



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ
ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

**MSc: “ENVIRONMENT AND HEALTH. MANAGEMENT OF
ENVIRONMENTAL HEALTH EFFECTS”**

**Διευθυντής ΠΜΣ
Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ
Ο ρόλος του μικροβιώματος και η αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες
στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών νόσων και νεοπλασιών στον άνθρωπο**

**The role of the microbiome and the interaction with environmental factors in the
development of neurodegenerative diseases and neoplasms in humans**

Όνοματεπώνυμο: Χαράλαμπος Φραντζεσκάκης
Αρ. μητρώου: 7450262100022
Επάγγελμα ή Ιδιότητα: Ιατρός Βιοπαθολόγος

Επιβλέπουσα ΜΔΕ: Ιωάννα Γιαννοπούλου, Δρ., Βιολόγος, ΕΔΙΠ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2024



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ
ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

**MSc: “ENVIRONMENT AND HEALTH. MANAGEMENT OF
ENVIRONMENTAL HEALTH EFFECTS”**

**Διευθυντής ΠΜΣ
Νικόλαος Καβαντζάς, Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ
Ο ρόλος του μικροβιώματος και η αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες
στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών νόσων και νεοπλασιών στον άνθρωπο**

**The role of the microbiome and the interaction with environmental factors in the
development of neurodegenerative diseases and neoplasms in humans**

Όνοματεπώνυμο: Χαράλαμπος Φραντζεσκάκης
Αρ. μητρώου: 7450262100022
Επάγγελμα ή Ιδιότητα: Ιατρός Βιοπαθολόγος

Τριμελής επιτροπή

*Επιβλέπουσα: Ιωάννα Γιαννοπούλου, Δρ., Βιολόγος, ΕΔΙΠ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Μέλος: Σωτήριος Μάιπας, Δρ., Φυσικός, Εντεταλμένος Διδάσκων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Μέλος: Νικόλαος Καβαντζάς, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ*

ΑΘΗΝΑ 2024

Έχοντας πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικής ιδιοκτησίας, δηλώνω ότι είμαι αποκλειστικός/ή συγγραφέας της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Δηλώνω, επίσης, ότι αναλαμβάνω όλες τις συνέπειες, όπως αυτές νομίμως ορίζονται, στην περίπτωση που διαπιστωθεί διαχρονικά ότι η εργασία μου αυτή ή τμήμα αυτής αποτελεί προϊόν λογοκλοπής.

Περιεχόμενα	
Πίνακας Συντομογραφιών	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ	12
Άξονας εντέρου-εγκεφάλου.....	15
Το μικροβίωμα στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΔΥΣΒΙΩΣΗ	22
Δυσβίωση μικροβιώματος στοματικής κοιλότητας και εντέρου και ανθρώπινες ασθένειες	24
Δυσβίωση στοματικού και εντερικού μικροβιώματος και καρκινογένεση	26
Δυσβίωση του μικροβιώματος και μεταβολικά σύνδρομα	27
Δυσβίωση μικροβιώματος και χρόνιες ασθένειες των νεφρών	27
Δυσβίωση μικροβιώματος και χρόνιες ηπατικές ασθένειες	28
Δυσβίωση μικροβιώματος και ορμονικές αλλαγές.....	29
Αλληλεπίδραση του μικροβιώματος με φάρμακα και ψυχιατρικές διαταραχές.....	30
Μικροβιακοί μεταβολίτες του εντέρου σε διαφορετικές διαταραχές	31
Μεταβολίτες σε καρδιαγγειακές ασθένειες	31
Μεταβολίτες στον καρκίνο	32
Άξονας εντέρου-πνεύμονα	33
Άξονας εντέρου-εγκεφάλου.....	34
Άξονας εντέρου-δέρματος.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ.....	36
Σχέση μικροβιώματος του εντέρου με ασθένειες	36
Γαστρεντερικές και ηπατικές παθήσεις.....	37
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου(IBS -Irritable Bowel Syndrome).....	37
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD – Inflammatory Bowel Disease).....	37
Ασθένειες του ήπατος	38
Μεταβολικές ασθένειες	39
Παχυσαρκία	39
Διαβήτης.....	39
Καρδιαγγειακές ασθένειες	40
Ασθένειες συνδεδεμένες με το ανοσοποιητικό σύστημα.....	41
Ογκολογικές ασθένειες.....	41
Νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές	42

