυξη των *Bifidobacteria* στο έντερο του ποντικού, οδηγώντας σε ρύθμιση της έκφρασης του υποδοχέα IL-1β και 5-HT2A και σε μειωμένα επίπεδα άγχους, καθώς και ενίσχυση της λειτουργίας του εγκεφαλικού φραγμού σε παχύσαρκους ποντικούς (Gibson, et al., 2017).

Ομοίως, η χρήση πρεβιοτικών μπορεί να μειώσει τα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα και να βελτιώσει τις ψυχομετρικές εξετάσεις σε ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια, πιθανώς μέσω του σχηματισμού βακτηριακών μεταβολιτών (Gibson, et al., 2017).

Έχει δειχθεί ότι τα πρεβιοτικά μπορούν να μειώσουν την ανάπτυξη ή τη σοβαρότητα της ατοπικής δερματίτιδας και του εκζέματος στα παιδιά, πιθανώς μεσολαβούμενα από αλλοιώσεις στη βασική ανάπτυξη και αλληλεπιδράσεις με το αναπτυσσόμενο ανοσοποιητικό σύστημα, ξεκινώντας από το έντερο (Gibson, et al.,

2017). Οι βραχείας αλύσου γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS) και οι μακράς αλύσου φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS) έχουν χορηγηθεί από το στόμα με *Bifidobacterium Breve* και βρέθηκε ότι αυξάνουν τη μέγιστη εκπνευστική ροή και μειώνουν τη συστηματική παραγωγή Th2 κυτοκινών μετά από έκθεση αλλεργιογόνου σε ενήλικες με αλλεργικό άσθμα (Gibson, et al., 2017).

Μια μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι η κατανάλωση ολίγο-φρουκτόζης μπορεί να ομαλοποιήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους αρουραίους και να μειώσει την παχυσαρκία στους απογόνους (Gibson, et al., 2017).

Η ινουλίνη και τα προβιοτικά μπορεί να έχουν συνεργική δράση όταν χορηγούνται ως συνβιοτικά (Wu, et al., 2017). Τα πιο γνωστά και χαρακτηρισμένα πρεβιοτικά περιλαμβάνουν συμπληρώματα φρουκτο-ολιγοσακχαρίτη (FOS), γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS), ινουλίνη (επίσης ικανή να αυξήσει την απορρόφηση ασβεστίου), λακτουλόζη (ένας συνθετικός δισακχαρίτης που χρησιμοποιείται ως φάρμακο για τη θεραπεία της δυσκοιλιότητας και της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας) και ολιγοσακχαρίτες μητρικού γάλακτος (Gagliardi, et al., 2018).

Οι δίαιτες της Μεσογείου και του Ατλαντικού θεωρούνται και οι δύο ότι διατηρούν μια καλή κατάσταση υγείας, καθώς η μεσογειακή διατροφή παρουσιάζει σημαντική προστασία από χρόνιες εκφυλιστικές ασθένειες και η διατροφή του Ατλαντικού έχει συσχετιστεί με μεταβολική υγεία και χαμηλότερη θνησιμότητα από στεφανιαίες νόσους και ορισμένους καρκίνους (Gagliardi, et al., 2018). Η διατροφή έχει άμεσο αντίκτυπο στη σύνθεση των μικροβίων, αφού αυτό μπορεί να περιγραφεί συνθετικά ως προς την αύξηση ή μείωση των αντιπροσωπευτικών ομάδων βακτηρίων, καθώς και για μια σημαντική τροποποίηση στους μεταβολίτες που απελευθερώνονται στο περιβάλλον (και εν μέρει απορροφάται από τον ξενιστή) (Gagliardi, et al., 2018). Η ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών (ψευδάργυρος, βιταμίνες D και A, φυλλικό οξύ) στην πρώιμη ζωή μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μικροβιώματος του εντέρου και την αλληλεπίδρασή του με τον ξενιστή, με επιπτώσεις στην εφηβεία και την ενήλικη ζωή (Gagliardi, et al., 2018).

Μια μελέτη έδειξε ότι σε ποντίκια με εντερική δυσβίωση που προκαλείται από αντιβιοτικά, επιτεύχθηκε πλήρης ανάκαμψη της μικροβιακής κοινότητας είτε με FMT είτε BCT, υποδεικνύοντας ότι οι επιδράσεις του BCT είναι συγκρίσιμες με αυτές του FMT (Gagliardi, et al., 2018).

Οι φάγοι είναι ιοί που μολύνουν βακτήρια, έχουν μεγάλο θεραπευτικό δυναμικό θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν είτε για αντιμικροβιακούς σκοπούς (εναλλακτικά των αντιβιοτικών) είτε για τη ρύθμιση της σύνθεσης των μικροβιακών κοινοτήτων (Gagliardi, et al., 2018). «Predatory» βακτήρια χρησιμοποιούν την αρπαγή ως στρατηγική αφού ως άλλο «αρπακτικό» κυνηγούν και σκοτώνουν ενεργά το «θήραμά» τους (άλλα βακτήρια) και καταναλώνουν τα μακρομόρια τους ως θρεπτικά συστατικά (Gagliardi, et al., 2018). Ήδη η χρήση του *Bdellovibrio bacteriovorus* για την αποκατάσταση του μικροβιώματος του εντέρου έχει πραγματοποιηθεί με επιτυχία σε πουλιά (Gagliardi, et al., 2018). Η χρήση «Predatory» βακτηρίων θα μπορούσε να εξεταστεί όταν συμβαίνει υπερβολικός αποικισμός από Gram-αρνητικά βακτήρια των εντερικών βλεννογόνων, όπως συμβαίνει σε IBD ή κοιλιοκάκη (Gagliardi, et al., 2018).

Κεφάλαιο 4^ο Αποκατάσταση μικροβιώματος με μεταμόσχευση

Η ολική ή μερική μεταμόσχευση μικροβιώματος (MT) είναι η μεταφορά μικροβιώματος από έναν δότη που το μικροβίωμά του θεωρείται ως φυσιολογικό σε ένα παραλήπτη που πιστεύεται ότι φιλοξενεί ένα αλλαγμένο μικροβίωμα που οδηγεί στην ασθένεια (Terveer, et al., 2017). Έτσι, στόχος της μεταμόσχευσης αποτελεί η επαναφορά της ευβίωσης, μέσω της αποκατάστασης των μικροβιακών πληθυσμών (Terveer, et al., 2017). Η μεταμόσχευση αποτελείται από τα στάδια της συλλογής, επεξεργασίας και αποθήκευσης του δείγματος καθώς και της κατάλληλης προετοιμασίας του ασθενή πριν και μετά από αυτήν (Terveer, et al., 2017). Περισσότερες λεπτομέρειες θα αναφερθούν στις επί μέρους υποενότητες.

4.1. Αποκατάσταση εντερικού μικροβιώματος

Η μεταμόσχευσή του εντερικού μικροβιώματος (FMT) είναι η μεταφορά των ελάχιστα τροποποιημένων κοπράνων, ενός δότη που ήδη έχει ελεγχτεί, στον γαστρεντερικό σωλήνα ενός ασθενούς με στόχο την βελτίωση της δυσβιωτικής κατάστασης και της αποκατάστασης της λειτουργικότητας των μικροβίων μέσω της αύξησης της συνολικής ποικιλομορφίας (Allegretti, et al., 2019). Προς το παρόν, η μεταμόσχευση κοπράνων συνιστάται μόνο για τη θεραπεία της επαναλαμβανόμενης λοίμωξης από *C. difficile*, με ένα μεγάλο αριθμό δοκιμών να συνεχίζεται παγκοσμίως διερευνώντας άλλες πιθανές θεραπευτικές ενδείξεις (Allegretti, et al., 2019).

4.1.1. Νόσος από *C. difficile* (CDI)

Η FMT είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την υποτροπιάζουσα CDI, με αναφερόμενη αποτελεσματικότητα μεταξύ 60% και 90% μετά από μία μόνο θεραπεία (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Η αύξηση της χρήσης της FMT οφείλεται, σε μεγάλο βαθμό, στην εμφάνιση ευρημάτων από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) που δείχνουν ότι είναι μια γενικά ασφαλής και πολύ αποτελεσματική θεραπεία της επαναλαμβανόμενης CDI (Allegretti, et al., 2019). Πριν από την FMT, το μικροβίωμα των ασθενών με επαναλαμβανόμενη CDI έχει αποδειχθεί ότι έχει μειωμένα *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* και *Bacteroidaceae* και περισσότερα *Lactobacillaceae* και *Veillonellaceae*, σε σύγκριση με υγιή άτομα (Allegretti, et al., 2019). Έπειτα από την μεταμόσχευση, το μικροβίωμα του παραλήπτη μένει παρόμοιο με του δότη για 6 μήνες και τα οφέλη διαρκούν μέχρι και 1 χρόνο μετά (Allegretti, et al., 2019).

Αν και τα περισσότερα δεδομένα αφορούν ενήλικες, συνιστάται επίσης η εξέταση της FMT ως πιθανή θεραπεία σε παιδιά (Allegretti, et al., 2019). Σπάνια θα νοσήσουν παιδιά κάτω των 2 ετών, λόγω της έλλειψης του υποδοχέα πρόσθεσης της τοξίνης στο έντερο και της παρουσίας μητρικών αντισωμάτων έναντι του *C. difficile* (Chen, et al., 2017). Μια μελέτη σε παιδιά και ασθενείς με μεταμόσχευση στερεών οργάνων, κακοήθεια, ανοσοκατασταλτική θεραπεία για IBD και άλλες παθήσεις, έδειξε συνολικό ποσοστό θεραπείας 78% μετά από μία μόνο FMT, χωρίς υποτροπή στις 12 εβδομάδες (Chen, et al., 2017).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η FMT αποκαθιστά τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου εντός του εντέρου, όπως το βαλερικό που λειτουργεί προληπτικά έναντι της ανάπτυξης του *C. difficile* (Allegretti, et al., 2019). Έτσι μετά από μεταμόσχευση βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα των *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus*, *Blautia obeum*, *Collinsella aerofaciens*, *Dorea longicatena*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Parabacteroides distasonis* και *Ruminococcus torquesrectale* (Allegretti, et al., 2018).

Μετά από την αποτελεσματική θεραπεία του πρώτου επεισοδίου CDI, τουλάχιστον ένα νέο επαναλαμβανόμενο επεισόδιο εμφανίζεται στο 10-25% των ασθενών και έως και στο 65% σε ασθενείς που είχαν ήδη πάνω από ένα επεισόδιο με υποτροπιάζουσα CDI (Czerniel, et al., 2019). Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι μισές από τις

επαναλαμβανόμενες περιπτώσεις CDI οφείλονται σε υποτροπές μόλυνσης με το αρχικό στέλεχος, ενώ το άλλο μισό προκαλείται από επανεμφάνιση με διαφορετικά στελέχη (Czerpiel, et al., 2019). Η εξασθενημένη της ανοσοαπόκρισης στις τοξίνες του *C. difficile*, καθώς και η νέα έκθεση σε σπόρια, πιστεύεται ότι συμβάλλουν στις υποτροπές, ενώ η αντοχή στα αντιβιοτικά δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο επανεμφάνισης (Czerpiel, et al., 2019).

Η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT) έχει ετήσια συχνότητα εμφάνισης CDI από 2,5% έως 22,9% και τα τελευταία χρόνια, έχουν δημοσιευτεί δύο μελέτες που αποδεικνύουν περαιτέρω την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της FMT σε αυτήν την ομάδα (Lin, et al., 2018).

Οι ασθενείς με κυστική ίνωση (CF) περνούν σημαντικό χρονικό διάστημα σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης και συχνά υποβάλλονται σε συχνές και παρατεταμένες θεραπείες με αντιβιοτικά, έτσι είναι συχνή η λοίμωξη από *C. difficile* (Dunwoody, et al., 2018). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με CF είναι κυρίως ασυμπτωματικοί στη CDI με ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων από 22-50%, ενώ κυριαρχούν τα μη τοξικογόνα στελέχη (Dunwoody, et al., 2018). Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η χρήση προβιοτικών για την αλλαγή του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στη μείωση των γαστρεντερικών και αναπνευστικών παροξύνσεων (Dunwoody, et al., 2018). Τέλος, έχει πραγματοποιηθεί μια επιτυχής θεραπεία με FMT (Dunwoody, et al., 2018).

Έχουν περιγράψει πέντε βασικά ζητήματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν πραγματοποιείται FMT ως θεραπεία για υποτροπιάζουσα CDI (Allegretti, et al., 2019).

(1) Η απόφαση, κατά την οποία ο θεράπωντας ιατρός θα πρέπει να επανεξετάζει τις ενδείξεις και όλα τα διαθέσιμα αποτελέσματα των δοκιμών, ώστε να επιλέξει εάν ο ασθενής είναι κατάλληλος για FMT (Allegretti, et al., 2019). Ο κατάλληλος ασθενής με CDI για να υποβληθεί σε FMT είναι αυτός με επαναλαμβανόμενη CDI (3 ή περισσότερα επεισόδια ήπιας έως μέτριας CDI), με μη ανταπόκριση στη χορήγηση βανκομυκίνης για 6-8 εβδομάδες ή τουλάχιστον 2 επεισόδια CDI που απαιτούν νοσηλεία και σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα, με μέτρια CDI χωρίς απόκριση

στην τυπική θεραπεία για τουλάχιστον μία εβδομάδα και σοβαρή CDI χωρίς απόκριση στην τυπική θεραπεία για 48 ώρες (Allegretti, et al., 2018).

Συγκεκριμένοι ασθενείς δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με FMT, όπως οι ουδετεροπενικοί, ασθενείς με χρόνια λήψη αντιβιοτικών, καθώς η διαταραχή στο μικροβίωμα μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχημένη FMT χωρίς όμως αυτό να είναι απόλυτη αντένδειξη (Allegretti, et al., 2018). Η FMT μπορεί να μην είναι ιδανική σε ασθενείς με περιορισμένο προσδόκιμο ζωής, όπως σε ασθενείς με προχωρημένη κακοήθεια, στους οποίους μπορεί να είναι πιο κατάλληλο να αντιμετωπιστεί με χαμηλή δόση βανκομυκίνης για να αποφευχθεί η υποτροπή της CDI αντί να υποβληθούν σε μία επεμβατική διαδικασία (Allegretti, et al., 2018). Οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) και CDI είναι ένας πληθυσμός-πρόκληση, με μελέτες να έχουν δείξει ότι η FMT είναι ασφαλής σε ασθενείς που είναι ανοσοκατασταλμένοι και αυτό περιελάμβανε ασθενείς με IBD. (Allegretti, et al., 2018) Ακόμη, η εγκυμοσύνη, παρόλο που πρόσφατα δημοσιεύθηκε η πρώτη αναφορά περίπτωσης επιτυχούς και ασφαλούς FMT σε έγκυο ασθενή και η σοβαρή τροφική αλλεργία είναι κριτήρια αποκλεισμού για θεραπεία με FMT (Terveer, et al., 2017).

(2) Ο δότης, ενώ αρχικά επέλεγαν συγγενείς ή φίλους των ασθενών με το υποκείμενο νόσημα, ωστόσο, μετέπειτα στοιχεία έδειξαν ότι η FMT με κόπρανα από μη σχετιζόμενους δότες ήταν εξίσου αποτελεσματική (Terveer, et al., 2017). Το υλικό του δότη μπορεί να είναι είτε από μία τράπεζα κοπράνων είτε από γνωστό δότη (Allegretti, et al., 2019). Ο γενικός και πρωταρχικός στόχος μιας τράπεζας κοπράνων είναι να παρέχει σε έτοιμες προς χρήση υψηλής ποιότητας διαλύματα κοπράνων δωρητών και θα πρέπει να επιτρέπει την προσεκτική παρακολούθηση της έκβασης της θεραπείας, των παρενεργειών και των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της FMT (Terveer, et al., 2017). Τα δείγματα στις τράπεζες κοπράνων λαμβάνονται από υγιείς εθελοντές που ελέγχονται τακτικά και τα κόπρανα αποθηκεύονται για μελλοντική χρήση (Allegretti, et al., 2019). Σε γενικές γραμμές, οι δότες πρέπει να ελέγχονται διεξοδικά, σύμφωνα με τις βέλτιστες πρακτικές (Allegretti, et al., 2019).

Οι υποψήφιοι δότες θα πρέπει να είναι υγιείς ενήλικες χωρίς παθολογία του γαστρεντερικού και να μην έχουν λάβει αντιβιοτικά τους προηγούμενους 3 μήνες (Allegretti, et al., 2018). Θα πρέπει να μην κάνουν χρήση παράνομων ουσιών, να μην έχουν σεξουαλική συμπεριφορά υψηλού κινδύνου, προηγούμενη μεταμόσχευση

ιστών /οργάνων, πρόσφατο (≤ 6 μήνες) ατύχημα με βελόνες και τατουάζ σώματος, σκουλαρίκι, βελονισμό, να μην έχουν κάνει λήψη αυξητικής ορμόνης, ινσουλίνης από αγγελάδες ή συμπτωμάτων παραγόντων πήξης και να μην έχουν πρόσφατα (≤ 2 μήνες) ιστορικό εμβολιασμού με ζωντανό εξασθενημένο ιό (Cammara, et al., 2019). Επιπλέον, οι δότες θα πρέπει να αποκλείονται εάν έχουν ιστορικό ασθενειών που μπορεί να σχετίζονται με μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου, όπως αυτοάνοσες ασθένειες, σύνδρομο με χρόνια πόνο (ινομυαλγία, χρόνια κόπωση), νευρολογικές ή νευροαναπτυξιακές διαταραχές, ορισμένες νευροψυχιατρικές καταστάσεις, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος >30), μέτριος έως σοβαρός υποσιτισμός, κακοήθειες ασθένειες ή συνεχιζόμενη ογκολογική θεραπεία (Allegretti, et al., 2018). Τα κριτήρια αποκλεισμού δοτών είναι η ηλικία <18 ή >50 , ΔΜΣ $<18,5$ ή >25 , υψηλού κινδύνου περιπτώματα και μεταδοτικές ασθένειες, πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών (<6 μήνες), γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. διάρροια, δυσκοιλιότητα ή συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου), εκ νέου ταξίδι σε ενδημικές περιοχές με παθογόνα γαστρεντερικού, πρώτου βαθμού συγγένεια με ασθενή με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, κακοήθεια γαστρεντερικού, πρώτου βαθμού συγγένεια με ασθενή με κακοήθεια εμφανιζόμενη πριν τα 60 έτη, σημαντική συννοσηρότητα, διάφορα φάρμακα, αυτισμός, αυτοάνοσες διαταραχές, νευρολογικές παθήσεις (Terveer, et al., 2017). Επίσης γίνεται έλεγχος για παρουσία βακτηρίων με πολλαπλή αντοχή, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων που παράγουν καρβαπενεμάσες και ένζυμα ESBL, των ανθεκτικών στη βανκομυκίνη εντεροκόκκων και του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (Terveer, et al., 2017).

Ο εργαστηριακός έλεγχος γίνεται για: ηπατίτιδα Α, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, ηπατίτιδα Ε, HIV (τύποι 1 και 2), CMV, Epstein Barr Virus, Norovirus, Astrovirus, Sapovirus, Rotavirus, Adenovirus 40/41, Adenovirus non-40/41, Enterovirus, Parechovirus, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis*, *Cryptosporidium parvum* και *C. hominis*, *Microsporidium* spp, *Strongyloides*, ωάρια, κύστες και προνύμφες π.χ. *Blastocystis hominis*, *Treponema pallidum*, *Strongyloides stercoralis*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica* και *Y. pseudotuberculosis*, *Aeromonas* spp, *Plesiomonas shigelloides* και *Shiga*, *Toxin-producing E. coli* (Terveer, et al., 2017). Ακόμη, κρίνεται απαραίτητος και ο έλεγχος για τον ιό SARS-CoV-2, καθώς είναι πιθανή η

μετάδοσή του μέσω των κοπράνων (Nicco, et al., 2020). Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει τη συχνότητα, το μοτίβο των κοπράνων, τη συνολική υγεία, τη χρήση αντιβιοτικών, το ιστορικό ταξιδιού και τη σεξουαλική συμπεριφορά (Terveer, et al., 2017) (Cammaraota, et al., 2019).