Ανησυχία	43
Κατάθλιψη.....	43
Διαταραχή του φάσματος του αυτισμού	43
Νόσος Alzheimer (Alzheimer’s Disease)	44
Το μικροβίωμα του εντέρου και της αναπνευστικής οδού	47
Το εντερικό μικροβίωμα και αναπνευστικές ασθένειες.....	47
Άσθμα	47
ΧΑΠ – Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	49
Κυστική ίνωση (CF – Cystic Fibrosis)	49
Λοίμωξη του αναπνευστικού	50
Καρκίνος του πνεύμονα.....	51
Άλλες ασθένειες του αναπνευστικού.....	52
Πιθανοί μηχανισμοί του εντερικού μικροβιώματος σε αναπνευστικές ασθένειες.....	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ COVID-19 ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	53
Αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα συνδεδεμένες με την COVID-19	54
Δυσβίωση και μεταβαλλόμενες ανοσιακές αντιδράσεις σε ασθενείς με νόσο COVID-19.....	55
Ο άξονας εντέρου-πνεύμονα και η σχέση του με την πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια.....	56
Προβιοτικά και η τονωτική τους επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα ασθενών με COVID-19	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ.....	57
Το μικροβίωμα του δέρματος σε ασθένειες	58
Μικροοργανισμοί συνδεδεμένοι με την κοινή ακμή (acne vulgaris).....	58
Χρυσίζων σταφυλόκοκκος και ατοπική δερματίτιδα.....	59
Το μικροβίωμα του δέρματος ανθρώπων με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια.....	61
Μικροοργανισμοί σε λοιμώξεις χρόνιων τραυμάτων.....	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΤΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ: ΜΙΑ ΕΣΤΙΑΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER.....	62
Ανοσορυθμιστικές λειτουργίες του μικροβιώματος.....	63
Επίπτωση του μικροβιώματος στην περιφερική φλεγμονή/ανοσία.....	63
Επίπτωση του μικροβιώματος στη νευροφλεγμονή	65
Γνωστική δυσλειτουργία και μικροβίωμα στη νόσο Alzheimer	66
Εξασθένηση της συναπτικής διεγερσιμότητας και πλαστικότητας συνδεδεμένη με τη νόσο Alzheimer. Εστίαση στην LTP και σύνδεση με νευροφλεγμονή.....	67

Σύγκριση της AD και ηλικίας εξαρτώμενης δυσβίωσης σε ανθρώπινα μοντέλα και σε τρωκτικά.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - Ο ΑΞΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ-ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ (ASD).....	
Μικροβίωμα του εντέρου και ASD συμπτωματολογία.....	70
Μικροβίωμα του εντέρου και βλάβη του ΓΕ σε ASD.....	70
Εντερικό μικροβίωμα και ASD σχετιζόμενη συμπεριφορά.....	71
Θεραπεία εντερικού μικροβιώματος και μείωση της ASD συμπτωματολογίας.....	72
Θεωρούμενοι μηχανισμοί του άξονα μικροβιώματος εντέρου-εγκεφάλου (BGM - Brain-Gut-Microbiome Axis) σχετιζόμενοι με ASD.....	74
Βιολογικές οδοί της Τρυπτοφάνης.....	74
Βιολογικό μονοπάτι της ινδόλης και ASD.....	74
Βιολογικό μονοπάτι της Κυνουρενίνης και ASD.....	75
Το μονοπάτι της σεροτονίνης και η ASD.....	75
Η σεροτονίνη στον εγκέφαλο και σχέσεις με τη συμπεριφορά.....	77
Μικροβίωμα και Κοινωνικός εγκέφαλος: Δομή και λειτουργία.....	79
Αμυγδαλή και μικροβίωμα.....	80
Νησίδα (ίνσουλα) και μικροβίωμα.....	80
Εντερικό μικροβίωμα και περιοχές του εγκεφάλου συνδεδεμένες με το συναίσθημα.....	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 - ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ.....	82
8.1 Διατροφή και Μικροβίωμα.....	82
Διατροφικές και Μεταβολικές διαταραχές σχετίζονται με αλλαγές του μικροβιώματος	83
Στοχεύοντας το μικροβίωμα για τη βελτίωση της μεταβολικής υγείας στους ανθρώπους	84
Φρουκτάνες τύπου ινουλίνης.....	85
Γαλακτοολιγοσακχαρίτες.....	85
Β γλυκάνες.....	86
Αραβινοξυλάνες.....	86
Ανθεκτικό άμυλο.....	87
Μπορεί το εντερικό μικροβίωμα να προβλέπει την αποτελεσματικότητα της διατροφής στους ανθρώπους;.....	87
8.2 Αντιβιοτικά και η επίπτωσή τους στο ανθρώπινο μικροβίωμα και στην υγεία του ξενιστή.....	90
Τύποι αντιβιοτικών που χορηγούνται συνήθως.....	91
Επίπτωση των αντιβιοτικών στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος.....	91

Επίπτωση των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας	91
Επίπτωση της άμεσης χορήγησης αντιβιοτικών σε βρέφη στο εντερικό μικροβίωμα.....	92
Επίπτωση των αντιβιοτικών στο εντερικό και στοματικό μικροβίωμα των ενηλίκων	93
Συνέπειες των επαγόμενων από τα αντιβιοτικά αλλαγών του μικροβιώματος.....	94
Ενήλικη ζωή	94
Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της προωρότητας.....	94
Αλλαγές στην ανοσιακή απόκριση	95
Αλλαγές στους μεταβολίτες	95
8.3 Ατμοσφαιρική ρύπανση και μικροβίωμα.....	96
8.4 Άσκηση και μικροβίωμα.....	97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ	97
Α. Προβιοτικά και συμβιωτικά	97
Γ. Θεραπεία με φάγους.....	101
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	101

Πίνακας Συντομογραφιών

Συντομογραφία	Ανάλυση
AD	Alzheimer's Disease
AMPA receptor	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASD	Autism spectrum disorder
BALF	Bronchoalveolar Lavage Fluid
BBB	Blood-brain barrier
BGM	Brain-Gut-Microbiome Axis
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ENS	Enteric Nervous System
fEPSP	Field excitatory postsynaptic potentials
FMT	Fecal Microbiota Transplantation
GF	Germ Free
HIV	Human Immune Deficiency Virus
HPV	Human Papilloma Virus
HSV	Herpes Virus
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IBS	Irritable Bowel Syndrome
ILD	Interstitial lung disease
LAB	Lactic Acid Bacteria
LPS	Lipopolysaccharides
LTD	Long Term Depression/ Disability
LTP	Long Term Potentiation
MCI	Mild Cognitive Impairment
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MTB	Mycobacterium tuberculosis
RA	Rheumatoid arthritis
SCD	Subjective Cognitive Decline
SCFA	Short-Chain Fatty Acids

ΑΝΣ	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
ΓΕΣ	Γαστρεντερικός Σωλήνας
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μικροβίωμα (ή μικροχλωρίδα) περιγράφει το «κρυμμένο όργανο» του ανθρώπινου σώματος, δηλαδή τα βακτήρια, τους μύκητες, τα παράσιτα και τους ιούς. Το μικροβίωμα αποικίζει ποικίλες περιοχές του σώματος, όπως τη γαστρεντερική οδό, το δέρμα και τους πνεύμονες. Η σύστασή του ποικίλλει από σημείο σε σημείο του οργανισμού, ενώ συμβάλλει στη ρύθμιση της ανοσιακής λειτουργίας. Το μικροβίωμα του εντέρου θεωρείται το πιο σημαντικό για την ανθρώπινη υγεία. Τα βακτήρια του εντέρου επιτελούν λειτουργίες όπως η ζύμωση της τροφής, προστασία έναντι παθογόνων, διέγερση ανοσιακής απόκρισης και παραγωγή βιταμινών.