(3) Η συζήτηση ή η συναίνεση μετά από ενημέρωση θα πρέπει να περιλαμβάνει κινδύνους και οφέλη από τη μεταμόσχευση και εναλλακτικές θεραπείες (Allegretti, et al., 2019). Η ορολογία της μεταμόσχευσης κοπράνων περιγράφει τη θεραπεία, αλλά η λέξη «κοπράνων» είναι δυσάρεστη για πολλούς ανθρώπους, με πολλούς να αναφέρονται σε ενστικτώδεις αντιδράσεις όπως ο «παράγοντας Yuck» (Ma, et al., 2017). Ο «παράγοντας Yuck» επηρεάζει και τους ασθενείς που θα υποβληθούν στην θεραπεία αλλά και τους γιατρούς που θα παρασκευάσουν το διάλυμα κοπράνων (Ma, et al., 2017).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να χωριστούν σε επτά μεγάλες κατηγορίες: (1) μόλυνση, (2) συμπτώματα από γαστρεντερικό: ο κοιλιακός πόνος, η σκωληκοειδίτιδα, η περιτονίτιδα, η εκκολπωματίτιδα, (3) αλλεργία /αναφυλαξία στα αντιγόνα από τα κόπρανα του δότη, (4) αυτοάνοσα: ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjogren, η περιφερική νευροπάθεια, η ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, (5) μετάδοση μη μολυσματικών ασθενειών: παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, νευρολογικές διαταραχές, ψυχιατρικές παθήσεις, κακοήθεια, (6) περαιτέρω φλεγμονή στην φλεγμονώδη νόσου του εντέρου (IBD): σε άτομα με υποκείμενη IBD έχουν αναφερθεί εξάρσεις σε έως και 15% των περιπτώσεων, (7) αποτυχία ή βελτίωση της θεραπείας αλλά ελλιπής βελτίωση των συμπτωμάτων (Allegretti, et al., 2018). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή σοβαρές επιπλοκές της μεταμόσχευσης περιλαμβάνουν κοιλιακές κράμπες, φούσκωμα, δυσκοιλιότητα, διάρροια, πυρετό και αυξημένη CRP τα οποία είναι παροδικά και αυτοπεριοριζόμενα (Shen, et al., 2018). Πιο σπάνια πονόλαιμος και πονοκέφαλος, ασυνήθιστα χαμηλή αρτηριακή πίεση, έρπητας ζωστήρας, ελκώδης κολίτιδα, λοίμωξη από Norovirus, αύξηση βάρους, περιτονίτιδα ή εντερίτιδα, διάτρηση του παχέος εντέρου, πνευμονία και μόλυνση από CMV, βακτηριαμία, αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση των κυττάρων του βλεννογόνου, αλλοίωση της εντερικής ανοσοποιητικής λειτουργίας του βλεννογόνου, αλλαγές στον εντερικό οικότοπο και διαφορές στον μεταβολισμό (Shen, et al., 2018).

Σε μελέτη με 80 ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς με διάφορες καταστάσεις όπως IBD, μεταμόσχευση στερεών οργάνων, HIV / AIDS, καρκίνο και άλλες χρόνιες παθήσεις όπως η κίρρωση, δεν εμφανίστηκαν μολυσματικές επιπλοκές ή θάνατος ως αποτέλεσμα της FMT, εμφανίστηκαν δύο θάνατοι αλλά ο ένας από εισρόφιση κατά τη διάρκεια της καταστολής για κολονοσκόπηση, ενώ ο άλλος θάνατος δεν είχε σχέση (Chen, et al., 2017). Αυτή η επιπλοκή μπορεί να αποφευχθεί με τα ακόλουθα: (1) νηστεία για τουλάχιστον 4 ώρες πριν από τη FMT και αύξηση της γαστρεντερικής κινητικότητας με τη χρήση μετοκλοπραμίδης 10mg έως 1 ώρα πριν από τη FMT, (2) εισαγωγή ρινοεντερικού καθετήρα εάν η αναισθησία δεν είναι κατάλληλη για ενδοσκόπηση ή είναι κρίσιμη η κατάσταση του ασθενούς, (3) διατήρηση του ασθενούς σε αντίστροφη θέση Trendelenburg και κεκλιμένη θέση (>30°) κατά την ενδοσκόπηση υπό αναισθησία, όπου πρέπει να αποφεύγεται η οριζόντια θέση, (4) διασφάλιση της ψυχολογικής ευεξίας του ασθενούς, μέσω λεπτομερή εξήγηση σχετικά με τη FMT και παρακολούθηση της αναισθησίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (Zhang, et al., 2018).

Σε μεταμοσχεύσεις κοπράνων στα παιδιά, μια υποθετική ανησυχία είναι αν υπάρχουν επιπτώσεις στη μεταφορά του μικροβιώματος του ενήλικα στο αναπτυσσόμενο παιδιατρικό μικροβίωμα και εάν αυτό μπορεί να επιταχύνει την ανοσολογική γήρανση και να προκαλέσει ανάπτυξη επιπλοκών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό (Chen, et al., 2017). Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια της FMT (Allegretti, et al., 2018).

(4) Η οδός χορήγησης διαφέρει ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο, με κάθε μέθοδο να έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά περίπτωση (Allegretti, et al., 2019). Οι μέθοδοι χορήγησης είναι η ενδοσκόπηση ανώτερου γαστρεντερικού, ρινοεντερικός σωλήνας, κάψουλα, κολονοσκόπηση, κλύσμα και σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο (Allegretti, et al., 2019). Μία μελέτη δεν βρήκε καμία σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας μεταξύ της κολονοσκόπησης έναντι του ρινοεντερικού σωλήνα ($p = 0,162$) και σχετικά με την θέση της κολονοσκόπησης είναι ασαφής, εάν η παράδοση είναι καλύτερη να γίνει μόνο στο τυφλό ή σε όλο το παχύ έντερο (Chen, et al., 2017). Στις Κάτω Χώρες, η FMT μέσω δωδεκαδακτύλου είναι προτιμότερη επειδή είναι γενικά καλά ανεκτή από τους ασθενείς και είναι λιγότερο επεμβατική σε σύγκριση με την κολονοσκόπηση, ειδικά σε ένα φλεγμονώδες έντερο όπως αυτό με σοβαρό CDI

(Terveer, et al., 2017). Όλες οι οδοί έγχυσης έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και η ιδανική μέθοδος πρέπει να αξιολογείται για κάθε περίπτωση (Terveer, et al., 2017).

Η σιγμοειδοσκόπηση είναι η προτιμώμενη οδός χορήγησης με βάση την επιλογή του ασθενούς ή σε ασθενείς που είναι αδύναμοι ή με υψηλό κίνδυνο εντερικής διάτρησης (Allegretti, et al., 2018).

Η κολονοσκόπηση παραμένει η πιο συνηθισμένη μέθοδος χορήγησης FMT, υποστηρίζεται από μια πληθώρα δεδομένων παρατήρησης που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της σε επαναλαμβανόμενη CDI, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με IBD, καθώς επιτρέπει την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου κατά τη στιγμή της FMT (Allegretti, et al., 2018). Μια ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας έδειξε ότι η FMT με κολονοσκόπηση ήταν λιγότερη δαπανηρή σε σύγκριση με τη βανκομυκίνη τόσο για επαναλαμβανόμενη CDI όσο και για την αρχική λοίμωξη, η χορήγηση στη δεξιά πλευρά του παχέος εντέρου φαίνεται να έχει υψηλή συνολική αποτελεσματικότητα με ποσοστό κλινικής θεραπείας έως και 93% μετά από μία εφάπαξ δόση (Allegretti, et al., 2018). Ένα πλεονέκτημα της κολονοσκόπησης είναι ότι επιτρέπει ταυτόχρονη αξιολόγηση του παχέος εντέρου με βιοψίες του βλεννογόνου, δεδομένης της συσχέτισης της CDI σε ασθενείς με IBD (Chen, et al., 2017).

Ο ρινοεντερικός σωλήνας δεν απαιτεί καταστολή, είναι δυσάρεστος, οι ασθενείς θεωρούν αυτή την οδό ως την λιγότερο ελκυστική, απαιτεί ακτινολογική επιβεβαίωση της τοποθέτησης και υπάρχει κάποιος κίνδυνος εμετού και εισρόφησης (Allegretti, et al., 2018).

Οι στοματικές κάψουλες έχουν επίσης αναπτυχθεί για ευκολία στη χορήγηση, με συγκρίσιμη επιτυχία με άλλες τεχνικές μεταμόσχευσης κοπράνων (Panchal, et al., 2018). Αποτρέπει τους κινδύνους της αναισθησίας και της ενδοσκόπησης, είναι ελκυστική επιλογή για μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους, παρόλο αυτά δεν είναι συχνή οδός χορήγησης (Chen, et al., 2017).

Το κλύσμα ως οδός χορήγησης είναι φθηνό και γενικά καλά ανεκτό, δεν απαιτεί καταστολή και συνεπώς έχει μικρό διαδικαστικό κίνδυνο, έτσι χρησιμοποιείται συχνά στην παιδιατρική ή σε ασθενείς με κολοστομία (Allegretti, et al., 2018). Ωστόσο, οι

ασθενείς ενδέχεται να δυσκολεύονται να συγκρατήσουν το υλικό λόγω κακού τόνου του ορθού και το ποσοστό αποτελεσματικότητας είναι το χαμηλότερο από όλους τους τρόπους. (Allegretti, et al., 2018). Τα κλύσματα δεν είναι ανεκτά στα παιδιά και η κατακράτηση του μοσχεύματος μπορεί να είναι σημαντικά χαμηλότερη, με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (Chen, et al., 2017).

(5) Μετά το πέρας της FMT, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κατάλληλο καθαρισμό επιφανειών με συχνή επαφή και τη διαχείριση των αντιβιοτικών (Allegretti, et al., 2019). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν σαφείς συμβουλές σχετικά με τον τρόπο καθαρισμού του μπάνιου στο σπίτι και των επιφανειών πριν από τη FMT για να αποφευχθεί η συνεχής έκθεση σε σπόρια και η επαναμόλυνση με *C. difficile* (Allegretti, et al., 2018). Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται τακτικά μετά τη διαδικασία (Allegretti, et al., 2018). Επίσης, θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες και να αξιολογούνται τουλάχιστον έως την 8η εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση, ώστε να εκτιμηθεί η υποτροπή της νόσου (Allegretti, et al., 2019). Η θεραπεία ορίζεται ως η απουσία διάρροιας την 8η εβδομάδα μετά τη μόλυνση από *C. difficile*, ενώ εάν υπάρχει διάρροια, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ενζυμικές ανοσοδοκιμασίες ανίχνευσης της τοξίνης (Allegretti, et al., 2019).

Το τεχνικό κομμάτι της FMT περιλαμβάνει λίγα αλλά σημαντικά σημεία κλειδιά. Για να αποφευχθεί η μόλυνση από το περιβάλλον, τα κόπρανα συλλέγονται από τον δότη σε συλλέκτη κοπράνων (Terveer, et al., 2017). Η ελάχιστη ποσότητα κοπράνων για χορήγηση από το κατώτερο γαστρεντερικό είναι 25gr, ενώ από το ανώτερο είναι 12,5gr (Cammara, et al., 2019). Τα κόπρανα ομογενοποιούνται με αλατούχο διάλυμα χρησιμοποιώντας γουδί και γουδοχέρι, ενώ άλλα εργαστήρια χρησιμοποιούν και εμπορικό μπλέντερ, το οποίο παρουσιάζει δυσκολίες στην αποστείρωση και τον αερισμό των κοπράνων (Terveer, et al., 2017). Ένα μεταλλικό κόσκινο (πλέγμα 300mm) χρησιμοποιείται για να μετακινήσει εκ νέου τα ακατέργαστα θραύσματα τροφίμων (Terveer, et al., 2017). Το αιώρημα κοπράνων στη συνέχεια συμπυκνώνεται με φυγοκέντρηση (15 λεπτά, 6000 g) και προστίθεται γλυκερόλη ως κρυοπροστατευτικό σε τελική συγκέντρωση 10% σε συνολικό τελικό όγκο 200mL, αυτό να επιτρέπει έτσι στα δείγματα κοπράνων να αποθηκεύονται στους -80°C για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα έως ότου ο δότης να επανεξεταστεί πριν από την πραγματική χρήση των κοπράνων του δότη (Terveer, et al., 2017).

Μελέτες έχουν δείξει ότι το κατεψυγμένο υλικό έχει παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με το φρέσκο υλικό (Chen, et al., 2017) Η κλινική επιτυχία των κατεψυγμένων αναφέρεται έως 5-6 μήνες αποθήκευσης στους -80°C (Terveer, et al., 2017). Ωστόσο, σε μία μελέτη τα κατεψυγμένα υλικά έχασαν ένα μεγάλο ποσοστό βακτηρίων και μείωσαν την αποτελεσματικότητά στη θεραπεία της IBD (Zhang, et al., 2018). Στην θεραπεία με FMT, το εναιώρημα κοπράνων του δότη μεταφέρεται στο νοσοκομείο παραπομπής σε ξηρό πάγο και πριν από τη μεταμόσχευση αποψύχεται (διανυκτέρευση σε ψυγείο 4°C ή 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου) (Terveer, et al., 2017). Το εναιώρημα κοπράνων του δότη μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου για έως 3 ώρες ή να ψυχθεί στους 4°C για έως 6 ώρες (Terveer, et al., 2017).

Παράλληλα, πριν από τη FMT (έως 1 ημέρα πριν από τη διαδικασία), οι ασθενείς λαμβάνουν βανκομυκίνη (125-250 mg, 4 φορές την μέρα) για τουλάχιστον 4 ημέρες, ακολουθούμενες από 2 L πλύσης του εντέρου 1 ημέρα πριν από FMT (Terveer, et al., 2017). Το αποψυχθέν διάλυμα κοπράνων 200 mL εγχέεται αργά μέσω του δωδεκαδακτύλου με μια σύριγγα 50 cc, με ρυθμό 10 cc/min, μετά την οποία ο σωλήνας ξεπλένεται με 50mL νερού βρύσης (Terveer, et al., 2017). Δεν είναι σαφές εάν απαιτείται προετοιμασία του εντέρου ανεξάρτητα από τον τρόπο παράδοσης (Allegretti, et al., 2018). Εάν η FMT χορηγείται με κολονοσκόπηση χρήσιμο είναι να παρέχεται στον ασθενή καθαρτικό όπως πολυαιθυλενογλυκόλη για τη μείωση του υπάρχοντος φορτίου των σπορίων, ενώ, ορισμένα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν τη χρήση λοπεραμίδης, λίγο πριν από τη FMT, για την προώθηση της κατακράτησης του μοσχεύματος και το απόγευμα ή το πρωί της FMT, μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, δίνεται στον ασθενή ένας αναστολέας αντλίας πρωτονίων (Chen, et al., 2017). Αμέσως μετά τη FMT, οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρήσουν το διάλυμα για 45 λεπτά έως μια ώρα, εάν είναι δυνατόν, ενώ σε περιπτώσεις ενδοσκοπικής χορήγησης, οι ασθενείς διατηρούνται σε ύπτια θέση (Allegretti, et al., 2018).

Τα ηθικά και κοινωνικά ζητήματα που προκύπτουν από την FMT μπορούν να καταναμηθούν σε πέντε κύριους τομείς: (1) συγκατάθεση μετά από ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των ασθενών, (2) καθορισμός του τι είναι «κατάλληλος υγιής δότης», (3) ασφάλεια και κίνδυνος, (4) εμπορευματοποίηση και πιθανή εκμετάλλευση εύλωτων ασθενών και (5) επιπτώσεις στη δημόσια υγεία (Ma, et al., 2017)

4.1.2. Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD)

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, που περιλαμβάνει τη νόσο του Crohn (CD) και την ελκώδη κολίτιδα (UC), είναι μια χρόνια φλεγμονώδης και καταστροφική ασθένεια του γαστρεντερικού σωλήνα (Chen, et al., 2019). Σε μελέτες ασθενών με IBD ή πειραματικά μοντέλα με ποντίκια, το εντερικό μικροβίωμα έχει συσχετιστεί με μείωση των *Bacteroides* και *Firmicutes* και αύξηση των *Proteobacteria*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium*, *Actinobacteria* και *Fusobacteria* (Chen, et al., 2019). Ωστόσο, σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα, η αποτελεσματικότητα της FMT ως θεραπευτικής παρέμβασης στη IBD δεν έχει παρόμοια επίδραση σε σύγκριση με την αποτελεσματικότητά της στην επαναλαμβανόμενη CDI (Chen, et al., 2019).

Σε ασθενείς με UC, η FMT είχε ως αποτέλεσμα κλινική βελτίωση και ύφεση μόνο σε ορισμένους ασθενείς (Chen, et al., 2019). Πολλές μελέτες έχουν δείξει υψηλή συχνότητα εμφάνισης CDI σε παιδιατρικούς ασθενείς με IBD, έτσι έχει προταθεί ότι η εντερική δυσβίωση σε ασθενείς με IBD οδηγεί σε ένα πιο ευνοϊκό περιβάλλον για τη CDI (Chen, et al., 2017). Έχουν αξιολογηθεί, επίσης, δείγματα κοπράνων πριν και μετά την FMT και βρέθηκε μια συνολική αύξηση στη βακτηριακή ποικιλομορφία, με σχετική αφθονία των *Bacteroides*, ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι 6 μήνες αργότερα, η σύνθεση του μικροβιώματος των ασθενών με IBD επέστρεψε στην φάση πριν από την FMT (Chen, et al., 2017). Η τρέχουσα διαχείριση της IBD επικεντρώνεται στη διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος χρησιμοποιώντας διάφορες θεραπείες (π.χ. αμινοσαλικυλικά, κορτικοστεροειδή, θειοπουρίνες και του παράγοντα Anti-TNF) (D'Odorico, et al., 2018).

Μελέτες έχουν συσχετίσει το προερχόμενο από βακτήρια βουτυρικό με την διαφοροποίηση των Treg στο παχύ έντερο και η έλλειψη των βακτηρίων που το παράγουν μπορεί να εξηγήσει κάποια από την παθολογία της IBD (Cho & Chinnapen, 2018). Επιπλέον, παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης UC μετά από γαστρεντερικές λοιμώξεις με είδη *Salmonella*, *Shigella* ή *Campylobacter* (Hvas, et al., 2018). Μια μετα-ανάλυση ασθενών με IBD που έλαβαν FMT (κυρίως για CDI) διαπίστωσε ότι το 45% των ασθενών πέτυχαν κλινική ύφεση της IBD κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (Narula, et al., 2017). Σχετικά με την ασφάλεια, προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας για τη FMT στη UC,

αν και η αναφερόμενη μακροχρόνια εμπειρία της FMT για ασθενείς με επαναλαμβανόμενη CDI φαίνεται καθησυχαστική (Narula, et al., 2017).

Είναι ενδιαφέρον, ότι μία μελέτη παρόλο που δεν βρήκε σημαντική μείωση της νόσος του Crohn, μετά από FMT, οι ασθενείς σε αυτή ανέφεραν σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους μετά την μεταμόσχευση (Weingarden & Vaughn, 2017).

Σε κλινικές μελέτες, οι φυτικές ίνες μεσολαμβάνουν στην αποτελεσματικότητα, καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν μειωμένο αριθμό εξάρσεων και μικρότερη νοσηλεία (Hvas, et al., 2018). Οι βακτηριοφάγοι στο εντερικό μικροβίωμα, μπορεί να μεταβληθούν σημαντικά στη IBD, έτσι πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μειωμένη βακτηριακή ποικιλομορφία (Hvas, et al., 2018).

Η ανάπτυξη της ληκυθίτιδας μετά την πρωκτοκολεκτομή σε ασθενείς με ανθεκτική IBD, πιστεύεται ότι εμφανίζεται από βακτήρια που αναπτύσσουν την ληκυθίτιδα μόνο μετά από αποκατάσταση της εντερικής συνέχειας και συνήθως υποχωρεί μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών όπως μετρονιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη (D'Haens & Jobin, 2019). Επιπλέον, τα προβιοτικά έχουν αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της ληκυθίτιδας υποδεικνύοντας έτσι, ότι ανταποκρίνεται σε αλλαγές του μικροβιώματος (D'Haens & Jobin, 2019). Σε μελέτη με 8 ασθενείς η FMT δεν παρείχε σαφές όφελος, αν και 2 ασθενείς επανέκτησαν την ευαισθησία στη θεραπεία με σιπροφλοξασίνη, έτσι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε αυτόν τον πληθυσμό (D'Haens & Jobin, 2019).

4.1.3.Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS)

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου είναι ένα σύνολο διαταραχών που μπορούν να προκαλέσουν αλλοιώσεις στη μορφή ή τη συχνότητα των κοπράνων και συνοδεύεται συνήθως από κοιλιακό άλγος (Allegretti, et al., 2019). Μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου είχαν σημαντικά λιγότερο εντερικό αποικισμό με *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Faecalibacterium prausnitzii*, ενώ είχαν αυξημένα τα *Firmicutes*, *Lachnospiraceae* και *Enterobacteriaceae*, σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό (Chen, et al., 2019). Το εντερικό μικροβίωμα σε ασθενείς με IBS σχετίζεται με αυξημένη εντερική διαπερατότητα, αυξημένη έκφραση των Toll-like υποδοχέων του παχέος εντέρου, που με τη σειρά τους επάγουν εναλλαγές στην εντερική κινητικότητα (Chen, et al., 2019). Το IBS είναι

αναμφισβήτητα ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο στο οποίο εμπλέκονται διάφοροι παθογόνοι μηχανισμοί (Chen, et al., 2019). Χρησιμοποιώντας τεχνικές βασισμένες σε καλλιέργεια και ανάλυση φυλογενετικής μικροσυστοιχίας με βάση το γονίδιο 16S rRNA σε ασθενείς με IBS, παρατηρήθηκαν αλλαγές στη σύνθεση του μικροβίου του εντέρου (Chen, et al., 2019).