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα αναφερθούμε στην ανισορροπία του μικροβιώματος (δυσβίωση) που απορυθμίζει τον οργανισμό και σχετίζεται με διάφορες ασθένειες, στους άξονες εντέρου-εγκεφάλου, εντέρου-πνεύμονος και εντέρου-δέρματος, καθώς και στο γεγονός ότι ήδη το μικροβίωμα χρησιμοποιείται ως θεραπευτικός στόχος.

Συγκεκριμένα, από τη στιγμή που το μικροβίωμα συνδέεται με το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα, είναι επόμενο ότι οποιαδήποτε ανωμαλία στη σύνθεση και την ποικιλομορφία του, επηρεάζει τον ξενιστή άμεσα. Η λεγόμενη δυσβίωση έχει συνδεθεί μέσα από έρευνες με μια σειρά από ασθένειες: καρδιαγγειακές παθήσεις, ογκολογικές παθήσεις, μεταβολικές παθήσεις, παθήσεις των νεφρών, γαστρεντερικές και ηπατικές παθήσεις, προεκλαμψία στην κύηση, νευρολογικές και αναπνευστικές παθήσεις, κ.ά. Η απορρύθμιση του μικροβιώματος μπορεί να προκαλέσει χρόνια φλεγμονή, η οποία συνδέεται με την ανάπτυξη των διαφόρων ασθενειών.

Οι άξονες εντέρου-εγκεφάλου, εντέρου-πνεύμονος και εντέρου-δέρματος επηρεάζονται από εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες του ξενιστή (γενετικοί παράγοντες, διατροφή, φαρμακευτικές θεραπείες, περιβάλλον, κ.ά.). Ο πρώτος είναι αμφίδρομος και το κλειδί για τη ρύθμισή του είναι το μικροβίωμα του εντέρου. Ο δεύτερος επίσης ρυθμίζεται από το μικροβίωμα του εντέρου και οποιαδήποτε απορρύθμισή του έχει συνδεθεί με χρόνιες παθήσεις, όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή το άσθμα. Και ο τελευταίος προαναφερθείς άξονας ρυθμίζεται μέσω του μικροβιώματος του εντέρου. Η δυσβίωση στον άξονα εντέρου-δέρματος σχετίζεται με παθολογία δέρματος, όπως ψωρίαση και ακμή.

Συγκεκριμένες στρατηγικές ρύθμισης της ισορροπίας του μικροβιώματος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επικουρική θεραπεία σε διάφορες νόσους. Συγκεκριμένα, η χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών, η μεταφορά υγιούς μικροβιώματος των κοπράνων και η θεραπεία με φάγους, ανήκουν στις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες στρατηγικές.

Μικροβίωμα, άξονας εντέρου-εγκεφάλου, δυσβίωση, ανθρώπινες ασθένειες, πρεβιοτικά, προβιοτικά, περιβαλλοντικοί παράγοντες.

ABSTRACT

The microbiome (a.k.a. microflora) refers to the “hidden organ” of the human body, i.e., the bacteria, the fungi, the parasites and the viruses. Microbiome colonies exist in various body areas, including the gastrointestinal tract, the skin and the lungs. Microbiome composition varies in the different organs of the human body, whilst it contributes to the regulation of the immune function. The gut microbiome is considered most valuable for the human health. Gut bacteria perform functions including the fermentation of food, protection against pathogens, immune response stimulation and production of vitamins.