Σε μοντέλο ποντικών, η FMT αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική με την προβιοτική σίτιση με *Bifidobacterium* στην ανακούφιση της σπλαχνικής υπερευαισθησίας, ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν επαρκώς σχεδιασμένες μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της FMT στο IBS (Chen, et al., 2019). Αν και υπάρχουν κάποια στοιχεία από μελέτες ότι η μεταμόσχευση κοπράνων είναι αποτελεσματική στους ασθενείς με IBS (μειώνονται τα συμπτώματα στο 70% των ασθενών), απαραίτητες είναι οι αναλύσεις τους μικροβιώματος πριν και μετά την διαδικασία (El-Salhy & Mazzawi, 2018) (D'Haens & Jobin, 2019). Επιπλέον, η κατανάλωση πρεβιοτικών, προβιοτικών ή συμβιοτικών έχει περιορισμένη επίδραση στα συμπτώματα του IBS (El-Salhy & Mazzawi, 2018).

4.1.4. Καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC)

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η τέταρτη αιτία θανάτου που σχετίζεται με καρκίνο παγκοσμίως (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Μηχανικά, ο κακοήθης μετασχηματισμός των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και η ανάπτυξη του CRC περιλαμβάνουν τουλάχιστον τρία στάδια, (1) την επαγωγή ογκογόνων μεταλλάξεων εντός των Lgr5⁺ εντερικών βλαστικών κυττάρων, (2) την αλλοιωμένη σηματοδότηση του Wnt/ β -catenin μονοπατιού και (3) του προφλεγμονώδεις καταρράκτες όπως TNF α -NF κ B και IL6-STAT3 που καταλύουν την ανάπτυξη του CRC (Gorkiewicz & Moschen, 2018).

Ο CRC έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένες αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, καθώς σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι ορισμένα *Bacteroides* spp. (π.χ., *B. dorei*, *B. vulgatus*, *B. massilensis*) και το *E. coli* σχετίζονταν με συστηματική φλεγμονή και τη σταδιοποίηση του όγκου (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Ακόμη σε άλλες μελέτες βρέθηκε αύξηση των *Parvimonas*, *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium nucleatum* και *Alistipes* spp. σε ασθενείς με CRC (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Έχει αποδειχθεί ότι το αντιγόνο FadA του *F. nucleatum* είναι ένας αντικαταστάτης για την E-cadherin στα εντερικά επιθηλιακά

κύτταρα, που ενεργοποιεί την οδό σηματοδότησης β -catenin, προωθώντας έτσι την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Μια κατηγορία τοξινών που απελευθερώνονται από το *E. coli* είναι γνωστή ως τοξίνες κυτταρικού θανάτου (CDTs), καθώς δρουν απευθείας στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και προκαλούν τον πολλαπλασιασμό τους, τα οποία με την σειρά τους σχηματίζουν ένα αδένωμα και συνεχίζουν να εισβάλλουν το υποβλεννογόνο του εντερικού βλεννογόνου, οδηγώντας τελικά σε καρκινικές αλλαγές (Dai, et al., 2019). Επιπλέον, ορισμένα στελέχη *E. coli* φιλοξενούν genomic polyketide synthase (pks) island που κωδικοποιεί τη genotoxin colibactin, η οποία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο DNA και μεταλλάξεις στα επιθηλιακά κύτταρα (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Το *Enterococcus faecalis* μπορεί να καταστρέφει το DNA μέσω ελευθέρων ριζών, όπως ενεργό οξυγόνο και ενεργό άζωτο (Dai, et al., 2019). Ακόμη, οι λιποπολυσακχαρίτες δρουν ως ενδοτοξίνες και το μικροβίωμα που τους περιέχει παρεμβαίνει στη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού, οδηγώντας σε χρόνια φλεγμονή και CRC (Dai, et al., 2019). Η χρόνια φλεγμονή από την ελκώδη κολίτιδα ή τη νόσο του Crohn μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (Dai, et al., 2019). Άλλα στοιχεία της φλεγμονώδους απόκρισης που συμβάλλουν στην πρόοδο του CRC, είναι είδη αντιδραστικού αζώτου (RNS) και είδη αντιδραστικού οξυγόνου (ROS), τα οποία λειτουργούν ως γονοτοξικές ενώσεις που προάγουν τη συσσώρευση μεταλλάξεων εντός πολλαπλασιασμένων επιθηλιακών κυττάρων (Dai, et al., 2019). Το *B. fragilis* προκαλεί νόσο όταν χάνεται η ακεραιότητα του παχέος εντέρου, γεγονός που του επιτρέπει να διαφύγει στο στείρο περιτόναιο όπου δρα ως ευκαιριακό παθογόνο, ενώ, τόσο το *N. bovis* όσο ο *Streptococcus* συνδέονται έμμεσα με την εμφάνιση CRC (Dai, et al., 2019). Το *F. nucleatum* είναι πιο άφθονο στον όγκο του CRC έναντι του φυσιολογικού ιστού, επίσης αυτό το βακτήριο προκαλεί την επέκταση των ανοσοκυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών και προάγει την έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων στο λεπτό και στο παχύ έντερο (Dai, et al., 2019). Μερικές αναφορές έχουν δείξει μια πιθανή σχέση μεταξύ μόλυνσης από *Helicobacter pylori* και ορθοκολικών νεοπλασμάτων, ωστόσο, αυτό αμφισβητήθηκε (Dai, et al., 2019). Η FMT, υποβοηθούμενη από το DNA τεστ των κοπράνων, θα μπορούσε να βελτιώσει περαιτέρω την ακρίβεια του έλεγχου του CRC και είναι μια επιλογή για την έγκαιρη πρόγνωση του (Dai, et al., 2019).

4.1.5.Σύνδρομο βραχέος εντέρου (SBS)

Το σύνδρομο βραχέος εντέρου είναι μια δραματική κλινική κατάσταση τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, αφού το υπόλοιπο μήκος του εντέρου δεν είναι αρκετό για να αποφευχθεί η εντερική ανεπάρκεια, με επακόλουθο τον υποσιτισμό και την επιβράδυνση της ανάπτυξης, ώστε να απαιτείται ενδοφλέβια υποστήριξη για την παροχή των θρεπτικών συστατικών (Lauro & Lacaille, 2019). Οι ασθενείς με SBS πιστεύεται ότι είναι πιο επιρρεπείς σε αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου, λόγω εντερικής δυσκινησίας ή έλλειψης ανατομικών προστατευτικών μέτρων όπως η ειλεοκολική βαλβίδα (Lauro & Lacaille, 2019). Οι αλλαγές αυτές (ειδικά στα παιδιά) πιστεύεται ότι επηρεάζουν σημαντικά το αποτέλεσμα, αφού όχι μόνο καθυστερούν την πρόοδο της εντερικής διατροφής αλλά και προδιαθέτουν τους ασθενείς σε βακτηριακή μετατόπιση, βακτηριαίμια και ηπατική νόσο (Lauro & Lacaille, 2019).

Τα κόπρανα από παιδιά με SBS και διάρροια τείνουν να έχουν αυξημένη αφθονία σε *Lactobacillus* και *Proteobacteria* (ανάλογα με τον τύπο του SBS), *Enterobacteriaceae* και έλλειψη ευεργετικών κοινών αναερόβιων βακτηρίων, με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια των βασικών μεταβολικών ενζύμων (Lauro & Lacaille, 2019). Οι ενήλικες με SBS έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Bifidobacterium* και *Methanobrevibacter Smithii* (Lauro & Lacaille, 2019). Ωστόσο, ο θεραπευτικός ρόλος της FMT παραμένει ακόμη ως υπόθεση (Lauro & Lacaille, 2019).

4.1.6.Αιμορραγική κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά(AAHC)

Η αιμορραγική κολίτιδα που σχετίζεται με αντιβιοτικά παρατηρείται, συνήθως μετά τη θεραπεία με πενικιλίνες, ως τμηματική, συχνά ανομοιογενή αιμορραγική κολίτιδα και κυριαρχεί στο δεξί παχύ έντερο (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Στην AAHC υπάρχει αύξηση της *Klebsiella oxytoca* ανθεκτική στις β- λακταμάσες και παραγωγή της εντεροτοξίνης tilivalline, που οδηγεί σε εντερική επιθηλιακή απόπτωση και κολίτιδα (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Έχει περιγραφεί μια σειρά από σοβαρές περιπτώσεις αποπτωτικής εντεροκολίτιδας που εμφανίζονται μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά και στεροειδή, όπου προκαλείται από την σοβαρή εξάντληση του μικροβιώματος, ενώ σε ακραίες μορφές μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή οξεία GvHD (Gorkiewicz & Moschen, 2018).

Η FMT εκτελέστηκε σε μία περίπτωση, όπου αποκατέστησε το φυσιολογικό μικροβίωμα του εντέρου και ήταν αποτελεσματική στο να περιορίσει τον θάνατο των επιθηλιακών κυττάρων και την εντεροκολίτιδα (Gorkiewicz & Moschen, 2018).

4.1.7.Κοιλιοκάκη (CD)

Στην κοιλιοκάκη, γενετικές αιτίες (HLA-DQ) και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην ανάπτυξή της, συμπεριλαμβανομένου και του εντερικού μικροβιώματος (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Φαινόμενα όπως η λεγόμενη επιδημία CD της Σουηδίας, όπου η συχνότητα εμφάνισης CD τετραπλασιάστηκε σε παιδιά σε σύντομο χρονικό διάστημα που την ακολούθησε ταχεία πτώση, μοιάζουν με μολυσματική ασθένεια (Gorkiewicz & Moschen, 2018).

Έχει αποδειχθεί ότι τα βακτήρια του εντέρου μπορούν να αποικοδομήσουν διαφορετικά τη γλουτένη δίνοντας μια πιθανή εξήγηση για αυτά τα φαινόμενα, καθώς αναφέρθηκε η υπερανάπτυξη του ευκαιριακού παθογόνου *Pseudomonas aeruginosa*, με μια συγκεκριμένη ελαστάση (IasB) (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Αυτό το ένζυμο αποικοδομεί τη γλουτένη με συγκεκριμένο τρόπο επιτρέποντας στα απελευθερωμένα πεπτίδια να μετατοπίζονται καλύτερα μέσα στον εντερικό φραγμό, γεγονός που οδηγεί στην ενεργοποίηση ειδικών για τη γλουτένη T κυττάρων με επακόλουθο την ασθένεια (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Ωστόσο, η μεταμόσχευση μικροβιώματος δεν έχει εφαρμοστεί πειραματικά ώστε να υπάρχουν ενδείξεις πιθανής ωφέλειας, έτσι είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες.

4.1.8.Ηωσινοφιλική εντεροκολίτιδα

Ο συνδυασμός της γενετικής προδιάθεσης, της εντερικής δυσβίωσης και του περιβάλλοντος (π.χ. κατάποση ή εισπνεόμενα αλλεργιογόνα) είναι πιθανό να δημιουργήσει το υπόβαθρο για ηωσινοφιλία στην ηωσινοφιλική κολίτιδα (Walker, et al., 2018).

Η FMT είναι αποτελεσματική στη θεραπεία φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου και αυτή η θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε έναν ασθενή με ηωσινοφιλική εντεροκολίτιδα σε συνδυασμό με από του στόματος κορτικοστεροειδή (Walker, et al., 2018).

4.1.9.Νόσος μοςχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD)

Η εντερική GvHD παρουσιάζεται με κοιλιακό πόνο, κορεσμό, ανορεξία, ναυτία και έμετο, με την διάρροια να είναι το πιο σημαντικό σύμπτωμα της και ο πιο αναμενόμενος κίνδυνος θνησιμότητας που σχετίζεται με την εντερική GvHD (Qi, et al., 2018). Επίσης, οι επιπλοκές που σχετίζονται με αυτή είναι οι πιο συχνές αιτίες θανάτου μετά τη μεταμόσχευση (Qi, et al., 2018).

Πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν την αλλαγή της εντερικής ποικιλομορφίας σε ασθενείς με GvHD, αφού μετά τη αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (allo-HSCT), το μικροβίωμα του εντέρου έβλαψε τον βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα και τελικά οδήγησε στην κατάρρευση της εντερικής ποικιλομορφίας (Qi, et al., 2018). Επιπλέον, η GvHD προκαλείται από την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, τα οποία αναγνωρίζουν τα αντιγόνα του ξενιστή ως ξένα, προκαλώντας αυτοάνοση προσβολή σε όργανα όπως η γαστρεντερική οδός, οι πνεύμονες, το ήπαρ και το δέρμα (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Παρόλο που οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί της συμβολής του μικροβιώματος στην ανάπτυξη της GvHD είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι, η εξάντληση του μικροβιώματος, λόγω των εντατικών θεραπειών με αντιβιοτικά και χημειοθεραπευτικά, φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Η απώλεια συγκεκριμένων *Clostridia* οδηγεί σε έλλειψη SCFAs, όπως το βουτυρικό, η κύρια πηγή ενέργειας των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου (Gorkiewicz & Moschen, 2018).

Σε μελέτη σε ποντίκια όπου εισήγαγαν στελέχη *Clostridia* που εξέφρασαν υψηλά επίπεδα βουτυρικού allo-BMT, εμφάνισαν μειωμένη πιθανότητα για GVHD (Cho & Chinnapen, 2018). Επιπλέον, στη GvHD παρατηρείται μια αφθονία των *Enterococcus* (*E. faecium*, *E. faecalis*) (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Η FMT ήταν επιτυχής σε 4 ασθενείς με οξεία GVHD, όπου οι τρεις πέτυχαν πλήρη απόκριση και ένας είχε μερική (Chen, et al., 2019).

4.1.10. Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (allo-HCT)

Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος και η πιθανή επίδρασή του στα κλινικά αποτελέσματα για ασθενείς που υποβάλλονται σε allo-HCT έχει διερευνηθεί τα τελευταία χρόνια, με πολλούς παράγοντες να συμβάλλουν στη σημαντική μείωση της ποικιλομορφίας των μικροβίων, όπως της προηγούμενης και κατά της μεταμόσχευσης

χρήσης αντιβιοτικών, της χορήγησης χημειοθεραπείας ή και της ακτινοβολίας και των αλλαγών στη διατροφή (De Filipp, et al., 2018). Η πρόσληψη τροφής μολυσμένης από μικρόβια έχει αναγνωριστεί ως πιθανή πηγή λοίμωξης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας μαζί με βλάβη του γαστρεντερικού βλεννογόνου, έτσι ο διατροφικός περιορισμός των φρέσκων φρούτων και λαχανικών εξακολουθεί να αποτελεί συνήθη πρακτική για ουδετεροπενικούς ασθενείς σε ορισμένα κέντρα, κάτι που πιθανότατα να έχει αντίκτυπο στην ποσότητα ινών που καταναλώνουν οι ασθενείς (Andermann, et al., 2018). Επίσης, προτιμητέα είναι η εντερική διατροφή επειδή διατηρεί την πεπτική λειτουργία και το βλεννογόνο, εμποδίζοντας έτσι τη βακτηριακή μετατόπιση (Andermann, et al., 2018).

Δείγματα κοπράνων από λήπτες allo-HCT έδειξαν ότι η μειωμένη ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος σχετίζεται με λιγότερες πιθανότητες επιβίωσης και ότι οι αλλαγές στη σύνθεση των μικροβίων μπορούν να επηρεάσουν κλινικά αποτελέσματα όπως η οξεία GVHD και την υποτροπή της νόσου (De Filipp, et al., 2018). Επιπλέον, η οξεία GVHD συσχετίστηκε με μειωμένη ποικιλία μικροβίων και με την παρουσία στα κόπρανα στοματικών *Actinobacteria* και *Firmicutesin* μετά από allo-HCT (De Filipp, et al., 2018). Προηγούμενες μελέτες έχουν εντοπίσει τα *Clostridia* να έχουν σημαντικό ρόλο στην εντερική ομοιόσταση και η απώλειά τους κατά τη διάρκεια της allo-HCT έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα μεταμόσχευσης (De Filipp, et al., 2018). Λίγα είναι γνωστά για το πώς τα πρεβιοτικά επηρεάζουν τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων όπως η GVHD (Andermann, et al., 2018).

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή, η αυτόλογη FMT σε 14 ασθενείς αποκατέστησε τη σύνθεση και τη ποικιλομορφία του μικροβιώματος του εντέρου (Allegretti, et al., 2019). Επειδή έχουν πραγματοποιηθεί ελάχιστες FMT σε ασθενείς μετά από allo-HCT, θα πρέπει να σχεδιαστούν πρόσθετες μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της FMT στα κλινικά αποτελέσματα μετά από allo-HCT, συμπεριλαμβανομένου της οξείας GVHD και των μολυσματικών επιπλοκών (De Filipp, et al., 2018).

4.1.11. Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β επηρεάζεται από μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος που καθορίζουν την εξέλιξη της νόσου (Kang & Cai, 2017). Υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ του ήπατος και του εντέρου, καθώς το πυλαίο σύστημα

λαμβάνει αίμα από το έντερο και το περιεχόμενο του εντερικού αίματος ενεργοποιεί τις λειτουργίες του ήπατος και το ήπαρ, με τη σειρά του, επηρεάζει τις εντερικές λειτουργίες μέσω της έκκρισης της χολής στον εντερικό αυλό (Kang & Cai, 2017). Μελέτες έχουν δείξει ότι σε άτομα με λοίμωξη από HBV (ή και νόσο που προκαλείται από αυτόν) υπήρχαν μεταβολές στα επίπεδα ευεργετικών και πιθανώς επιβλαβών βακτηρίων σε σύγκριση με υγιή άτομα (Kang & Cai, 2017). Τα *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus faecalis* και *Enterobacteriaceae* ήταν αυξημένα σε ασυμπτωματικούς φορείς και πολύ υψηλότερα σε ασθενείς με νόσο, αντίθετα τα *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* και *Weissella* μειώθηκαν (Kang & Cai, 2017). Επίσης, ο λόγος *Bifidobacteria* / *Enterobacteriaceae* (B/E) μειώθηκε σημαντικά με τη σειρά του σε ασυμπτωματικούς φορείς και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, έτσι η αναλογία B/E είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση του επιπέδου της εντερικής δυσβίωσης κατά την εξέλιξη της ηπατικής νόσου (Kang & Cai, 2017). Επιπλέον, το επίπεδο των χολικών οξέων στις ομάδες ασθενών με λοίμωξη από HBV ήταν σημαντικά χαμηλότερο από εκείνο των υγιών και των ασυμπτωματικών φορέων, με τα χολικά οξέα να έχουν ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τα *Enterobacteriaceae*, καθώς και μεταξύ των sIgA και *Bacteroides – Prevotella*, TNF-α και *F. prausnitzii*, *Clostridium XIVab*, *Bacteroides – Prevotella*, *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* (Kang & Cai, 2017). Επιπλέον, το *E. Coli* αυξήθηκε κατά την εξέλιξη της ηπατικής νόσου (Kang & Cai, 2017).

Το εντερικό μικροβίωμα των ασθενών έδειξε σημαντική αύξηση στο μεταβολισμό της γλουταθειόνης, της γλυκονεογένεσης, των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας(BCAAs), του αζώτου και των λιπιδίων, ενώ υπήρξε σημαντική μείωση στο επίπεδο των αρωματικών αμινοξέων, ο μεταβολισμός τους σχετίζεται με τα χολικά οξέα και τον κυτταρικό κύκλο (Kang & Cai, 2017). Οι μεταβολές του μικροβιώματος του εντέρου και ο αποικισμός του από ευκαιριακά παθογόνα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης συννοσηρότητας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που προκαλείται από τον HBV (Kang & Cai, 2017).

Η FMT μπορεί να θεωρηθεί στο μέλλον ως μία χρήσιμη θεραπεία για τη νόσο που σχετίζεται με τον HBV (Kang & Cai, 2017).

4.1.12.Ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (OLT)

Η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος έχει συσχετιστεί με την δυσβίωση στο στάδιο πριν την μεταμόσχευση ήπατος (Shen, et al., 2018). Μελέτη έχει δείξει σημαντική αύξηση της ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιώματος πριν και μετά την OLT, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο επίπεδο του φύλου (Shen, et al., 2018). Υπήρξε μια μείωση των *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*) και αύξηση της φυσιολογικής χλωρίδας, όπως τα *Ruminococcaceae* και *Lachnospiraceae* (Shen, et al., 2018). Η σύγκριση με τα υγιή άτομα έδειξε μια τάση για παρόμοιο μικροβιακό πληθυσμό μετά την OLT, αλλά με διαφορετικές συγκεντρώσεις αφού τα άτομα με OLT είχαν αυξησει τα *Bacteroidaceae* (Shen, et al., 2018). Η αλλαγή στο μικροβίωμα του εντέρου που ευνοεί τα αυτόχθονα ωφέλιμα βακτήρια και μειώνει τα ετερόχθονα παθογόνα παρατηρείται και στους 6 μήνες μετά την μεταμόσχευση ήπατος (Shen, et al., 2018). Άλλη μελέτη, έδειξε μείωση των *Eubacteria*, *Bifidobacterium* spp., *F. prausnitzii* και *Lactobacillus* spp., αλλά αύξηση των *Enterobacteriaceae* και *Enterococcus* spp. (Shen, et al., 2018). Μελέτες έχουν δείξει ότι όσο μικρότερη είναι η ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος πριν την OLT, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα για μετεγχειρητικές λοιμώξεις, έτσι είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε τη μικροβιακή ποικιλομορφία κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου (Shen, et al., 2018).

Έχει αναφερθεί ότι τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά μπορούν να μειώσουν τον ρυθμό λοιμώξεων μετά από OLT επειδή βελτιώνουν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, προκαλούν την έκκριση του βλεννογόνου και της ανοσοσφαιρίνης A, βελτιώνουν την εντερική κινητικότητα, μειώνουν τη σύνθεση των φλεγμονωδών κυτοκινών και αποτρέπουν τον αποικισμό του έντερο από παθογόνα βακτήρια, αφού αυξάνουν την παραγωγή SCFAs που με τη σειρά τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενεργειακά υποστρώματα (Shen, et al., 2018). Οι ασθενείς που έλαβαν προβιοτικά είχαν μικρότερη παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, καθώς και στο νοσοκομείο, αν και το ποσοστό θνησιμότητας δεν μεταβλήθηκε (Shen, et al., 2018). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις είναι ωφέλιμο να χορηγηθούν πρεβιοτικά και προβιοτικά μία ημέρα πριν από τη OLT (Shen, et al., 2018). Έτσι, αυτά τα ευρήματα οδηγούν στην υπόθεση ότι η μεταμόσχευση μικροβιώματος θα είχε πιθανό όφελος, αλλά περισσότερες μελέτες είναι αναγκαίες.

4.1.13. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι μια χρόνια χολοστατική ηπατική νόσος, που συχνά συνδέεται με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και δεν έχει εγκεκριμένες ιατρικές θεραπείες (Allegretti, et al., 2019). Οι ασθενείς έχουν δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου, η οποία διαφέρει από εκείνη των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Allegretti, et al., 2019). Σε μία μελέτη, δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν μία φορά σε FMT μέσω κολονοσκόπησης και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες, όπου τρεις ασθενείς εμφάνισαν 50% μείωση της συγκέντρωσης της αλκαλικής φωσφατάσης για 6 μήνες μετά τη FMT (Allegretti, et al., 2019).

4.1.14. Αλκοολική ηπατίτιδα (ALD)

Η αλκοολική ηπατίτιδα κυμαίνεται από απλή αλκοολική στεάτωση έως στεατοηπατίτιδα, και τελικά εξελίσσεται σε ίνωση και κίρρωση με το μικροβίωμα του εντέρου να αλλάζει τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά (Shen, et al., 2018). Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί για αυτές τις αλλαγές περιλαμβάνουν την μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα που συμβάλλει στη στάση και τη μικρή εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη (SIBO), καθώς και μεταβολές στις ανοσοαποκρίσεις του ξενιστή που οδηγούν σε μείωση της ρύθμισης των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (Shen, et al., 2018). Η αιθανόλη μπορεί να μεταβάλει την εντερική διαπερατότητα διακόπτοντας τις ενδοκυτταρικές στενές συνδέσεις και να οδηγήσει σε αυξημένη μετατόπιση μικροβίων ή και μικροβιακών προϊόντων στο εντερικό επιθήλιο (Shen, et al., 2018).

Μία μελέτη έδειξε μειωμένα *Bacteroidetes* και αυξημένα *Proteobacteria* σε ένα υποσύνολο αλκοολικών ασθενών με και χωρίς ηπατική νόσο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, όπου οι μεταβολές αυτές φάνηκε να συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ενδοτοξινών (Shen, et al., 2018). Η διέλευση της ενδοτοξίνης ή της πεπτιδογλυκάνης προκαλεί τους ηπατικούς υποδοχείς (όπως η TLR σηματοδότηση σε ηπατικά κύτταρα και κύτταρα Kupffer) σε έναν καταρράκτη απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυτοκινών που τελικά οδηγεί σε απόθεση ηπατικού λίπους και φλεγμονή (Shen, et al., 2018). Ταυτόχρονα, η παραγωγή ενδογενούς αιθανόλης από βακτήρια στο περιβάλλον του SIBO επιδεινώνει περαιτέρω τη μικροβιακή μετατόπιση και τον φλεγμονώδη καταρράκτη (Shen, et al., 2018). Μελέτη σε ποντίκια που λαμβάνουν αιθανόλη έδειξε ότι η λήψη κορεσμένων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου μπορεί να λειτουργήσει

προστατευτικά, να διατηρήσει την περιεκτικότητα σε *Lactobacillus* και να αποτρέψει τις εντερικές και ηπατικές βλάβες (Lanthier & Starkel, 2017). Εκτός από τα βακτήρια του εντέρου, οι πληθυσμοί των εντερικών μυκήτων επηρεάζονται επίσης από την κατανάλωση αλκοόλ, όπου σε ποντίκια και σε ανθρώπους, με υπερανάπτυξη μυκήτων και μετατόπιση μυκητιασικών προϊόντων είχαν ρόλο στην παθογένεση της ALD (Lanthier & Starkel, 2017).

Συμπληρωματικά της αποχής από το αλκοόλ, η διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να προσφέρει θεραπευτικό όφελος, αφού σε μελέτες σε ζώα, τόσο τα προβιοτικά όσο και τα αντιβιοτικά έδειξαν αποτελεσματικότητα στη μείωση της ενδοτοξιναιμίας και στη βελτίωση της ηπατικής βλάβης (Shen, et al., 2018). Σε μελέτες σε ανθρώπους, τα προβιοτικά έχουν επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα τρανσαμινασών και κυτοκίνης (Shen, et al., 2018). Περαιτέρω βελτίωση της ηπατίτιδας σημειώθηκε μετά από FMT σε ποντίκια στα οποία η ηπατίτιδα είχε προκληθεί από FMT από ασθενείς με ηπατίτιδα και υψηλή πρόσληψη αλκοόλ (White, et al., 2018).

4.1.15. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα συνδέεται άμεσα με την δυσβίωση στο μικροβίωμα του εντέρου, μέσω μικροβιακών παραγόντων όπως οι ενδοτοξίνες και ο LPS (Shen, et al., 2018). Ακόμη έχει αποδειχθεί ότι ο εντερικός αποικισμός με *Helicobacter hepaticus* σε ποντίκια έχει συσχετισθεί με καρκινογένεση, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των *E. coli* και *Atopodium* και μείωση των *Lactobacillus* και το *Bifidobacterium* (Shen, et al., 2018). Επιπλέον, η χορήγηση αντιβιοτικών συσχετίστηκε με μείωση στο μέγεθος και στον αριθμό των όγκων σε μία παρόμοια μελέτη με ποντίκια (Shen, et al., 2018). Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης HCC είναι υψηλότερη στους άνδρες από τις γυναίκες με αναλογία 2,1: 1 και έχουν αναφερθεί αλλαγές στο μικροβίωμα μεταξύ αρσενικών και θηλυκών ζωικών μοντέλων, όπου υπήρχε αφθονία σε *Corynebacterium*, *Corynebacteriaceae*, *Rhodococcus*, *Nocardiaceae*, *Adlercreutzia*, *Bacillus*, *Bacillaceae*, *Staphylococcus*, *Desulfovibrio* και *Desulvibrionales* και *Clostridium* σε αρσενικούς ποντικούς σε σύγκριση με θηλυκούς (Shen, et al., 2018). Αυτές οι μεταβολές επηρεάζουν τον μεταβολισμό του μικροβιακού χολικού οξέος και αυξάνουν την ενδοηπατική κατακράτηση υδρόφοβων χολικών οξέων στους

αρσενικούς ποντικούς, με αποτέλεσμα την μειωμένη ηπατική έκφραση κατασταλακτικών των όγκων microRNAs (Shen, et al., 2018).

Επιπρόσθετα, σε ένα μοντέλο HCC ποντικού φάνηκε ότι το DCA οδήγησε σε βλάβη του DNA, οδηγώντας στην έκκριση διαφόρων προφλεγμονωδών κυτοκινών και παραγόντων που προάγουν τον όγκο (Shen, et al., 2018). Το DCA είναι ένα δευτερογενές χολικό οξύ από μικροβιακό μετασχηματισμό πρωτογενών χολικών οξέων από Gram-θετικά βακτήρια όπως το *Clostridium XI* (Shen, et al., 2018). Αυτές οι προκλινικές μελέτες δείχνουν την σχέση του HCC με την διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου, αλλά απαιτούνται επιπλέον έρευνες και κλινικές μελέτες (Shen, et al., 2018).

4.1.16. Μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος (NAFLD)/ μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH)

Η παθογένεση των NAFLD και NASH είναι πολύπλοκη και επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες, την δυτική δίαιτα και τον καθιστικό τρόπο ζωής, με σημαντικό τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος και των μεταβολιτών του (Shen, et al., 2018). Μελέτες έδειξαν αυξημένη αφθονία σε *Bacteroidetes* και *Ruminococcus* (σε ασθενείς με NASH), *Enterobacteriaceae* (*Escherichia* ένα γένος που παράγει αιθανόλη), *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae* και *Lactobacillus acidophilus* (βακτηριακά στελέχη αυτού του είδους είναι ανθεκτικά στα χολικά οξέα συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη του λιπώδους ήπατος), μειωμένη αφθονία σε *Bacteroidetes*, *Ruminococcaceae* (σε ασθενείς με NAFLD) (Shen, et al., 2018). Αυτό υποδηλώνει ότι ένα τροποποιημένο μικροβίωμα μπορεί να έχει οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή ενδογενούς αιθανόλης του εντέρου και οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε ηπατική στεάτωση και φλεγμονή (Shen, et al., 2018). Ένας μηχανισμός είναι η τροποποιημένη διαπερατότητα του εντέρου που οδηγεί σε αυξημένη μετατόπιση μικροβίων ή και μικροβιακών μεταβολιτών στο εντερικό επιθήλιο, αφού η αιθανόλη αίματος και οι ενδοτοξίνες σχετίζονται με διαιτητικές συνήθειες, εντερική διαπερατότητα και SIBO (Shen, et al., 2018). Πρόσθετοι μικροβιακοί μεταβολίτες που μπορεί να είναι σημαντικοί στο NAFLD/NASH είναι τα SCFAs (οξικό, βουτυρικό, προπιονικό) και τα χολικά οξέα, όπου το οξικό και το προπιονικό μπορούν να χρησιμεύσουν ως υποστρώματα για την λιπογένεση και γλυκονογένεση,

συμβάλλοντας στην παχυσαρκία και την ανάπτυξη των NAFLD / NASH (Shen, et al., 2018).

Για το αν η διατροφή μπορεί να αλλάξει σημαντικά τόσο τη σύνθεση όσο και τη λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που συνδέουν τις διατροφικές παρεμβάσεις με αλλαγές για τη θεραπεία των NAFLD/NASH (Shen, et al., 2018). Περιορισμένες κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει τη χρήση αντιβιοτικών για τη θεραπεία του NAFLD, με την ριφαξιμίνη να μπορεί να αλλάξει τον καταρράκτη κυτοκίνης ενεργοποιημένο από ενδοτοξίνη (Shen, et al., 2018). Πολλαπλές μελέτες έχουν εξετάσει τη χρήση προβιοτικών μόνο ή σε συνδυασμό με πρεβιοτικά στη θεραπεία των NAFLD/NASH με κάποια ευεργετικά αποτελέσματα (Shen, et al., 2018). Παρόλο που έχει μελετηθεί ο ρόλος του μικροβιώματος, η μεταμόσχευσή αυτού παραμένει ως υπόθεση.

4.1.17. Ηπατική κίρρωση

Η κίρρωση του ήπατος είναι παθολογικά το τελικό στάδιο της χρόνιας ηπατικής νόσου και οι αλλαγές που παρατηρούνται στο εντερικό μικροβίωμα μπορούν να κατέχουν έναν πιθανό ρόλο στην παθογένεση της (Shen, et al., 2018). Τα αυξημένα επίπεδα των μικροβιακών προϊόντων LPS που κυκλοφορούν οδηγούν σε χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, όπου οι LPS ενεργοποιούν τον TLR4, που εκφράζεται από τα Kupffer και τα ηπατικά κύτταρα, και μέσω της TGF- β οδηγούν στην ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης και τελικά κίρρωσης (Shen, et al., 2018). Μελέτη έχει δείξει μείωση των ωφέλιμων Bacteroidetes και αύξηση των *Proteobacteria* και *Fusobacteria*, με πολλά από αυτά να είναι στοματικής προέλευσης, γεγονός που υποδηλώνει εισβολή στο κατώτερο εντερικό σωλήνα από το στοματικό μικροβίωμα (Shen, et al., 2018). Οι συγγραφείς ισχυρίστηκαν ότι ο υποκείμενος μηχανισμός μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή χολικού οξέος, επιτρέποντας τον πολλαπλασιασμό των ευαίσθητων σε χολικά οξέα βακτηρίων του στοματικού μικροβιώματος (Shen, et al., 2018). Η μετατόπιση των μικροβίων ή και μικροβιακών μεταβολιτών κατά μήκος του εντερικού επιθηλίου στους μεσεντερικούς λεμφαδένες και τα επιπλέον εντερικά όργανα μπορεί να προκαλέσει την φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή και την εξέλιξη της ηπατικής λοίμωξης και της πυλαίας υπέρτασης (Shen, et al., 2018). Έτσι, η σπλαχνική αγγειοδιαστολή με τη μεσολάβηση του TNF- α και η απελευθέρωση του

μονοξειδίου του αζώτου οδηγεί σε επιδείνωση της εντερικής διαπερατότητας με περαιτέρω βακτηριακή μετατόπιση (Shen, et al., 2018).

Η διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου μέσω της χορήγησης αντιβιοτικών και προβιοτικών έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα με αιμοδυναμικές αλλαγές σε κλινικές μελέτες της πυλαίας υπέρτασης (Shen, et al., 2018). Ωστόσο, η ύπαρξη κάποιας μικροβιακής παρουσίας για την τόνωση της ανοσολογικής και μεταβολικής λειτουργίας μπορεί να είναι απαραίτητη για τη φυσιολογία του ξενιστή (Shen, et al., 2018). Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες ώστε να μελετηθεί και το πιθανό θεραπευτικό όφελος της μεταμόσχευσης μικροβιώματος.

4.1.18. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι μια κοινή επιπλοκή της προχωρημένης ηπατικής νόσου και έχει χαρακτηριστεί από αλλοιωμένο μικροβίωμα του εντέρου, όπου και οι θεραπείες που το ρυθμίζουν (λακτουλόζη και ριφαξιμίνη) έχουν ήδη καθιερωμένο ρόλο στη θεραπεία της πάθησης (Kornerup, et al., 2018) (Allegretti, et al., 2019). Το μικροβίωμα του εντέρου πλέον παίζει σημαντικό ρόλο μέσω της βακτηριακής υπερανάπτυξης και της μετατόπισης σε μεσεντερικούς λεμφαδένες και στο αίμα, με επακόλουθη μεταφορά στο ασκητικό υγρό (Shen, et al., 2018). Gram-αρνητικά βακτήρια όπως *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae* είναι κοινά απομονωμένα από ασκητικό υγρό (Shen, et al., 2018). Οι ασθενείς έχουν μειωμένη σχετική αφθονία οικογενειών που παράγουν ωφέλιμα λιπαρά οξέα (SCFAs) όπως *Lachnospiraceae* και *Ruminococcaceae* και αύξηση των *Enterobacteriaceae* (Bajaj, et al., 2017). Αυτό το μικροβιακό προφίλ έχει συνδεθεί με τη γνωστική εξασθένηση και τη συστηματική φλεγμονή που παρατηρείται στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Allegretti, et al., 2019). Η FMT που πραγματοποιήθηκε, αύξησε την ποικιλομορφία σε ευεργετικά μικρόβια, ήταν ασφαλής, συσχετίστηκε με μικρότερη νοσηλεία και βελτιωμένες γνωστικές λειτουργίες (Bajaj, et al., 2017).

4.1.19. Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων, που καθορίζεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία, την υψηλή αρτηριακή πίεση και την αυξημένη κοιλιακή περιφέρεια, τα οποία σχετίζονται έντονα με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακών παθήσεων (de Groot, et al., 2017). Η ηπατική

εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, αν και δεν αποτελεί μέρος των κριτηρίων του, είναι η μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος (NAFLD) και η αγγειακή εκδήλωσή της η αθηροσκλήρωση (de Groot, et al., 2017). Ο τρόπος ζωής του ασθενή, η άσκηση, η διατροφή και τα φάρμακα αλλάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, έτσι, η δυσβίωση της εντερικής χλωρίδας επηρεάζει την παραγωγή ανοσοποιητικών μεσολαβητών και προκαλεί τόσο χρόνια φλεγμονή όσο και μεταβολική δυσλειτουργία (Chen, et al., 2019). Μια σημαντική οδός που προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μέσω των c-Jun amino-terminal kinases (JNK), που ενεργοποιούνται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες και ελεύθερα λιπαρά οξέα και έχει αποδειχτεί ότι η JNK αυξάνεται σε παχύσαρκα άτομα και η απουσία της οδηγεί σε βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (de Groot, et al., 2017). Επίσης, το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) που σχετίζεται με την παχυσαρκία ενεργοποιεί φλεγμονώδεις οδούς (όπως JNK και NF-κΒ) (de Groot, et al., 2017).

Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της φλεγμονής (de Groot, et al., 2017). Τις τελευταίες δεκαετίες, μια σταθερή βάση στοιχείων έχει συνδέσει τη φλεγμονώδη κατάσταση στο μεταβολικό σύνδρομο με την εξασθενημένη λειτουργία του φραγμού του εντέρου και τη διαρροή βακτηρίων ή και βακτηριακών μεταβολιτών στο σύστημα (de Groot, et al., 2017). Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι το έντερο γίνεται διαπερατό από βακτήρια στο μεταβολικό σύνδρομο, αλλά πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες (de Groot, et al., 2017). Πολλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολικού συνδρόμου, έχουν συσχετιστεί με την παρουσία λιποπολυσακχαρίτη (LPS) στο αίμα, αποτέλεσμα της μετατόπισης των Gram-αρνητικών βακτηρίων (de Groot, et al., 2017).

Μελέτες έχουν δείξει ότι υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του εντερικού μικροβιώματος, τόσο στα μοντέλα ποντικών όσο και στους ασθενείς, καθώς τα SCFAs και τα χολικά οξέα μπορούν να ρυθμίσουν τον ανθρώπινο μεταβολισμό επηρεάζοντας την έκφραση σημαντικών μεταβολικών ρυθμιστικών πεπτιδίων (Chen, et al., 2019). Τα SCFAs, όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό, μεταβάλλουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, ενώ τα χολικά οξέα παίζουν ρόλο στην επικοινωνία μικροβίων-ξενιστών, με τη μεσολάβηση του υποδοχέα farnesoid X receptor (FXR) (de Groot, et al., 2017). Μελέτες σε ανθρώπους έχουν εντοπίσει μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένων μικροβίων που συμβάλλουν στην

αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως το *Prevotella copri* και το *Bacteroides vulgatus*, αλλά επίσης και ωφέλιμα είδη όπως το *Akkermansia municipihila* και το *Faecalibacterium prausnitzii*, που σχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (de Groot, et al., 2017). Επίσης, το *Akkermansia municipihila* προστατεύει και από την αθηροσκλήρωση (de Groot, et al., 2017).

Η διατροφή έχει μεγάλη επίδραση στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, στην ομοιοστάση του και στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς μεταβολίτες που παράγονται από δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες περιλαμβάνουν SCFAs και οδήγησαν σε μειωμένη πίεση του αίματος (D'Haens & Jobin, 2019). Δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στην περιφερειακή, αλλά όχι ηπατική, ευαισθησία στην ινσουλίνη σε άνδρες ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο στις 6 εβδομάδες μετά τη FMT από άπαχους δότες, ωστόσο, δεν διατηρήθηκε μετά από 6 εβδομάδες (Allegretti, et al., 2019). Επίσης, πραγματοποιήθηκε FMT από αυστηρά χορτοφάγο δότη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και είχε ως αποτέλεσμα ανιχνεύσιμες αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, αλλά απέτυχε στο χρονικό διάστημα των 2 εβδομάδων, καθώς η θεραπευτική επίδραση μιας μεμονωμένης FMT δεν ήταν επαρκής για την αλλαγή των συστηματικών επιπέδων TMAO σε παχύσαρκους ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω μεταβολικού συνδρόμου (Smits, et al., 2018). Ωστόσο, ο αποτελεσματικός αποικισμός μετά από τη FMT επηρεάζεται εν μέρει από τη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου του δέκτη και διαφέρει μεταξύ των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο (de Groot, et al., 2017).