This thesis refers to the destabilization of the microbiome (dysbiosis) that deregulates the body and is related to various diseases, to the gut-brain axis, the gut-lung axis and the gut-skin axis, as well as to the fact that the microbiome is already considered and used as a therapeutic target.

Specifically, since the microbiome is linked to the human immune system, it follows that any abnormality in its composition and/or diversity affects directly the host. Dysbiosis has been linked through research to a number of diseases: cardiovascular diseases, oncological diseases, metabolic diseases, nephrological diseases, gastrointestinal and liver diseases, preeclampsia in pregnancy, neurological and respiratory diseases, etc. Microbiome dysregulation can cause chronic inflammation linked to the development of various diseases.

The gut-brain axis, the gut-lung axis and the gut-skin axis are heavily influenced by external and internal factors of the host (genetic factors, diet, drug treatments, environment, etc.). The first one is bidirectional and the key to its regulation lies in the gut microbiome. The second one is also regulated by the gut microbiome and any imbalance has been linked to chronic diseases, such as the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and asthma. The latter is equally regulated through the gut microbiome. Dysbiosis in the gut-skin axis is associated with skin pathology, such as psoriasis and acne.

Strategies for the regulation and the balance of the microbiome exist and can be used as supplementary treatment in various diseases. In particular, the use of probiotics and prebiotics, the transfer of healthy faecal microbiome, and phage therapy are among the most commonly used strategies.

Microbiota, gut-brain axis, dysbiosis, human diseases, prebiotics, probiotics, environmental factors.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προέλευση του όρου «μικροβίωμα» (μικροχλωρίδα, microbiota) μπορεί να αναζητηθεί στις αρχές του 1900. Αναφέρεται σε έναν τεράστιο αριθμό μικροοργανισμών, που περιλαμβάνει βακτήρια, μύκητες, παράσιτα και ιούς που συνυπάρχουν σε διάφορες περιοχές του ανθρώπινου σώματος (έντερο, δέρμα, πνεύμονες, στοματική κοιλότητα). Επιπρόσθετα οι ανθρώπινοι μικροοργανισμοί, που είναι επίσης γνωστοί ως το «κρυμμένο όργανο», συνεισφέρουν πάνω από 150 φορές περισσότερες γενετικές πληροφορίες από αυτές ολόκληρου του ανθρώπινου γονιδιώματος. Αν και συχνά οι όροι «μικροβίωμα» και «μικροοργανισμοί» είναι ανταλλάξιμοι, υπάρχουν συγκεκριμένες διαφορές μεταξύ τους (Hou et al., 2022).

Ο όρος «microbiota» περιγράφει τους ζωντανούς οργανισμούς που βρίσκονται σε ένα καθορισμένο περιβάλλον, όπως τα μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας και του εντέρου. Ο όρος «microbiome» αναφέρεται στη συλλογή των γονιδίων από όλους τους μικροοργανισμούς στο περιβάλλον, το οποίο περιλαμβάνει όχι μόνο την κοινότητα των μικροοργανισμών αλλά και τα μικροβιακά δομικά στοιχεία, μεταβολίτες και τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Μ' αυτήν την έννοια το «microbiome» περικλείει ένα ευρύτερο φάσμα από αυτό του όρου «microbiota». Σε αυτήν τη διπλωματική εργασία, θα χρησιμοποιούμε συλλογικά τον όρο μικροβίωμα, για λόγους απλούστευσης του ήδη περίπλοκου φαινομένου.

Η σύσταση του μικροβιώματος ποικίλει από σημείο σε σημείο του ανθρώπινου σώματος. Το μικροβίωμα του εντέρου θεωρείται το πιο σημαντικό στη ρύθμιση της υγείας μας. Τα βακτήρια του εντέρου εξυπηρετούν διάφορες λειτουργίες όπως η πέψη του φαγητού, η προστασία απέναντι σε παθογόνα, η διέγερση της ανοσιακής απόκρισης και η παραγωγή βιταμινών.