4.1.20. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι ένα μείζον ζήτημα της δημόσιας υγείας καθώς συνδέεται αιτιωδώς με αρκετές χρόνιες διαταραχές, όπως ο διαβήτης τύπου 2, η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) και ο καρκίνος (Kang & Cai, 2017). Εκτός από την κακή διατροφή και γενετικούς παράγοντες, υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες που πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας, με έναν από αυτούς να είναι η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος (Kang & Cai, 2017). Το μικροβίωμα μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας με την αύξηση της πρόσληψης ενέργειας, την προώθηση της εναπόθεσης λίπους, την πιθανή τροποποίηση της κινητικής δραστηριότητας, με κεντρικό έλεγχο του κορεσμού και συστηματική

πυροδότηση (Kang & Cai, 2017). Σε μελέτη με ποντίκια χωρίς μικροβίωμα, που μεταμοσχεύτηκαν με μικροβίωμα φυσιολογικών ποντικών, φάνηκε ότι αύξησαν το συνολικό σωματικό λίπος και την αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς καμία αύξηση στην κατανάλωση τροφής ή αλλαγές στις ενεργειακές δαπάνες (Kang & Cai, 2017). Επίσης σε γενετικά παχύσαρκα ποντίκια βρέθηκε αύξηση των *Firmicutes* και μια σημαντική μείωση των *Bacteroidetes*, ενώ παχύσαρκα άτομα είχαν αύξηση των *Proteobacteria* και *Bacteroidetes*, μείωση του *Akkermansia muciniphila* (αντιφλεγμονώδη δράση) και αύξηση των παθογόνων (π.χ. *Campylobacter* και *Shigella*) (Kang & Cai, 2017). Επακόλουθα, μετά από σημαντική απώλεια βάρους παρατηρείται αυξημένη αφθονία σε *Clostridium leptum*, *Bacteroides fragilis* και *Bifidobacterium catenula* και μείωση σε *Lactobacillus*, *Clostridium coccoides* και *Bifidobacterium* (Kang & Cai, 2017). Αυτές οι μεταβολές στα εντερικά βακτήρια μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και αύξηση του οξειδωτικού στρες και της αποδόμησης της βλέννας μέσω της μείωσης της παραγωγής βουτυρικού (Kang & Cai, 2017).

Ο εγκέφαλος λαμβάνει πληροφορίες από περιφερειακά όργανα όπως το έντερο και χρησιμοποιεί αυτές τις πληροφορίες για τη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας (Heiss & Olofsson, 2018). Υπάρχει αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου με τον εγκέφαλο να σηματοδοτεί προς το έντερο μέσω κολπικού σήματος καθώς επίσης και μέσω νευρο-ενδοκρινών οδών (Heiss & Olofsson, 2018). Η επικοινωνία του εγκεφάλου με το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να είναι άμεση, δηλαδή όταν οι νευροδιαβιβαστές, συμπεριλαμβανομένων των κατεχολαμινών, της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), ανιχνεύονται από τα μικρόβια, ή έμμεσα, μέσω της επιρροής στο περιβάλλον του εντέρου (Heiss & Olofsson, 2018). Το μικροβίωμα ρυθμίζει την υποθαλαμική ρύθμιση της ισορροπίας της ενέργειας, για παράδειγμα επηρεάζοντας την ευαισθησία της λεπτίνης, την λειτουργία των μικρογλοίων και τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Heiss & Olofsson, 2018). Η λεπτίνη εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό σε αναλογία με την ποσότητα του λίπους στο σώμα, και έτσι μπορεί να επικοινωνήσει τα αποθέματα ενέργειας στον εγκέφαλο (Heiss & Olofsson, 2018). Τα περισσότερα παχύσαρκα άτομα και ποντίκια έχουν υψηλά επίπεδα κυκλοφορίας λεπτίνης, αλλά είναι ανθεκτικά σε αυτή και έχουν μειωμένη ανταπόκριση (Heiss & Olofsson, 2018). Είναι ενδιαφέρον ότι τα ποντίκια χωρίς μικροβίωμα έχουν ευαισθησία στη λεπτίνη (Heiss

& Olofsson, 2018). Το μικροβίωμα του εντέρου παράγει SCFAs που δρουν ως μόρια σηματοδότησης και επομένως ρυθμίζουν την έκκριση GLP-1, PYY και λεπτίνης και επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου και τον χρόνο διέλευσης του εντέρου, καθώς και την αποθήκευση λίπους στον λιπώδη ιστό (Heiss & Olofsson, 2018). Στο έντερο, τα χολικά οξέα διευκολύνουν τη δράση των λιπασών στο χωνευμένο λίπος, ενισχύουν την απορρόφηση του λίπους και δρουν ως μόρια σηματοδότησης δεσμεύοντας τους υποδοχείς FXR (Heiss & Olofsson, 2018). Ένα άλλο σημαντικό μόριο σηματοδότησης είναι το 5-HT (σεροτονίνη), το οποίο παράγεται από μικρόβια και εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα στο έντερο, έτσι το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει τα επίπεδα 5-HT, τα οποία, με τη σειρά τους, ρυθμίζουν σημαντικές λειτουργίες όπως η κινητικότητα του εντέρου, η λιπόλυση και η γλυκονεογένεση που προκαλείται από νηστεία (Heiss & Olofsson, 2018).

Εκτός από τους μεταβολίτες, τα μικρόβια μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον ξενιστή παράγοντας μικροβιακά προϊόντα όπως LPS και καζεϊνολυτική πρωτεάση B (ClpB) (Heiss & Olofsson, 2018). Οι LPS που προέρχονται από εντερικά βακτήρια μπορούν να προκαλέσουν συστηματική φλεγμονή με την δέσμευση τους σε CD14 υποδοχείς και βρέθηκε ότι αυξάνονται σε ποντίκια που είχαν διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Kang & Cai, 2017). Περαιτέρω έρευνα αποκάλυψε ότι οι συγκεντρώσεις βουτυρικού οξέος και ισο-βουτυρικού οξέος ήταν σημαντικά χαμηλότερες στη παχύσαρκη ομάδα, δείχνοντας μια μεταβαλλόμενη μικροβιακή δραστηριότητα (Kang & Cai, 2017). Εν τω μεταξύ, το παχύσαρκο μικροβίωμα αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό στην απορρόφηση ενέργειας από τα τρόφιμα μέσω πέψης σε σύγκριση με το άπαχο (Kang & Cai, 2017).

Το μικροβίωμα του εντέρου έχει επίσης εμπλακεί στον έλεγχο της όρεξης με τη ρύθμιση της υποθαλαμικής νευρωνικής λειτουργίας POMC μέσω του βακτηριακού προϊόντος ClpB (Heiss & Olofsson, 2018). Αυτά τα σήματα οδηγούν σε αλλαγές στην όρεξη, στην κινητικότητα του εντέρου, στην ενεργειακή πρόσληψη και αποθήκευση, καθώς και σε δαπάνες ενέργειας που οδηγούν σε καθαρή θετική ενεργειακή ισορροπία και αύξηση βάρους (Heiss & Olofsson, 2018). Σε μία μελέτη διαπίστωσαν ότι η μέση αύξηση σωματικού βάρους ποντικών μετά από FMT από παχύσαρκους δότες ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη της ομάδας ελέγχου και η συνολική απόδοση σίτισης ήταν επίσης υψηλότερη σε ποντίκια με «παχύσαρκο μικροβίωμα» (Kang & Cai, 2017). Επιπλέον, σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή ελεγχόμενης

παρέμβασης, έδειξαν ότι η θεραπεία με προβιοτικά όπως το *Lactobacillus gasseri* είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του σωματικού βάρους τόσο σε υπέρβαρα όσο και σε παχύσαρκα άτομα (Chen & Devaraj, 2018). Συμπερασματικά, τα παραπάνω δεδομένα καταδεικνύουν σαφώς τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με FMT στην παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο (Kang & Cai, 2017).

4.1.21. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (T1D), μια αυτοάνοση διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται από τη βλάβη των β-κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη στο πάγκρεας, πιθανότατα σχετίζεται με το εντερικό μικροβίωμα μέσω οδών της φλεγμονής (Vallianou, et al., 2018). Μελέτες με βιοψίες δωδεκαδακτύλου από ασθενείς με T1D έχουν τεκμηριώσει την ύπαρξη ήπιας φλεγμονής (Vallianou, et al., 2018). Επειδή η διαδικασία του διαβήτη τύπου 1 ξεκινά συνήθως πολύ νωρίς στη ζωή, έτσι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στην πρόληψη της έναρξης και της εξέλιξης της διαδικασίας T1D, με την καθιέρωση υγιούς μικροβιώματος, αμέσως μετά τη γέννηση (Vallianou, et al., 2018). Ωστόσο, για την καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του μικροβιώματος και της ανάπτυξης T1D απαραίτητες είναι περισσότερες μελέτες (Vallianou, et al., 2018).

Σε αντίθεση με τον T1D, ο διαβήτης τύπου 2 (T2D), που χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, σχετίζεται στενότερα με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (Vallianou, et al., 2018). Μια μελέτη έδειξε ότι ο T2D σχετίζεται επίσης με μικροβιακή δυσβίωση του εντέρου, μέσω αύξησης των ευκαιριακών παθογόνων και μείωση πολλών βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό και του *Akkermansia muciniphila*, το οποίο παίζει ρόλο στη λειτουργία του φραγμού του εντέρου, στο διαβήτη και στη δυσανεξία στη γλυκόζη (Vallianou, et al., 2018). Έχει επίσης τεκμηριωθεί ότι το μικροβίωμα του εντέρου ρυθμίζει την εντερική διαπερατότητα μέσω της μεταβολικής ενδοτοξιναιμίας και της ήπιας φλεγμονής (Vallianou, et al., 2018). Σε μία μελέτη με 18 αδύνατα και 18 υπέρβαρα άτομα με T2D, υπήρχαν παρόμοια βακτήρια και στις δύο ομάδες, με αύξηση των *Firmicutes* στην πρώτη ομάδα (Chen & Devaraj, 2018). Άλλες μελέτες σε άτομα με T2DM, έδειξαν μείωση στα είδη *Clostridium*, *Fecalibacteria*, *Roseburia* και σε όλα τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό άλας του *Firmicutes* και αύξηση των ειδών *Bacteroidetes* και του *Escherichia coli* (Chen & Devaraj, 2018). Επιπλέον, η αφθονία

στα είδη *Lactobacillus* συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και γλυκόζης, ενώ τα είδη *Clostridium* συσχετίστηκαν αρνητικά και τα *Roseburia* και *Fecalibacterium prausnitzii*, που είναι γνωστοί παραγωγοί βουτυρικού, συσχετίστηκαν με το T2D (Chen & Devaraj, 2018).

Η επίδραση των SCFA στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στον ενεργειακό μεταβολισμό είναι πλέον ευρέως αποδεκτή και συγκεκριμένα, τα SCFA μπορούν να τροποποιήσουν τις συγκεντρώσεις αρκετών πεπτιδίων του εντέρου που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης, τη λειτουργία του φραγμού του εντέρου και την ομοιόσταση της ενέργειας με την πλειονότητα των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη (Vallianou, et al., 2018). Σε σύγκριση με υγιή άτομα, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στα επίπεδα και τις συνθέσεις των χολικών οξέων στο πλάσμα σε ασθενείς με διαβήτη, με τα χολικά άλατα να έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν την αποσύνθεση του λίπους ενεργώντας στη λιπάση (Vallianou, et al., 2018).

Οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης (ITF) λειτουργώντας ως πρεβιοτικά, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον αριθμό των ενδοκρινών L κυττάρων στη νήστιδα και στο παχύ έντερο των ποντικών και έτσι, αυξάνουν την παραγωγή και την απελευθέρωση των δραστικών μορφών του GLP-1, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της γλυκαιμίας, ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετες, μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές για ένα οριστικό συμπέρασμα (Vallianou, et al., 2018). Σε μια άλλη μελέτη, η χορήγηση εκχυλίσματος των βακκίνιων, η οποία είναι πλούσια σε προ-ανθοκυανιδίνες, βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ποντίκια που τρέφονται με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλή σακχαρόζη, αύξησε το ποσοστό του *Akkermansia* και μείωσε την εντερική φλεγμονή (Vallianou, et al., 2018). Ενώ, η αύξηση του είδους *Lactobacillus* σε ορισμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 δεν έχει αποδειχθεί ποτέ ότι έχει άμεσο αντίκτυπο στην ασθένεια, ώστε να δράσουν ως προβιοτικά, αντίθετα, η χορήγηση ζώντων *A. muciniphila* ανακούφισε την δυσανεξία στη γλυκόζη σε διαβητικούς ποντικούς που προκαλούνται από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Vallianou, et al., 2018). Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για να εξακριβωθεί εάν το *A. muciniphila* μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προβιοτικό για ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, καθώς η χρήση του *Akkermansia muciniphila* στον άνθρωπο παρεμποδίζεται από την υψηλή ευαισθησία του στο οξυγόνο και την απαίτησή του σε μέσο με βάση τη βλέννα (Vallianou, et al., 2018).

Το *Fecalibacterium prausnitzii* έχει χαρακτηριστεί ως προβιοτικό για τον διαβήτη (Ganesan, et al., 2018). Πρόσφατα, ένα ανασυνδυασμένο στέλεχος *Lactococcus lactis* που γενετικά τροποποιήθηκε για να παράγει GLP-1 αποδείχθηκε ότι διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη σε ποντίκια (Vallianou, et al., 2018). Η κατανάλωση δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε φρούτα και φυτικές ίνες ή χορτοφαγική δίαιτα, διαμορφώνει τη μικροβιακή οικολογία, μειώνει την ήπια φλεγμονή και είναι αποτελεσματική θεραπεία για πολλές μεταβολικές ασθένειες που σχετίζονται με τη διατροφή (Ganesan, et al., 2018). Το γεγονός ότι οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη από *C. difficile* αντιμετωπίζονται επιτυχώς με FMT, οδήγησε τους ερευνητές να υποθέσουν ότι η μεταμόσχευση υγιών κοπράνων θα μπορούσε επίσης να θεραπεύσει τις μεταβολικές ασθένειες, με την δοκιμή αυτής της υπόθεσης σε ποντίκια να έχει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα (Vallianou, et al., 2018). Στην πρώτη ανθρώπινη μελέτη σε 18 άτομα, η FMT από άπαχα άτομα σε άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο είχε ως αποτέλεσμα βελτιώσεις στην ευαισθησία της περιφερικής ινσουλίνης, καθώς και σε αύξηση των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικά στα μικροβιακά κόπρανα του δέκτη, ωστόσο, αυτή η μελέτη ήταν μάλλον μικρή και δεν ανέφερε δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα γλυκόζης (Vallianou, et al., 2018). Έτσι, τα σημερινά στοιχεία για τη FMT ως θεραπευτικό εργαλείο για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ή και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι περιορισμένα (Vallianou, et al., 2018).

4.1.22. Διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού (ASD)

Η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού είναι μια σοβαρή νευροαναπτυξιακή ψυχική διαταραχή που εμποδίζει την ικανότητα ενός ατόμου να επικοινωνεί και να αλληλεπιδρά με άλλους (Yang, et al., 2018). Εκτός από τα βασικά συμπτώματα της ASD έχουν αναφερθεί ανωμαλίες στην αισθητηριακή επεξεργασία (υπο- ή υπερευαισθησία), συμπτώματα γαστρεντερικού σωλήνα ή ακόμη και αυτό-τραυματικές συμπεριφορές (Yang, et al., 2018). Ένας μεγάλος αριθμός πρόσφατων μελετών κατέδειξε τον κρίσιμο ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στις λειτουργίες του ΚΝΣ, νευρο-ενδοκρινών και νευρο-ανοσοποιητικών συστημάτων (Yang, et al., 2018). Ο άξονας του εντέρου-εγκεφάλου αναφέρεται στις αμφίδρομες βιοχημικές επικοινωνίες μεταξύ του γαστρεντερικού σωλήνα και του νευρικού συστήματος (Yang, et al., 2018). Η κορτιζόλη μπορεί επίσης να επηρεάσει τη διαπερατότητα του

εντέρου και τη λειτουργία του φραγμού του, καθώς και να αλλάξει τη σύνθεση του μικροβιώματος του (Yang, et al., 2018).

Το *Clostridium*, ένα κοινό βακτήριο στο γαστρεντερικό σωλήνα, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι είναι η πιο πιθανή αιτία για ορισμένες περιπτώσεις ASD, με αρκετές μελέτες να έχουν δείξει σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό του *Clostridium* σε ασθενείς με ASD (Yang, et al., 2018). Το *Clostridium tetani* παράγει μια ισχυρή νευροτοξίνη η οποία ανέστειλε την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με διαταραχές της συμπεριφοράς του ASD (Yang, et al., 2018). Επίσης αρκετά είδη *Clostridium*, συμπεριλαμβανομένων των *C. perfringens*, *C. diile*, και *C. botulinum*, παρήγαγαν πολλές τοξίνες που στη συνέχεια προκαλούσαν διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος ή άλλες ασθένειες που προκαλούνται από τοξίνες (Yang, et al., 2018). Από αναλύσεις των δειγμάτων κοπράνων τόσο από παιδιά με ASD αλλά και υγιή, υπήρξε μεγαλύτερη αφθονία σε *Clostridium* I και XI (*C. perfringens* και *C. difficile*), με μειωμένο το επίπεδο συμπλέγματος XIVab (θεωρείται ότι είναι ευεργετικά) (Yang, et al., 2018). Επιπλέον, μια παρόμοια μελέτη διαπίστωσε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της ομάδας *C. histolyticum* (*Clostridium* I και II) σε παιδιά ASD από ότι σε υγιείς μάρτυρες με ένα ενδιάμεσο επίπεδο στα αδέλφια τους (Yang, et al., 2018). Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι το *Clostridium* ενήργησε ως βασικός παράγοντας στην αιτιολογία της ASD, επειδή τα παιδιά αυτά παρουσίασαν βελτιωμένη συμπεριφορά, επικοινωνία, κοινωνικές δεξιότητες και βελτίωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων μετά από θεραπεία με βανκομυκίνη (Yang, et al., 2018). Επιπλέον, υπάρχει αύξηση των *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae* και *Veillonellaceae*, *Desulfovibrio* και *Bacteroides vulgatus* από ότι σε υγιή άτομα και τα *Bacteroidetes* βρίσκονται αυξημένα σε σοβαρά αυτιστικά άτομα (Sun & Shen, 2018).

Μια ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα εντερικά SCFAs μπορεί να είναι περιβαλλοντικοί ενεργοποιητές του ASD, με το προπιονικό να είναι ένα σημαντικό SCFA που παράγεται από βακτήρια του εντέρου που σχετίζονται με το ASD, όπως το *Clostridium*, το *Bacteroides* και το *Desulfovibrio* (Yang, et al., 2018). Αρκετές μελέτες που διεξήχθησαν έδειξαν ότι οι αρουραίοι που έλαβαν θεραπεία με προπιονικό εμφάνισαν συμπεριφορά περιορισμένου ενδιαφέροντος, διαταραγμένες κοινωνικές συμπεριφορές και γνωστική λειτουργία, καθώς και μία επαγόμενη έμφυτη νευρο-ανοσοποιητική απόκριση (Yang, et al., 2018). Ένας άλλος μικροβιακός μεταβολίτης p-cresol και το συζευγμένο παραγώγο του, p-cresylsulfate, βρέθηκαν

αυξημένα στα δείγματα των παιδιών με ASD κάτω των 8 ετών (Yang, et al., 2018). Απαιτείται μελλοντική έρευνα και μείωση των συγχυτών στις μεταβολικές αναλύσεις, ώστε να κατανοηθεί καλύτερα η σχέση με το μικροβίωμα του εντέρου με την FMT να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία (Yang, et al., 2018).

Σε μια μελέτη με 18 παιδιά (ηλικίας 7-16 ετών) με ASD και μέτρια έως σοβαρά γαστρεντερικά προβλήματα, αντιμετωπίστηκαν για 2 εβδομάδες με βανκομυκίνη, καθαρισμό του εντέρου και στη συνέχεια 7-8 εβδομάδες με FMT (Allegretti, et al., 2019). Είχαν 82% μείωση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων, π.χ. δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος που παρέμειναν χαμηλά (77% μείωση από την έναρξη) οκτώ εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, βελτιώθηκαν οι συμπεριφορές σχετιζόμενες με το ASD και αυξήθηκαν τα *Bifidobacterium*, *Prevotella* και *Desulfovibrio* (Staley, et al., 2017). Μια μελέτη παρακολούθησης σε δύο χρόνια μετά έδειξε διατηρημένες κλινικές βελτιώσεις, ιδιαίτερα στα γαστρεντερικά συμπτώματα (Allegretti, et al., 2019).

4.1.23. Πάρκινσον

Οι ασθενείς με Πάρκινσον εμφανίζουν μεταβολές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, καθώς σε μελέτες με ποντίκια που νοσούν, βρέθηκε αύξηση των *Proteobacteria*, *Turicibacterales*, *Enterobacteriales* και SCFAs και μείωση σε *Firmicutes* και *Clostridiales* (Sun, et al., 2018). Επίσης, η FMT από νοσούντα ποντίκια δότες προκάλεσε κινητική βλάβη και μείωση του ραβδωτού νευροδιαβιβαστή στα φυσιολογικά ποντίκια και επιδείνωσε την διαμεσολαβούμενη κινητική δυσλειτουργία, αποδεικνύοντας ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του εγκεφάλου στο Πάρκινσον (Sun, et al., 2018) (Sun & Shen, 2018). Αντίθετα η FMT από υγιείς δότες μείωσε την δυσβίωση του εντέρου, μειώθηκαν τα SCFAs στα κόπρανα, ανακουφίστηκαν από την σωματική βλάβη, αύξησε την ντοπαμίνη και σεροτονίνη στο ραβδωτό σώμα, μείωσε την ενεργοποίηση των μικρογλοίων και αστροκυττάρων στη μέλαινα ουσία και μείωσε την έκφραση του μονοπατιού σηματοδότησης TLR4/TNF-α στον εγκέφαλο και στο έντερο (Sun, et al., 2018). Μελέτη σε ζώα ελεύθερα μικροβίων έδειξε ότι η εξάντληση του μικροβιώματος επηρέασε το σχήμα και την ωρίμανση των μικρογλοίων, οδηγώντας σε πρώιμες αποκρίσεις μετά από έκθεση σε λιποπολυσακχαρίτη και τον ιό της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας (Sun & Shen, 2018).