Γενικά το μικροβίωμα του εντέρου αποτελείται από έξι είδη: Σε αυτά περιλαμβάνονται οι συνομοταξίες (phyla) Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria και Verrucomicrobia, μεταξύ των οποίων οι Firmicutes και τα Bacteroidetes είναι οι πλειοψηφούντες τύποι (Laterza et al., 2016).

Το μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας θεωρείται η δεύτερη μεγαλύτερη μικροβιακή κοινότητα στους ανθρώπους. Η στοματική κοιλότητα μπορεί περαιτέρω να διαιρεθεί σε πολλαπλά περιβάλλοντα μικροβιώματος τα οποία περιλαμβάνουν τη σίελο, τη γλώσσα, τις επιφάνειες των δοντιών, τα ούλα, το στοματικό βλεννογόνο, τις υπερώες, την υποουλική και την υπερουλική πλάκα (Segata et al., 2012). Γενικά τα σπουδαιότερα βακτήρια τα οποία είναι παρόντα στη στοματική κοιλότητα είναι Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria και Fusobacteria.

Αν και οι υγιείς άνθρωποι πνεύμονες επί μακρόν θεωρούνταν στείροι μικροβίων, πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει ότι μικροβίωμα είναι επίσης παρόν στους πνευμονικούς ιστούς. Τα κύρια μικροβιώματα του πνεύμονα περιλαμβάνουν Actinobacteria, Bacteroidetes,

Firmicutes και Proteobacteria. Η σύσταση των μικροβιώματος του πνεύμονα καθορίζεται από τρεις παράγοντες:

- A. Μικροβιακή μετανάστευση
- B. Εξουδετέρωση των μικροοργανισμών
- Γ. Αναπαραγωγικοί ρυθμοί των μικροοργανισμών

Στο ανθρώπινο δέρμα η κατανομή και η ποικιλία των αδένων και των τριχών ποικίλουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Οι φυσικές και χημικές διαφορές των περιοχών του δέρματος δημιουργούν διακριτή σύσταση του μικροβιώματος. Γενικά οι μικροοργανισμοί του δέρματος αποτελούνται από Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Firmicutes και Proteobacteria (Hou et al., 2022).

Οι κοινότητες των μικροοργανισμών βρίσκονται σε συμβίωση με τον ξενιστή, συνεισφέροντας στην ομοιοστάση του ανθρώπινου οργανισμού και στη ρύθμιση της ανοσιακής λειτουργίας. Η δυσβίωση (ανισορροπία) οδηγεί σε απορρύθμιση των λειτουργιών και συσχετίζεται με διάφορες ασθένειες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ

Η εντερική μικροβιακή ισορροπία σχετίζεται πολύ στενά με την ανθρώπινη υγεία. Συγκρινόμενος με άλλες περιοχές του σώματος, ο ανθρώπινος γαστρεντερικός (ΓΕΣ) σωλήνας περιέχει μια μικροβιακή κοινότητα άφθονη σε μικρόβια, η οποία μετράει περίπου 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς. Εντατικές μελέτες έχουν γίνει προκειμένου να αποκαλύψουν την ιδιαίτερα σημαντική σχέση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στις βασικές ανθρώπινες βιολογικές λειτουργίες. Για παράδειγμα, μελέτες έχουν δείξει ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα εμπλέκεται στενά με τη διατροφή, το μεταβολισμό και την ανοσία διαμέσου ποικίλων μηχανισμών (Roberfroid et al., 1995; Turnbaugh et al., 2006; Bouskra et al., 2008). Για την ενέργεια και την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών από το φαγητό, το μικροβίωμα παίζει σημαντικούς ρόλους εξαιτίας μεταβολικών γονιδίων τα οποία παρέχουν εξειδικευμένα ένζυμα και βιοχημικές οδούς. Επίσης η βιοσύνθεση βιοενεργών μορίων όπως οι βιταμίνες, τα αμινοξέα και τα λιπίδια, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μικροβίωμα του εντέρου. Αναφορικά με το ανοσοποιητικό σύστημα, το ανθρώπινο μικροβίωμα όχι μόνο προστατεύει τον ξενιστή από τα εξωτερικά παθογόνα παράγοντας αντιμικροβιακές ουσίες, αλλά επίσης χρησιμεύει σαν ένας σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη του εντερικού βλεννογόνου και του ανοσοποιητικού συστήματος.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, το μικροβίωμα του εντέρου επιδεικνύει σταθερότητα, προσαρμοστικότητα και συμβιωτική αλληλεπίδραση με τον ξενιστή. Στους ανθρώπους το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να ποικίλει εξαιτίας της ηλικίας και ενδογενών περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ., χρήση φαρμάκων). Επιπροσθέτως οι μικροοργανισμοί του εντέρου ποικίλουν σε διαφορετικά ανατομικά τμήματα του ΓΕΣ, π.χ., Proteobacteria όπως