4.1.24. Καταθλιπτικές διαταραχές

Η εντερική δυσβίωση που προκαλείται από το άγχος και τις παθήσεις του εντέρου έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της ρύθμισης των προφλεγμονωδών οδών που διαμεσολαβούνται από τους Nod-like υποδοχείς, έτσι αυτή η συνεχής ρύθμιση επιδεινώνει την καταθλιπτική συμπτωματολογία και την δυσβίωση του εντέρου (Inserra, et al., 2018). Το εντερικό μικροβίωμα ασθενών με κατάθλιψη έδειξε διαφορετική σύνθεση από αυτό των υγιών, με αυξημένη αφθονία *Actinobacteria* και μείωση των *Bacteroidetes* (Staley, et al., 2017). Μελέτες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* είναι πιο κοινά σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, ενώ αντιστρόφως φαίνεται ότι σε αφθονία έχουν όφελος στην αντιμετώπιση του στρες και της καταθλιπτικής διαταραχής (Sun & Shen, 2018). Επιπλέον, τα *Enterobacteriaceae* και *Alistipes* έχουν αυξηθεί και τα *Faecalibacterium* μειωθεί και έτσι παρατηρείται μια συσχέτιση μεταξύ της μείωσης των *Faecalibacterium* και της σοβαρότητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Sun & Shen, 2018). Το γένος *Faecalibacterium*, είναι ένα αναγνωρισμένο κατασταλτικό της φλεγμονής και η χαμηλότερη αφθονία του σε ασθενείς με κατάθλιψη φαίνεται ότι επιβεβαιώνει την αύξηση της φλεγμονής (Inserra, et al., 2018). Επίσης, αυξήθηκε το *Oscillibacter valericigenes* το οποίο παράγει SCFAs (βαλερικό) που μοιάζει με το GABA (Inserra, et al., 2018). Επιπλέον, μετά από FMT σε ποντίκια, με μικροβίωμα ασθενών με κατάθλιψη, μετά από δύο εβδομάδες παρακολούθησης εμφάνισαν ανησυχία και συμπεριφορές παρόμοιες με κατάθλιψη (Staley, et al., 2017). Αυτό υποδηλώνει ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να παίζει αιτιώδη ρόλο στην ανάπτυξη χαρακτηριστικών της κατάθλιψης και μπορεί να παρέχει έναν θεραπεύσιμο στόχο στη θεραπεία και πρόληψη αυτής της διαταραχής (Kelly, et al., 2016).

4.1.25. Σχιζοφρένεια

Σε μια μικρής κλίμακας μελέτη, 16 άτομα με σχιζοφρένεια και 16 μάρτυρες, στα δείγματα κοπράνων των ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση των *Ascomycota* (Dinan & Cryan, 2017). Έτσι οι συγγραφείς θεώρησαν ότι το μικροβίωμα των ασθενών με σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό μεταβολικών οδών που σχετίζονται με συστήματα μεταφοράς συμπεριλαμβανομένων των siderophores, glutamate και βιταμίνης B12 (Dinan & Cryan, 2017). Πέρα από τις αλλαγές που

ανιχνεύτηκαν στο μικροβίωμα των ασθενών, είναι απαραίτητο να μελετηθεί και το πιθανό όφελος της μεταμόσχευσης μικροβιώματος.

4.1.26. Ατροφία πολλαπλών συστημάτων

Μία πρόσφατη μελέτη για το μικροβίωμα του εντέρου στη ατροφία πολλαπλών συστημάτων ανέφερε πέντε φορές μείωση της αφθονίας των *Paraprevotella* και τετραπλάσια αύξηση των *Bacteroides* σε ασθενείς σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου (Sun & Shen, 2018). Έτσι η αύξηση των *Bacteroides* υποδηλώνει μια διαταραχή της ομοιόστασης του βλεννογόνου και του εντερικού φραγμού (Sun & Shen, 2018). Αν και έχουν παρατηρηθεί αυτές οι διαφορές, η μεταμόσχευση δεν έχει εφαρμοστεί πειραματικά και η πιθανή ωφέλεια της παραμένει άγνωστη, έτσι δημιουργείται η ανάγκη για περισσότερες δοκιμές.

4.1.27. Νόσος Alzheimer

Στη νόσο Alzheimer, η πιο κοινή μορφή άνοιας, η μικροβιακή ποικιλομορφία του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται σε ασθενείς, με μειωμένα *Firmicutes*, αυξημένα *Bacteroidetes* και μειωμένα *Bifidobacterium* (Sun & Shen, 2018). Έτσι τα *Bacteroidetes* αυξάνουν την μετατόπιση των LPS από το έντερο στη συστηματική κυκλοφορία, η οποία με τη σειρά της μπορεί να συμβάλει ή να επιδεινώσει την παθολογία της νόσου μέσω της νευρο-φλεγμονής (Sun & Shen, 2018). Επιπλέον, η μείωση των *Bifidobacterium* συνδέεται με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μειωμένη διαπερατότητα του εντέρου, ενώ η ενδοτοξίνη του *E. coli* έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται στην ενίσχυση του σχηματισμού Αβ fibrils *in vitro*, υποδηλώνοντας τη σημασία των μολυσματικών συμβάντων στην παθογένεση της νόσου (Sun & Shen, 2018). Το πιο ενδιαφέρον είναι ότι τα *E. coli* K99 και LPS έχουν ανιχνευθεί στη φαιά ουσία ασθενών με Alzheimer σε βιοψία, υποδηλώνοντας ότι τα βακτήρια και τα βακτηριακά προϊόντα σχετίζονται με τη νευροπαθολογία της νόσου (Sun & Shen, 2018). Ωστόσο, αναγκαίες είναι περισσότερες μελέτες για το θεραπευτικό όφελος από την τροποποίηση του μικροβιώματος και ειδικά μέσω της μεταμόσχευσης του.

4.1.28. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι μια επίκτητη αυτοάνοση διαταραχή που εκδηλώνεται κλινικά ως υποτροπιάζουσα φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση ή και απώλεια εμβρύου (De Luca & Shoenfeld, 2019). Η παθογένεση είναι ελάχιστα

κατανοητή, ωστόσο, έχουν προταθεί περιβαλλοντικοί παράγοντες, γενετικοί και ο ρόλος του μικροβιώματος και των λοιμώξεων (De Luca & Shoenfeld, 2019). Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι πρωτεΐνες από *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* και το τοξοειδές του τετάνου επάγουν την ανάπτυξη αντισωμάτων για καρδιολιπίνη, β2GPI και τις αλληλουχίες αμινοξέων που περιέχονται στις πρωτεΐνες, ενώ ακόμη ποντίκια που εγχύθηκαν με αυτά τα αντισώματα ανέπτυξαν σημαντική θρομβοπενία, παρατεταμένο χρόνο ενεργοποίησης μερικής θρομβοπλαστίνης και απώλεια εμβρύου παρόμοια με ποντίκια που έλαβαν το παθογόνο αντι-β2GPI (De Luca & Shoenfeld, 2019). Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η μοριακή μίμηση θα μπορούσε να είναι μια πιθανή εξήγηση για την επαγωγή παθογόνων αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (De Luca & Shoenfeld, 2019). Πρότειναν έτσι ότι το *Roseburia intestinalis*, κοινό βακτήριο στα άτομα με APS έχει πολλές ομόλογες αλληλουχίες με τα B και T κύτταρα και ως εκ τούτου θα μπορούσε να διεγείρει τα λεμφοκύτταρα (De Luca & Shoenfeld, 2019). Περισσότερες μελέτες κρίνονται αναγκαίες για την καλύτερη κατανόηση της σύνδεσης του μικροβιώματος με την ασθένεια και το όφελος που θα είχε η μεταμόσχευση μικροβιώματος.

4.1.29.Συστηματικός ερυθματώδης λύκος(SLE)

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος είναι μια αυτοάνοση νόσος με ένα ευρύ φάσμα κλινικών και ορολογικών εκδηλώσεων με την πορεία της νόσου να χαρακτηρίζεται από ύφεση και υποτροπές και μπορεί να ποικίλει από ήπια έως σοβαρή (De Luca & Shoenfeld, 2019). Η παθογένεση του SLE δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά θεωρείται ότι περιλαμβάνει ορμονικούς παράγοντες, περιβαλλοντικούς παράγοντες, γενετικές αιτίες και θεωρείται ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή του (De Luca & Shoenfeld, 2019). Η δυσβίωση σχετίζεται με τοπικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Th17), υψηλά επίπεδα αντισωμάτων έναντι ds-DNA και ιστόνης και προάγει την ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων και της Treg-Th17 μεταδιαφοροποίησης (De Luca & Shoenfeld, 2019). Σε ασθενείς με SLE βρέθηκε μειωμένη η αναλογία *Firmicutes* / *Bacteroidetes*, αφθονία σε *Lachnospiraceae*, *Proteobacteria*, *Rhodococcus*, *Eggerthella*, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Eubacterium* και *Flavonifractor* και μειωθήκαν τα *Dialister*, *Pseudobutyrvibrio*, *Rikenellaceae*, *Odoribacteracea*, *Christensenellaceae* και *Peptococcaceae* (De Luca & Shoenfeld, 2019). Σε ασθενείς με SLE βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα *Synergistetes*, ο οποίος υπό φυσιολογικές

συνθήκες μειώνει τα επίπεδα της IL- 6 στον ορό (μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη) και μπορεί να διεγείρει τα B1 κύτταρα, ώστε να εκκρίνουν την φυσική προστατευτική IgM αντι- φωσφορυλοχολίνη (De Luca & Shoenfeld, 2019). Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση των *Lactobacillaceae* και αύξηση των *Lachnospiraceae*, με το *Lactobacillus* spp. και *L. reuteri* να έχουν θετική επίδραση στη νεφρική λειτουργία σε ποντίκια που έχουν προσβληθεί από νεφρίτιδα λόγω SLE καθώς μείωσε τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. IL-6 και IL-18) και αύξησε την αντιφλεγμονώδη κυτοκίνη s (δηλαδή IL-10, TGF- β) και τα Tregs (De Luca & Shoenfeld, 2019). Ωστόσο, τέτοια στοιχεία δεν υπήρχαν σε αρσενικά ποντίκια, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίδραση του μικροβιώματος σχετίζεται με το φύλο (De Luca & Shoenfeld, 2019). Έτσι δημιουργείται η ανάγκη για περισσότερες κλινικές δοκιμές τόσο για το ρόλο του μικροβιώματος όσο και της μεταμόσχευσής του.

4.1.30.Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση και σοβαρή νευρολογική ανικανότητα με λίγες αποτελεσματικές θεραπείες (D'Haens & Jobin, 2019). Μελέτες σε ζώα καθιέρωσαν τον ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στην εξέλιξη της νόσου (D'Haens & Jobin, 2019). Σε ποντίκια με αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις μειώθηκαν σε ελεύθερες μικροβιακές συνθήκες και μειώθηκαν από στελέχη που παράγουν βουτυρικό, το οποίο μπορεί να προκαλέσει επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η ακετυλίωση του Foxp3locus για να προκαλέσει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα (D'Haens & Jobin, 2019). Στο μικροβίωμα του εντέρου ασθενών εντοπίστηκε αύξηση των *Methanobrevibacter* και *Akkermansia* και μείωση του *Butyricimonas* με αυτές τις μικροβιακές αλλαγές να συσχετίζονται με παραλλαγές στην έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και μονοπάτια σηματοδότησης ιντερφερόνης και NF-κB σε κυκλοφορούντα T κύτταρα και μονοκύτταρα (Sun & Shen, 2018). Αν και έχουν παρατηρηθεί αυτές οι διαφορές στο μικροβίωμα, η μεταμόσχευση δεν έχει ακόμη εφαρμοσθεί πειραματικά στην συγκεκριμένη ασθένεια και έτσι απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

4.1.31.Σκληρόδερμα ή συστηματική σκλήρυνση (SSc)

Το σκληρόδερμα είναι μια σύνθετη και ετερογενής ασθένεια, με κλινικές μορφές που κυμαίνονται από περιορισμένη εμπλοκή του δέρματος (περιορισμένη δερματική

συστηματική σκλήρυνση) έως μορφές με διάχυτη σκλήρυνση του δέρματος και σοβαρή και συχνά προοδευτική εμπλοκή εσωτερικών οργάνων, όπως ο γαστρεντερικός σωλήνας (διάχυτη δερματική συστηματική σκλήρυνση) (De Luca & Shoenfeld, 2019). Οι ασθενείς στο εντερικό μικροβίωμα έχουν μειωμένη αφθονία σε *Faecalibacterium*, *Clostridium* και *Rikenella* και αυξημένη σε *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Akkermansia*, *Erwinia*, *Trabsulsiella*, *Fusobacterium* και *Gammaproteobacteria*, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες αλλά και αυξημένα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, τα οποία συνήθως μειώνονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής (De Luca & Shoenfeld, 2019) (Bellocchi & Volkmann, 2018). Επιπλέον, οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα του γαστρεντερικού είχαν μειωμένο το *B. fragilis* και αυξημένο το *Fusobacterium* (De Luca & Shoenfeld, 2019). Η δυσβίωση είχε χαμηλότερη αφθονία των *F. prausnitzii* και *Clostridiaceae* και ταυτόχρονα, σχετικά υψηλά επίπεδα *Lactobacillus* και ήταν είναι πιο έντονη μεταξύ των ασθενών με έντονη συμπτωματολογία (De Luca & Shoenfeld, 2019). Η πρόιμη χορήγηση στρεπτομυκίνης αύξησε την αναλογία *Bacteroidetes/Firmicutes* σε SSc ποντίκια, ενώ σε άλλη μελέτη, η χορήγηση του προβιοτικού *Lactobacillus acidophilus* σε ποντίκια με οξεία κολίτιδα, οδήγησε σε διόρθωση της ανισορροπίας των Tregs / Th17 και σε σημαντική μείωση της εναπόθεσης κολλαγόνου στο παχύ έντερο (Bellocchi & Volkmann, 2018). Πολλοί SSc ασθενείς ανέφεραν βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από αλλαγές στη διατροφή, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της γλουτένης, των γαλακτοκομικών και του κόκκινου κρέατος (Bellocchi & Volkmann, 2018). Σε σύγκριση με τα προβιοτικά, η FMT μπορεί να προσφέρει διαφορετικά είδη και μεγαλύτερη αλλαγή για την αποκατάσταση της ομοιοστάσης στο εντερικό μικροβίωμα στη SSc (Bellocchi & Volkmann, 2018).

4.1.32. Λοίμωξη από HIV

Σε ασθενείς με αντιρετροϊκή αγωγή και σταθερό ιικό φορτίο φάνηκε ότι η εξασθένιση της ακεραιότητας του εντέρου οδήγησε στην μετατόπιση μικροβιακών στοιχείων από το εντερικό βλεννογόνο στο αίμα, τα οποία δρούσαν στην ανοσολογική ενεργοποίηση (Bandera, et al., 2018). Μελέτες σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV έδειξαν αύξηση των *Proteobacteria* και μείωση των *Firmicutes* (*Lactobacilli*, *Clostridia*, *Staphylococci*, *Streptococci*) σε δείγματα κοπράνων και βλεννογόνων (Bandera, et al., 2018). Ωστόσο, έχει βρεθεί θετικός συσχετισμός μεταξύ των υψηλών επιπέδων του *Lactobacillus spp.* με υψηλότερο αριθμό κυττάρων

CD4, χαμηλότερη μικροβιακή μετατόπιση και χαμηλότερη ανοσολογική ενεργοποίηση (Bandera, et al., 2018). Η αναλογία *Enterobacteriales/Bacteroidales* συσχετίστηκε με την εξάντληση των κυττάρων CD4+ και την περιφερική ενεργοποίηση των κυττάρων CD8+, αντίστοιχα (Bandera, et al., 2018).

Θεωρείται ότι η άμεση επίδραση του HIV στο φραγμό του βλεννογόνου του εντέρου μπορεί να προκαλέσει εντερική δυσβίωση (Bandera, et al., 2018). Ορισμένες μελέτες και κλινικές δοκιμές αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της χορήγησης προβιοτικών, συχνά με υποσχόμενα θετικά αποτελέσματα, καθώς παρατήρησαν μείωση στους δείκτες φλεγμονής και στην ενεργοποίηση των T κυττάρων, μείωσαν τη μικροβιακή μετατόπιση και ορισμένες παραμέτρους φλεγμονής (IL-6) (Bandera, et al., 2018). Ωστόσο, έχει περιγραφεί μια περίπτωση βακτηριαμίας από *Lactobacillus acidophilus* σε έναν ασθενή με AIDS που σχετίζεται με την υπερβολική κατανάλωση γιαουρτιού εμπλουτισμένου με προβιοτικά (Bandera, et al., 2018). Μελέτη κοορτής σε HIV θετικά άτομα με χορήγηση πρεβιοτικού μείγματος έδειξε αύξηση της σύνθεσης των μικροβίων του εντέρου, τη μείωση της ενεργοποίησης των κυττάρων sCD14 και CD4+ (CD25) και τη βελτίωση της δραστηριότητας των κυττάρων NK, έτσι παρατηρήθηκε μείωση στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και στη φλεγμονή (Bandera, et al., 2018).

Η FMT ήταν αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *C. difficile* σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου ασθενείς με λοίμωξη HIV, χωρίς λοιμώδεις επιπλοκές (Bandera, et al., 2018). Σε άλλη μελέτη η FMT οδήγησε σε αύξηση των περιφερικών κυττάρων Th17 και Th22 και μείωση της ενεργοποίησης κυττάρων CD4+ σε γαστρεντερικούς ιστούς (Bandera, et al., 2018). Ωστόσο, άλλη μελέτη έδειξε ότι η συστηματική φλεγμονή δεν άλλαξε σημαντικά μετά τη FMT, έτσι είναι αναγκαίες περισσότερες μελέτες, αξιολογώντας την πραγματική επίπτωση μιας τέτοιας διαδικασίας στην πολυπλοκότητα και στη συστηματική ανοσολογική ομοιόσταση (Bandera, et al., 2018).

4.1.33.Χρήση FMT για πολυανθεκτικά βακτηρία

Η FMT φαίνεται ότι συνδέεται με μείωση των γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά σε υποτροπιάζουσα λοίμωξη από *C. difficile* (Allegretti, et al., 2019). Ακόμη, σε μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι 8 από τους 11 ασθενείς που αρχικά ήταν θετικοί για VRE μετά από FMT ήταν αρνητικοί (Akrami & Sweeney, 2018). Ωστόσο, σε μια

τυχαίοποιημένη δοκιμή, τα ποσοστά αποικισμού του εντέρου από *Enterobacteriaceae*, που παράγουν β-λακταμάση και καρβαπενεμάσες, δεν μειώθηκαν σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μετά από χορήγηση αντιβιοτικών και FMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες που έλαβαν μόνο αντιβιοτικά (Allegretti, et al., 2019).

4.1.34. Νεφρική νόσος

Το εντερικό μικροβίωμα σχετίζεται στενά με του νεφρούς και έχει αποδειχτεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο, όπου είχαν αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα (Jia, et al., 2019). Οι μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα έχουν εμπλακεί στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου, στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, στην ουραιμική τοξικότητα και στην φλεγμονή (Nallu, et al., 2017). Στο έντερο, η ουρία υδρολύεται από μικροοργανισμούς για να σχηματίσει μια μεγάλη ποσότητα αμμωνίας, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε υδροξείδιο του αμμωνίου, τα οποία μπορούν να καταστρέψουν το εντερικό επιθήλιο και τα μικροβιακά προϊόντα που θα περάσουν στην κυκλοφορία να οδηγήσουν σε συστηματική αντίδραση του ανοσοποιητικού (Jia, et al., 2019). Η ρύθμιση των εντερικών ανοσολογικών αποκρίσεων με την παρουσία ή την απουσία ορισμένων βακτηρίων αποτελεί μία συναρπαστική δυνατότητα της τροποποίησης αυτών των αποκρίσεων είτε με αλλαγή της σύνθεσης των βακτηρίων του εντέρου είτε με τροποποίηση σχετικών οδών σηματοδότησης (Nallu, et al., 2017). Έτσι είναι αναγκαίες περισσότερες μελέτες για το πιθανό θεραπευτικό όφελος της μεταμόσχευσης μικροβιώματος.

4.1.35. Καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD)

Το εντερικό μικροβίωμα πλέον θεωρείται ως ένας παράγοντας που επηρεάζει τις καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς όλο και περισσότερες μελέτες αναφέρουν διαφορές στην σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ ασθενών με CVD και υγιείς μάρτυρες (Smits, et al., 2018). Επιπλέον, εντοπίζουν μικροβιακό DNA σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, γεγονός που δηλώνει τον ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στην αθηροσκλήρωση (Smits, et al., 2018). Οι πιθανοί μηχανισμοί της σχέσης αυτής, είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλιπιδαιμία που έχουν συσχετιστεί με τροποποιημένη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, παραγωγή των περιφερειακών μονοπύρηνων κυττάρων (PBMC), η οποία συνδέεται με αγγειακή φλεγμονή και αθηροσκλήρωση (Smits, et al., 2018).

Το TMAO, ένας εντερικός μεταβολίτης που εμπλέκεται στην αθηροσκλήρωση, με τα εντερικά βακτήρια να παράγουν TMA που στη συνέχεια οξειδώνεται στο ήπαρ σε TMAO, φάνηκε ότι αυτό αυξάνει το μέγεθος της αθηροσκληρωτικής βλάβης σε ποντίκια (Smits, et al., 2018). Ενώ μία αυστηρή χορτοφαγική διαίτα μειώνει τη παραγωγή του TMAO και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, η FMT από αυστηρά χορτοφάγο δότη δεν επηρέασε τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου (Smits, et al., 2018). Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι μέσω SCFAs, ο SCFA οσφρητικός υποδοχέας 78 (Olf78) εκφράζεται στο νεφρό και μεσολαβεί στην παραγωγή ρενίνης και αυτός ο υποδοχέας και ο πρωτεϊνούχος υποδοχέας G 41 (GRP41) βρέθηκαν στα κύτταρα λείων μυών των αιμοφόρων αγγείων, όπου αυξάνουν την αρτηριακή πίεση σε απάντηση σε SCFAs (de Groot, et al., 2017).

Η μειωμένη αναλογία *Firmicutes* / *Bacteroidetes* σε ανθρώπους και σε μοντέλα τρωκτικών έχουν συσχετιστεί με υπέρταση και μπορούσε να διορθωθεί με χορήγηση αντιβιοτικών στα ποντίκια (de Groot, et al., 2017). Μελέτες έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι πλούσιο σε *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* και είδη *Candida* και παρατηρήθηκε μείωση σε *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae* και *Ruminococcaceae* (Jia, et al., 2019). Μια ανάλυση 16S rDNA σε 22 νοσοκομειακούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανέφερε μείωση στα βακτήρια που παράγουν SCFA όπως το *Eubacterium rektale* και το *Dorea longicatena* (Jia, et al., 2019). Η ρύθμιση των εντερικών μικροοργανισμών μέσω της διατροφής, των προβιοτικών, των αντιβιοτικών, της FMT και των αναστολέων μικροβιακών ενζύμων, έχει εξελιχθεί σε μια πιθανή θεραπεία για πολλές μεταβολικές διαταραχές (Jia, et al., 2019). Μια μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι το προβιοτικό (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1) βελτιώνει σημαντικά την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και το κλάσμα εξώθησης σε αρουραίους με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από έξι εβδομάδες απόφραξης της στεφανιαίας αρτηρίας (Jia, et al., 2019). Το *Saccharomyces boulardii* μπορεί να βελτιώσει την αριστερή κολπική διάμετρο και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και το *Lactobacillus Plantarum* 299V μπορεί να μειώσει το μέγεθος του εμφράγματος και να βελτιώσει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε αρουραίους (Jia, et al., 2019).

4.1.36. Ασθμα

Μία από τις πιο συχνές διαταραχές του ανοσοποιητικού που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο στη παιδική ηλικία είναι το άσθμα (Buttó & Haller, 2017). Το τραχειοβρογχικό δέντρο και το παρέγχυμα των πνευμόνων θεωρούνταν στείρες περιοχές αλλά πλέον είναι γνωστό ότι φιλοξενούν μια ποικιλία ειδών, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων, ιών, μυκήτων και αρχαίων (Mitchell & Glanville, 2018). Στο εντερικό μικροβίωμα ασθενών με άσθμα παρατηρείται αύξηση των *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* και *Candida species* και βρέθηκε ότι σχετίζεται με την ανισορροπία του ανοσοποιητικού (Buttó & Haller, 2017). Ωστόσο, οι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, έτσι περισσότερες μελέτες απαιτούνται και για το αν η μεταμόσχευση μικροβιώματος θα μπορούσε να εφαρμοστεί και να έχει αποτέλεσμα (Buttó & Haller, 2017).

4.1.37. Δυσκοιλιότητα

Η FMT έχει προταθεί ως θεραπευτική προσέγγιση για την χρόνια δυσκοιλιότητα (Tian, et al., 2017). Μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή με στόχο τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της συμβατικής θεραπείας με την FMT σε ασθενείς με δυσκοιλιότητα βραδείας διέλευσης, έδειξε ότι η FMT ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική (30% υψηλότερο ποσοστό θεραπείας) από τη συμβατική θεραπεία και δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Tian, et al., 2017).

4.1.38. Καρκίνος

Η δυσβίωση επηρεάζει τον φραγμό του εντερικού βλεννογόνου, αυτό επιτρέπει στο μικροβίωμα να επηρεάσει την καρκινογένεση μέσω πολλών μηχανισμών, όπως βλάβη στο DNA, παραγωγή καρκινογόνων μεταβολιτών, αλλοίωση της σηματοδότησης β-κατενίνης, εμπλοκή προ-φλεγμονωδών οδών και αναστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (Gori, et al., 2019). Οι μεταβολές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου έχουν εμπλακεί στην έναρξη και ανάπτυξη του καρκίνου σε διάφορους ιστούς, όπως καρκίνος του στομάχου, καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC), ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), καρκίνος του παγκρέατος, καρκίνος του μαστού και το μελάνωμα (Chen, et al., 2019). Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η μακροχρόνια έκθεση σε αντιβιοτικά, που αλλάζουν τη σύνθεση και μειώνουν την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος, αυξάνει τον κίνδυνο για CRC, γαστρικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος, του πνεύμονα, του μαστού και του προστάτη, ωστόσο, υπάρχουν αμφισβητούμενα δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ

αντιβιοτικών και καρκίνου (Chen, et al., 2019). Το *Helicobacter pylori* είναι ευρέως γνωστό ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη χρόνιας γαστρίτιδας και γαστρικής καρκινογένεσης, το *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* μπορεί να προκαλέσει εντερική φλεγμονή και βλάβη του DNA, η οποία συμμετέχει στην παθογένεση του CRC, το *Streptococcus gallolyticus* subsp. υπάρχει σε αφθονία σε ιστούς όγκου σε καρκίνο του παχέος εντέρου σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιστούς στους ίδιους ασθενείς και προάγει την ανάπτυξη του όγκου μέσω της οδού σηματοδότησης β-catenin σε ποντίκια, το *E. coli* μπορεί να παράγει πολλές τοξίνες συμπεριλαμβανομένης της cyclomodulin, η οποία εμπλέκεται στην ογκογένεση, το *Fusobacterium nucleatum* έχει αναφερθεί ότι προάγει τον πολλαπλασιασμό και την ικανότητα εισβολής των καρκινικών κυττάρων, προκαλεί αυτοφαγία των καρκινικών κυττάρων καθώς αυξάνει τη χημειοθεραπευτική αντοχή στα φάρμακα και τον ρυθμό υποτροπής του όγκου (Chen, et al., 2019).

Σε μελέτη με ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου μερικά από τα ανιχνευόμενα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των *Gammaproteobacteria*, προωθούσαν την αντίσταση στη γεμισιταβίνη, ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο, ενώ το αντιβιοτικό ciprofloxacin κατάφερε να καταργήσει την αντίσταση (Chen, et al., 2019). Μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος παρατηρήθηκε αύξηση στα *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* και *Porphyromonas gingivalis*, και σημαντικές μειώσεις στα *Fusobacteria* και *Leptotrichia*, αντίθετα η υψηλή αφθονία ειδών *Fusobacterium* στον ιστό καρκίνου του παγκρέατος συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μια χειρότερη πρόγνωση, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να γίνουν μια προγνωστική παράμετρος του καρκίνου του παγκρέατος (Chen, et al., 2019).

Οι μελέτες σχετικά με την άμεση σχέση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του καρκίνου του μαστού είναι περιορισμένες (Chen, et al., 2019). Στοιχεία από πειραματικά μοντέλα σε ζώα δείχνουν μια προστασία έναντι του καρκίνου του μαστού από την χρήση προβιοτικών, όπως το *Lactobacillus acidophilus* που μπορεί να καθυστερήσει την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού ρυθμίζοντας την αντικαρκινική ανοσοαπόκριση (Chen, et al., 2019).

Η έρευνα πάνω στην ανοσοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία έδειξε την μετατροπή του μικροβιώματος ως μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος (Zhang, et al., 2018). Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της PD-1

ανοσοθεραπείας κατά των επιθηλιακών όγκων και του μελανώματος, καθώς έχει βρεθεί αφθονία των *Ruminococcaceae* στους ασθενείς που ανταποκρίνονταν (Chen, et al., 2019) (Cho & Chinnapen, 2018). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το μικροβίωμα επηρεάζει την απόκριση στην ανοσοθεραπεία με CTLA-4 (Zhang, et al., 2018). Επιπλέον, το *Fusobacterium nucleatum* μπορεί να ενισχύσει την αντίσταση στη χημειοθεραπεία στο καρκίνου του παχέος εντέρου και τα *Enterococcus hirae* και *Barnesiella ususinihominis* ενισχύουν τις επαγόμενες από κυκλοφωσφαμίδη θεραπευτικές ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις (Zhang, et al., 2018). Ακόμη, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ανοσοθεραπείας και του μικροβιώματος του ξενιστή σε καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Cho & Chinnapen, 2018). Μια μελέτη έδειξε ότι αυξημένη πιθανότητα για ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του παγκρεατικού πόρου όταν το εντερικό μικροβίωμα έχει εξαντληθεί από αντιβιοτικά σε σύγκριση με τα ποντίκια που έχουν άθικτο το μικροβίωμα (D'Haens & Jobin, 2019). Η FMT μπορεί να μετριάσει την τοξικότητα από ακτινοβολία και να αυξήσει το ποσοστό επιβίωσης των ακτινοβολημένων ποντικών, έτσι μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για τη ρύθμιση της εξέλιξης του καρκίνου και της απόκρισης στη θεραπεία (Zhang, et al., 2018).

4.2. Αποκατάσταση στοματικού μικροβιώματος

4.2.1. Καρκίνος του στομάχου

Η καρκινογένεση στον καρκίνο του στομάχου σχετίζεται με το *H. pylori* και το στοματικό μικροβίωμα (*Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra* και *Peptostreptococcus stomatis*), επιπλέον, η θεραπεία για την εξάλειψη του *H. pylori* θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο για καρκίνου του στομάχου (Chen, et al., 2019). Το πιθανό όφελος από την μεταμόσχευση μικροβιώματος δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

4.2.2. Παθήσεις οισοφάγου

Η σύνθεση του μικροβιώματος του οισοφάγου επηρεάζεται έντονα από τα μικρόβια που προέρχονται από τη στοματική κοιλότητα, όπου κυριαρχούν τα *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* και *Fusobacterium*, τα οποία αντιπροσωπεύουν το υγιές μικροβίωμα του οισοφάγου (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Η χρόνια έκθεση του οισοφάγου στο γαστρικό οξύ και στα δωδεκαδακτυλικά χολικά άλατα θεωρείται ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας που διέπει την παθογένεση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (GERD), του οισοφάγου Barrett (BE) και στη

συνέχεια στο αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής (GEJ) (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Ορισμένες μελέτες σημείωσαν σημαντικές ταξινομικές μεταβολές στη GERD, BE και στο GEJ, όπου ο *Streptococcus* είχε εξαντληθεί, ενώ τα Gram-αρνητικά όπως τα *Veillonella*, *Prevotella*, *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Haemophilus* και *Neisseria* είχαν αυξηθεί (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Είναι ενδιαφέρον ότι το *Campylobacter concisus* φαίνεται να είναι προσαρμοσμένο στο όξινο περιβάλλον της άνω γαστρεντερικής οδού και είναι αυξημένο σε άτομα με IBD, ειδικά σε παιδιά με νόσο του Crohn, έτσι και το *Fusobacterium nucleatum*, που κατοικεί στην ανθρώπινη στοματική κοιλότητα(οδοντική πλάκα) και είναι άφθονο στη νόσο του Crohn, στα αδενώματα και στον CRC (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Μια άλλη ασθένεια του οισοφάγου είναι η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, όπου παρατηρείται αύξηση των επιπέδων *Neisseria*, *Corynebacterium* και *Haemophilus* (Gorkiewicz & Moschen, 2018). Προκύπτει έτσι, ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τις συγκεκριμένες ασθένειες, τόσο για το ρόλο του μικροβιώματος, όσο και για το πιθανό όφελος από την μεταμόσχευσή του.

4.3.Αποκατάσταση δερματικού μικροβιώματος

4.3.1.Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια κοινή φλεγμονώδης κατάσταση του δέρματος και με παθοφυσιολογικές ομοιότητες με τη IBD (D'Haens & Jobin, 2019). Υπάρχουν ενδείξεις ότι το μικροβίωμα του δέρματος επηρεάζει την ανάπτυξη και τη σοβαρότητα της ψωρίασης και πιθανώς και την ανταπόκριση στη θεραπεία, με την σχετική αφθονία των *Akkermansia mucinophila* να φαίνεται να είναι μειωμένη και η αναλογία των *Firmicutes/ Bacteroidetes* να είναι 3 φορές υψηλότερη (D'Haens & Jobin, 2019). Οι επιτυχημένες θεραπείες για την ψωρίαση, όπως η λουτροθεραπεία και η ακτινοβολία με φάσμα στενής ζώνης της υπεριώδους ακτινοβολίας, έχουν συσχετιστεί με αλλαγές στο μικροβίωμα του δέρματος (D'Haens & Jobin, 2019). Ωστόσο υπάρχουν λίγα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της FMT σε ασθενείς με ψωρίαση και απαραίτητες είναι περισσότερες μελέτες (D'Haens & Jobin, 2019).

4.3.2.Κοινή ακμή

Στην κοινή ακμή ο *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) θεωρείται ως κυριότερο βακτήριο που συνδέεται με την ασθένεια (Egert, et al., 2017). Είναι σημαντικό ότι η κύρια αιτία της ακμής δεν είναι η παρουσία του ίδιου του *C. acnes*,

αλλά η αυξημένη παραγωγή σμήγματος που προκαλείται από ορμόνες, παρέχοντας του τις βέλτιστες συνθήκες διαβίωσης σε ένα αναερόβιο και πλούσιο σε λιπίδια περιβάλλον (Egert, et al., 2017). Ορισμένα στελέχη του συσχετίστηκαν σε μεγάλο βαθμό με την ακμή και άλλα στελέχη με το υγιές δέρμα (Egert, et al., 2017). Ωστόσο, τα θεραπευτικά οφέλη της μεταμόσχευσης μικροβιώματος παραμένουν μόνο ως υπόθεση.

4.3.3.Ατοπική δερματίτιδα(AD)

Η ατοπική δερματίτιδα σχετίστηκε με μειωμένη λειτουργία φραγμού, μειωμένη έμφυτη ανοσολογική ενεργοποίηση και ευαισθησία στον *Staphylococcus aureus* (Myles, et al., 2016). Σε αντίθεση με την ακμή και την ψωρίαση, δεν επάγει τα hBD-2 και hBD-3 που παρατηρούνται σε φλεγμονώδεις βλάβες (Egert, et al., 2017). Το δερματικό μικροβίωμα με AD αποτελείται από μειωμένα Gram-αρνητικά βακτήρια και η μεταμόσχευση αυτών σε ποντίκια από υγιείς δότες, αλλά όχι από ασθενείς με AD, συσχετίστηκε με αυξημένη λειτουργία του φραγμού, έμφυτη ενεργοποίηση ανοσίας και έλεγχο του *S. aureus* (Myles, et al., 2016). Η θεραπεία αυτή βελτίωσε και τα αποτελέσματα σε ένα μοντέλο ποντικών με AD (Myles, et al., 2016). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι μια βιοθεραπευτική προσέγγιση μπορεί να υπόσχεται τη θεραπεία στους ασθενών με AD (Myles, et al., 2016).

4.4.Αποκατάσταση κολπικού μικροβιώματος

4.4.1.Βακτηριακή κολπίτιδα(BV)

Η βακτηριακή κολπίτιδα, που προκαλείται από την κολπική δυσβίωση καθώς και από την υπερβολική ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων, είναι μια παθολογική κατάσταση του κόλπου (Ma, et al., 2019). Λαμβάνοντας υπόψη το παρόμοιο φυσιολογικό περιβάλλον της εντερικής οδού και του κολπικού σωλήνα, καθώς και την παθογένεση της εντερικής λοίμωξης και της κολπικής λοίμωξης που προκαλείται από την υπερβολική ανάπτυξη παθογόνων, προτείνεται η έννοια της μεταμόσχευσης κολπικού μικροβιώματος (VMT), η οποία μπορεί να χρησιμεύσει ως αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπεία του BV ή άλλων κολπικών λοιμώξεων (Ma, et al., 2019). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι συγκεκριμένα στελέχη *Lactobacillus* μπορούν να αποτρέψουν την προσκόλληση του *G. vaginalis* στο κολπικό επιθήλιο ή και να παράγουν H₂O₂, βακτηριοκίνη ή γαλακτικό οξύ (Ma, et al., 2019). Η ελάττωση του *Lactobacillus* στο κολπικό μικροβίωμα σχετίζεται με την βακτηριακή κολπίτιδα (Ma,

et al., 2019). Τα προβιοτικά ελαχιστοποιούν με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τις κοιλικές λοιμώξεις και τα συμπτώματα της BV, ως εκ τούτου, θα μπορούσαν να είναι μια αποτελεσματική λύση για τη θεραπεία του BV (Ma, et al., 2019). Επιπλέον, μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός προβιοτικών και αντιβιοτικής θεραπείας, όπως η μετρονιδαζόλη, ήταν πιο αποτελεσματικός από τη λήψη μόνο αντιβιοτικών στη διατήρηση του κοιλικού οικοσυστήματος (Ma, et al., 2019).

4.5. Αποκτάσταση με συνδυασμό περιοχών

4.5.1. Ασθενείς στη ΜΕΘ

Στην φροντίδα στη ΜΕΘ πολλαπλοί παράγοντες, όπως η χρήση αντιβιοτικών, η παρεντερική διατροφή, οι βακτηριαμιές, η ισχαιμία του εντέρου και η μη φυσιολογική κινητικότητα του, συμβάλλουν έντονα στην εντερική δυσβίωση (Limketkai, et al., 2019). Επιπλέον, μελέτες έχουν συσχετίσει την εντερική δυσβίωση με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα στη μονάδα εντατικής θεραπείας, όπως μόλυνση, ανεπάρκεια οργάνων και θνησιμότητα (Limketkai, et al., 2019). Το στοματικό μικροβίωμα μπορεί να γίνει αιτία πνευμονίας και φαίνεται να επηρεάζεται σε ασθενείς στη ΜΕΘ (Akrami & Sweeney, 2018). Σε μελέτη εντοπίστηκαν τα *Staphylococcus aureus* και *Pseudomonas aeruginosa* στην οδοντική πλάκα, ενώ σε μια άλλη ανιχνεύτηκαν *Bacteroides* σε δείγματα βρογχοκυψελιδικού υγρού (BAL) από το 41% των ασθενών με ARDS (Akrami & Sweeney, 2018). Οι μηχανισμοί του μικροβιώματος που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της φροντίδας είναι ασαφείς, αν και υπάρχουν μερικές υποθέσεις (Limketkai, et al., 2019).

Το μικροβίωμα του εντέρου έχει σημαντικές αλληλεπιδράσεις και καθορίζει την ανοσία, καθώς τα μικροβιακά συστατικά αναγνωρίζονται από Toll-like υποδοχείς και NOD-like υποδοχείς και τα βακτηριακά προϊόντα ρυθμίζουν την φλεγμονώδη δραστηριότητα (Limketkai, et al., 2019). Τα κοινά βακτήρια μπορούν να αναστέλλουν την προσκόλληση και την ανάπτυξη βακτηριακών παθογόνων μέσω άμεσης ή έμμεσης αντίστασης αποικισμού, την άμεση με την παραγωγή βακτηριοκίνης ή άλλων αντιμικροβιακών πεπτιδίων, ανταγωνιστική κατανάλωση θρεπτικών ουσιών και ανταγωνιστικό αποικισμό του εντερικού βλεννογόνου, ενώ έμμεση με αντίσταση μέσω της πρόκλησης της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσολογικής άμυνας που παρεμβαίνει στον πολλαπλασιασμό των παθογόνων (Limketkai, et al., 2019). Ένας άλλος μηχανισμός που σχετίζεται με τη διάσπαση της

ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου οδηγεί σε βακτηριακή μετατόπιση (Limketkai, et al., 2019). Η απουσία από του στόματος ή της εντερικής διατροφής προάγει την εντερική διαπερατότητα, η οποία διευκολύνει τη βακτηριακή μετατόπιση (Limketkai, et al., 2019). Το *Lactobacillus salivarius* έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει το εντερικό φραγμό του βλεννογόνου από το οξειδωτικό στρες (Limketkai, et al., 2019). Η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να ευνοήσει την επιλογή γονιδίων αντοχής μεταξύ των μελών του μικροβιώματος του εντέρου, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα οριζόντιας εξάπλωσης των ανθεκτικών μεταξύ των κοινών και των ευκαιριακών παθογόνων που συνυπάρχουν στο έντερο (Buelow, et al., 2017).

Το όφελος των προβιοτικών για την πρόληψη της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (VAP) είναι ασαφές, με μια ανασκόπηση να έδειξε ότι τα προβιοτικά μείωσαν τη συχνότητα εμφάνισης της VAP, αλλά δεν είχαν καμία επίδραση σε όλα τα αναφερόμενα αποτελέσματά, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας, της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ ή της διάρκειας του μηχανικού αερισμού (Akrami & Sweeney, 2018). Μελέτες έδειξαν ότι μετά από FMT σε ασθενείς, οι μικροβιακές αλλαγές σχετίστηκαν έντονα με μια βελτίωση των κλινικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένης της θερμοκρασίας σώματος, του όγκου και της συνοχής των κοπράνων, μείωση των φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL -1, IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α, και μια μετατόπιση σε πληθυσμούς T-βοηθητικών κυττάρων προς εκείνη του δότη, μείωση των συστηματικών φλεγμονωδών δεικτών, όπως ο ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η προκακασιτονίνη (Limketkai, et al., 2019). Οι βελτιώσεις στις κλινικές παραμέτρους συσχετίστηκαν επίσης με μετατοπίσεις στα μοτίβα των μικροβίων των παραληπτών προς εκείνη των δοτών, αποδίδοντας περαιτέρω την ανάκαμψη των ασθενών στη FMT (Limketkai, et al., 2019).

4.5.2.Σύνδρομο Sjögren

Το σύνδρομο Sjögren είναι μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μείωση της παραγωγής σάλιου, δακρύων και παγκρεατικού υγρού, καθώς επηρεάζει τους εξωκρινείς αδένες (De Luca & Shoenfeld, 2019). Αρκετές μελέτες αναφέρουν μια στενή σχέση μεταξύ του συνδρόμου και τις λοιμώξεις από EBV και Cocksackie, ενώ ακόμη και τα κοινά βακτήρια έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του (De Luca & Shoenfeld, 2019). Φαίνεται ότι τα

CD4, τα δενδριτικά κύτταρα και B κύτταρα μπορούν να επηρεάζουν τα πολυκλωνικά B κύτταρα σε υπερδραστηριότητα και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων (αντι-SSA/Ro60 αντισώματα) (De Luca & Shoenfeld, 2019). Πεπτιδία βακτηρίων που προέρχονται από το στόμα, το έντερο και το δέρμα μπορεί να επάγουν μία ανοσολογική απόκριση με ενεργοποίηση των Ro60 (De Luca & Shoenfeld, 2019). Συγκεκριμένα, βρίσκονται στη στοματική χλωρίδα (*P. disiens*, *Carnocytophaga sputigena* και *C. ochracea*), στο έντερο (*B. fingoldii*, *B. intestinalis*, *B. fragilis* και *Alistipes fingoldii*) και δύο βρίσκονται στο δέρμα (*Corynebacterium amycolatum* και *Acinetobacter johnsonii*) (De Luca & Shoenfeld, 2019). Επίσης, σε ασθενείς έχει βρεθεί αύξηση των *Firmicutes*, συγκεκριμένα *Streptococcus* και *Veillonella* και μείωση των στα *Synergistetes* και *Spirochaetes* στο στοματικό μικροβίωμα (De Luca & Shoenfeld, 2019). Σε δείγματα κοπράνων βρέθηκε περίπου 50% μείωση στα *Faecalibacterium*, με το *F. prausnitzii* να είναι ένας από τους κυριότερους παραγωγούς βουτυρικού στο έντερο (De Luca & Shoenfeld, 2019). Υπήρξε επίσης μια σημαντική αύξηση στα εντερικά παθογόνα, όπως τα *Escherichia*, *Shigella* και *Enterobacter*, αύξηση του *Streptococcus* και μείωση των *Leptotrichia* και *Fusobacterium* (De Luca & Shoenfeld, 2019). Επιπλέον, οι ασθενείς με σοβαρή δυσβίωση, μειωμένα *Bifidobacterium* και *Alistipes*, είχαν υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου, χαμηλότερα επίπεδα συστατικού του συμπληρώματος και υψηλότερα επίπεδα calprotectin κοπράνων (De Luca & Shoenfeld, 2019). Παρά την εκτενή μελέτη του μικροβιώματος σε αυτή την ασθένεια, το θεραπευτικό όφελος της μεταμόσχευσης του μικροβιώματος παραμένει μόνο ως υπόθεση.

4.5.3. Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA)

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και πόνο στις αρθρώσεις με ποικίλους βαθμούς συστηματικής εμπλοκής στην παρουσία ρευματοειδών παραγόντων (RF) και αντισωμάτων αντι-κυτρουλινικού πεπτιδίου (ACPA) (De Luca & Shoenfeld, 2019). Αρκετές μελέτες έχουν βρει μια σχέση μεταξύ περιοδοντίτιδας και RA, με την χρόνια στοματική φλεγμονή που προκαλείται να μοιράζεται τους ίδιους παθογόνους μηχανισμούς με την RA, συσσώρευση διήθησης λευκοκυττάρων, απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών και μεσολαβητών όπως προσταγλανδίνη E2 (PGE2), παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF)-α, ιντερλευκίνης (IL) -1b, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL -33, παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF),

μονοκυττάρων (M-CSF), ενεργοποιητή υποδοχέα συνδέτη πυρινικού παράγοντα kappa-B (RANKL), μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας (MMPs) και νιτρικού οξειδίου (De Luca & Shoenfeld, 2019). Επιπλέον, το *Porphyromonas gingivalis*, ένα βακτήριο που συνδέεται με την παθογένεση της περιοδοντίτιδας, έχει τη μοναδική ικανότητα να μετατρέπει το αμινοξύ αργινίνη σε αμινοξύ κιτρουλίνη, με την πρωτεΐνη, η οποία περιέχει το αμινοξύ κιτρουλλίνη, να αναγνωρίζεται από τα αυτοαντισώματα ACPA που είναι ιδιαίτερα συγκεκριμένα για την RA (De Luca & Shoenfeld, 2019). Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ αντισωμάτων έναντι του *P. gingivalis* και της παρουσίας αντι-κυκλικού κιτρουλλιωμένου πεπτιδίου (CCP) σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (De Luca & Shoenfeld, 2019). Στην στοματική χλωρίδα, βρέθηκαν βακτήρια όπως το *P. Intermedia*, *Tannerella forsythia* και έχουν εντοπιστεί υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων έναντι αυτών των μικροοργανισμών στον ορό και στα αρθρικά υγρά ασθενών με RA (De Luca & Shoenfeld, 2019).

Το βουτυρικό άλας που παράγεται από εντερικά βακτήρια θα μπορούσε να εξηγήσει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μέσω της διαφοροποίησης των Treg λεμφοκυττάρων (De Luca & Shoenfeld, 2019). Τα *Lactobacillus mucosae*, *Eggerthella*, *Faecalibacterium* και *Colinsella* βρέθηκαν σε δείγματα κοπράνων ασθενών που είχαν προσβληθεί από RA (De Luca & Shoenfeld, 2019). Μία μεταβολή του εντερικού μικροβιώματος κατά τη διάρκεια της φάσης ανοσοκαταστολής θα μπορούσε να προκαλέσει φλεγμονώδη απόκριση στις αρθρώσεις, ενώ η χορήγηση αντιβιοτικών μείωσε τη σοβαρότητα της αρθρίτιδας σε μοντέλα ποντικών (De Luca & Shoenfeld, 2019). Ακόμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία της περιοδοντικής νόσου μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της RA (De Luca & Shoenfeld, 2019). Αν και έχουν παρατηρηθεί αυτές οι διαφορές στο μικροβίωμα, η μεταμόσχευση δεν έχει ακόμη εφαρμοσθεί πειραματικά στην συγκεκριμένη ασθένεια έτσι ώστε να έχουμε ενδείξεις ή δεδομένα πιθανής ωφέλειας. Ως εκ τούτου περισσότερες μελέτες απαιτούνται σε αυτό το σημείο.

Συμπεράσματα

Το ανθρώπινο μικροβίωμα βρίσκεται σε διαρκή αλληλεπίδραση με τον ξενιστή. Έχει καθοριστικό ρόλο στην παραγωγή ωφέλιμων για τον άνθρωπο προϊόντων, στην ανοσοποίηση, στην κυτταρική ομοίωση και στην επικοινωνία εντέρου-εγκεφάλου. Ωστόσο, η δυναμική αυτή σχέση είναι εύκολο να διαταραχθεί. Η δυσβίωση που

προκαλείται μπορεί να δράσει ως αίτιο μιας ασθένειας, να επηρεάσει την έκβαση της ή ακόμη να οδηγήσει σε ένα φαύλο κύκλο όπου η δυσβίωση είναι ερέθισμα για την ασθένεια και η ασθένεια διαιωνίζει την δυσβίωση. Οι εφαρμογές της μεταγενωμικής και της τεχνολογίας του 16S rRNA ήταν καθοριστικές στη μελέτη αυτών των σχέσεων. Η αλλαγή στο μικροβίωμα μπορεί να αντιμετωπιστεί με αρκετές θεραπείες, όπως η χρήση αντιβιοτικών, προβιοτικών και άλλων σκευασμάτων, με την μεταμόσχευση εντερικού μικροβιώματος (FMT) να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία. Επίσης, σε αρκετές ασθένειες έχει βρεθεί αλλαγή στο μικροβίωμα, όμως η σχέση του μικροβιώματος και η πιθανή θεραπεία με την μεταμόσχευση δεν έχουν μελετηθεί αρκετά και βρίσκονται στο στάδιο της υπόθεσης. Το μικροβίωμα, λοιπόν, σχετίζεται με ασθένειες από διαφορετικά συστήματα, όπου άλλοτε η θεραπεία των ασθενειών είναι εφικτή με την τροποποίηση του και άλλοτε όχι. Έτσι, απαραίτητες είναι οι προληπτικές ενέργειες για την διατήρηση ενός φυσιολογικού μικροβιώματος. Η FMT έχει μελετηθεί διεξοδικά για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *C. difficile* και έτσι έχει ενταχθεί στην κλινική πράξη για τη θεραπεία της. Επιπλέον, έχει εφαρμοστεί και σε άλλες ασθένειες με εξίσου εντυπωσιακά αποτελέσματα, αλλά απαιτούνται περισσότερες δοκιμές. Επίσης, επειδή η FMT εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κλινικός ιατρός οφείλει να τις αξιολογεί σε σχέση με το πιθανό όφελος και στα πλαίσια της εξατομικευμένης θεραπείας. Η FMT έχει προοπτικές για τη θεραπεία στην κλινική πράξη, ωστόσο υπάρχει έλλειψη μελετών που να αποδεικνύουν αυτή τη χρήση της.

Βιβλιογραφία

- Akrami, K. & Sweeney, D., 2018. The microbiome of the critically ill patient. *Current Opinion in Critical Care*, 24(1), pp. 49-54.
- Allegretti, J., Kassam, Z., Osman, M. & Budree, S., 2018. The 5D Framework: A Clinical Primer for Fecal Microbiota Transplantation to Treat Clostridium difficile infection. *Gastrointestinal Endoscopy*, 87(1), pp. 18-29.
- Allegretti, J. R., Mullish, B. H., Kelly, C. & Fischer, M., 2019. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*, 394(10196), pp. 420-431.
- Andermann, T. και συν., 2018. The Microbiome and Hematopoietic Cell Transplantation: Past, Present, and Future. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24(7), p. 1322–1340.
- Bajaj, J. S. και συν., 2017. Fecal Microbiota Transplant from a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Hepatology*, 66(6), p. 1727–1738.
- Bandera, A., De Benedetto, I., Bozzi, G. & Gori, A., 2018. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 13(1), pp. 73-80.
- Bellocchi, C. & Volkmann, E. R., 2018. Update on the Gastrointestinal Microbiome in Systemic Sclerosis. *Current Rheumatology Reports*, 20(8), p. 49.
- Buelow, E., d. j. Bello González, T., Fuentes, S. & Smidt, H., 2017. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*, 5(1), p. 88.
- Buttó, L. & Haller, D., 2017. Functional relevance of microbiome signatures: The correlation era requires tools for consolidation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), pp. 1092-1098.
- Byrd, A. L., Belkaid, Y. & Segre, J. A., 2018. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), pp. 143-155.
- Cammarota, G., Ianiro, G., Kelly, C. R. & Gasbarrini, A., 2019. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 68(1), p. 2111–2121.
- Chen, B., Avinashi, V. & Dobson, S., 2017. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in children. *Journal of Infection*, 74(1), pp. 120-127.
- Chen, C.-C. και συν., 2019. From germ theory to germ therapy. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 35(2), pp. 73-82.
- Chen, D. και συν., 2019. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *International Journal of Cancer*, 145(8), pp. 2021-2031.

- Chen, X. & Devaraj, S., 2018. Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 18(12), p. 129.
- Cho, J. A. & Chinnapen, D. J., 2018. Targeting friend and foe: Emerging therapeutics in the age of gut microbiome and disease. *Journal of Microbiology*, 56(3), p. 183–188.
- Czepiel, J. και συν., 2019. Clostridium difficile infection: review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(7), p. 1211–1221.
- Dai, Z. και συν., 2019. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 145(8), p. 2032–2041.
- Daliria, E. B.-M., Tangoa, C. N., Lee, B. H. & Oh, D.-H., 2018. Human microbiome restoration and safety. *International Journal of Medical Microbiology*, 308(1), pp. 487-497.
- de Clercq, N. C., Frissen, M. N., Groen, A. K. & Nieuwdorp, M., 2017. Gut Microbiota and the Gut-Brain Axis: New Insights in the Pathophysiology of Metabolic Syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 79(8), pp. 874-879.
- De Filipp, Z. και συν., 2018. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity. *Blood advances*, 2(7), pp. 745-753.
- de Groot, P. F., Frissen, M. N., de Clercq, N. C. & Nieuwdorp, M., 2017. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *GUT MICROBES*, 8(3), p. 253–267.
- De Luca, F. & Shoenfeld, Y., 2019. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 195(1), p. 74–85.
- D'Haens, G. R. & Jobin, C., 2019. Fecal Microbial Transplantation for Diseases Beyond Recurrent Clostridium Difficile Infection. *Gastroenterology*, 157(3), pp. 624-636.
- Dinan, T. G. & Cryan, J. F., 2017. Microbes, Immunity, and Behavior: Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), pp. 178-192.
- D'Odorico, I., Di Bella, S., Monticelli, J. & Luzzati, R., 2018. Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases*, 19(6), p. 322–334 .
- Dunwoody, R., Steel, A., Landy, J. & Simmonds, N., 2018. Clostridium difficile and cystic fibrosis: management strategies and the role of faecal transplantation. *Paediatric Respiratory Reviews*, 26(1), pp. 16-18.
- Egert, M., Simmering, R. & Riedel, C., 2017. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(1), pp. 62-69.
- El-Salhy, M. & Mazzawi, T., 2018. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrom. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 12(5), pp. 439-445.

- Gagliardi, A. και συν., 2018. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8), p. 1679.
- Ganesan, K., Chung, S. K., Vanamala, J. & Xu, B., 2018. Causal Relationship between Diet-Induced Gut Microbiota Changes and Diabetes: A Novel Strategy to Transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in Preventing Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), p. 3720.
- Gibson, G. R., Hutkins, R. & Sanders, M. E., 2017. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(1), p. 491–502.
- Gori, S. και συν., 2019. Gut microbiota and cancer: how gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 143(1), pp. 139-147.
- Gorkiewicz, G. & Moschen, A., 2018. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Archiv*, 472(1), p. 159–172.
- Heiss, C. N. & Olofsson, L. E., 2018. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *Journal of Innate Immunity*, 10(3), pp. 163-171.
- Hvas, C. L. και συν., 2018. Current, experimental, and future treatments in inflammatory bowel disease: a clinical review. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 40(6), pp. 446-460.
- Iebba, V. και συν., 2016. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiologica*, 39(1), pp. 1-12.
- Inserra, A., Rogers, G. B., Licinio, J. & Wong, M., 2018. The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression. *BioEssays*, 40(9), p. 1.
- Jia, Q. και συν., 2019. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovascular Therapeutics*, 2019(1), p. 10.
- Kang, Y. & Cai, Y., 2017. Gut microbiota and Hepatitis B virus-Induced Chronic Liver Disease: implications for faecal microbiota transplantation therapy. *Journal of Hospital Infection*, 96(4), pp. 342-348.
- Kang, Y. & Cai, Y., 2017. Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. *HORMONES*, 16(3), pp. 223-234.
- Kelly, J. και συν., 2016. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82(1), pp. 109-118.
- Kilian, M., 2018. The oral microbiome – friend or foe?. *European Journal of Oral Sciences*, 126(1), p. 5–12.
- Kornerup, L. S., Gluud, L. L., Vilstrup, H. & Dam, G., 2018. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Current Gastroenterology Reports*, 20(5), p. 21.

- Krishnan, K., Chen, T. & Paster, B., 2017. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Diseases*, 23(3), p. 276–286.
- Lanthier, N. & Starkel, P., 2017. Treatment of severe alcoholic hepatitis: past, present and future. *European Journal of Clinical Investigation*, 47(7), pp. 531-539.
- Lauro, A. & Lacaille, F., 2019. Short bowel syndrome in children and adults: from rehabilitation to transplantation. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(1), pp. 55-70.
- Limketkai, B. N., Hendler, S., Ting, P.-s. & Parian, A. M., 2019. Fecal Microbiota Transplantation for the Critically Ill Patient. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(1), pp. 73-79.
- Lin, S. C., Alonso, C. D. & Moss, A. C., 2018. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with solid organ transplants: an institutional experience and review of the literature. *Transplant Infectious Disease*, 20(6), p. 1.
- Ma, D., Chen, Y. & Chen, T., 2019. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis. *FEMS Microbiology Letters*, 366(4), p. 1.
- Ma, Y. και συν., 2017. Ethical Issues in Fecal Microbiota Transplantation in Practice. *The American Journal of Bioethics*, 17(5), p. 34–45.
- Mendling, W., 2016. Vaginal Microbiota. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 902(1), pp. 83-93.
- Mitchell, A. B. & Glanville, A. R., 2018. The Human Respiratory Microbiome: Implications and Impact. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 39(2), p. 199–212.
- Myles, I. A., Stone, K. D. & Datta, S. K., 2016. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight*, 1(10), p. 1.
- Nallu, A. και συν., 2017. Gut Microbiome in CKD: challenges and opportunities. *Translational Research*, 179(1), p. 24–37.
- Narula, N. και συν., 2017. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(10), pp. 1702-1709.
- Nicco, C., Paule, A., Konturek, P. & Edeas, M., 2020. From Donor to Patient: Collection, Preparation and Cryopreservation of Fecal Samples for Fecal Microbiota Transplantation. *Diseases*, 8(2), p. 9.
- Panchal, P. και συν., 2018. Scaling Safe Access to Fecal Microbiota Transplantation: Past, Present, and Future. *Current Gastroenterology Reports*, 20(4), p. 14.
- Qi, X. και συν., 2018. Treating Steroid Refractory Intestinal Acute Graft-vs.-Host Disease With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study. *Frontiers in Immunology*, 9(1), p. 2195.

- Samarkos, M., Mastrogianni, E. & Kampouroupoulou, O., 2018. The role of gut microbiota in Clostridium difficile infection. *European Journal of Internal Medicine*, 50(1), pp. 28-32.
- Shen, T.-C. D., Pysropoulos, N. & Rustgi, V. K., 2018. Microbiota and the Liver. *Liver Transplantation*, 24(4), p. 539–550.
- Shen, Z.-h. και συν., 2018. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 24(1), pp. 5-14.
- Smits, L. P. και συν., 2018. Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *Journal of the American Heart Association*, 7(7), p. 1.
- Staley, C., Khoruts, A. & Sadowsky, M. J., 2017. Contemporary Applications of Fecal Microbiota Transplantation to Treat Intestinal Diseases in Humans. *Archives of Medical Research*, 48(8), pp. 766-773.
- Sun, M. F. και συν., 2018. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, 70(1), pp. 48-60.
- Sun, M.-F. & Shen, Y.-Q., 2018. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Research Reviews*, 45(1), pp. 53-61.
- Terveer, E., van Beurden, Y. & Kuijper, E., 2017. How to: Establish and run a stool bank. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017(12), pp. 924-930.
- Tian, H. και συν., 2017. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: A randomized, clinical trial. *PLoS One*, 12(2), p. 1.
- Vallianou, N. G., Stratigou, T. & Tsagarakis, S., 2018. Microbiome and diabetes: Where are we now?. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 146(1), pp. 111-118.
- Walker, M. M., Potter, M. & Talley, N. J., 2018. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterology Hepatology*, 3(4), p. 271–80 .
- Weingarden, A. R. & Vaughn, B. P., 2017. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *GUT MICROBES*, 8(3), p. 238–252.
- White, L. S., Van den Bogaerde, J. & Kamm, M., 2018. The gut microbiota: cause and cure of gut diseases. *Medical Journal of Australia*, 209(7), pp. 312-317.
- Wu, Y., Zhang, Q., Ren, Y. & Ruan, Z., 2017. Effect of probiotic Lactobacillus on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS ONE*, 12(6), p. 10.
- Yang, Y., Tian, J. & Yang, B., 2018. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sciences*, 194(1), pp. 111-119.

Yoon, M. Y. & Yoon, S. S., 2018. Disruption of the Gut Ecosystem by Antibiotics. *Yonsei Medical Journal*, 59(1), p. 4.

Zhang, F., Cui, B., He, X. & Fan, D., 2018. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell*, 9(5), pp. 462-473.