Enterobacteriaceae βρίσκονται στο λεπτό έντερο αλλά όχι στο παχύ έντερο. Αντίθετα, Bacteroidetes όπως Bacteroidaceae, Prevotellaceae συχνά ανευρίσκονται στο παχύ έντερο. Τέτοιες ποικιλομορφίες συμβαίνουν λόγω διαφορετικού μικροπεριβάλλοντος (Flint et al., 2012).

Αναφορικά με το φαινόμενο της αντίστασης αποικισμού οι άνθρωποι γεννιούνται αλλά και σχηματίζουν μια μεγάλη κοινότητα από συμβιωτικά και παθογόνα μικρόβια, τα οποία αποικίζουν το έντερό μας, το δέρμα, τους βλεννογόνους και σχηματίζουν μια σταθερή κοινότητα, η οποία είναι ανθεκτική σε εξωτερικά παθογόνα. Ο όρος αντίσταση αποικισμού αρχικά εμφανίστηκε το 1950 όταν οι Bohnhoff et al. ανακάλυψαν ότι ποντικοί έγιναν σημαντικά ευαίσθητοι σε ένα ειδικό τύπο βακτηριακής λοίμωξης μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά (Bohnhoff et al., 1955). Αργότερα θεωρήθηκε ότι η τρέχουσα μικροχλωρίδα μπορούσε να παρέχει αντίσταση αποικισμού των εισβαλλόντων παθογόνων. Ως αποτέλεσμα, το μικροβίωμα είναι μια κρίσιμη ασπίδα στην προστασία από εξωγενείς μικροοργανισμούς. Ένα άλλο παράδειγμα αντίστασης αποικισμού είναι η αλληλεπίδραση συμβιωτικών και παθογόνων Ecoli.

Η ανάπτυξη των βακτηριοφάγων είναι ένας άλλος μηχανισμός αντίστασης αποικισμού στο έντερο. Η σχετική έρευνα είναι ακόμη σε αρχικό στάδιο (Ducarmon et al., 2019). Έχει δειχθεί ότι δύο κύκλοι, ο λυτικός κύκλος και ο λυσιγονικός κύκλος εμπλέκονται στη βακτηριοφαγική μόλυνση. Οι φάγοι διπλασιάζονται δημιουργώντας γενωμικό τμήμα μέσα στο βακτηριακό κυτταρόπλασμα μετά από το οποίο οι δύο κύκλοι αρχίζουν να εξελίσσονται. Οι φάγοι στο λυσιγονικό κύκλο εισάγουν το γονιδίωμά τους μέσα στο βακτηριακό γονιδίωμα και αποδίδουν προφάγους, γεγονός το οποίο εγγυάται την αντιγραφή του DNA φάγου και την είσοδο στο λυτικό κύκλο. Στο λυτικό κύκλο το DNA του φάγου αρχίζει αντιγραφή, μεταγραφή και έκφραση, με αποτέλεσμα νέα συνάθροιση φάγων, κυτταρική λύση και διασπορά φάγων.

Υπάρχουν διάφοροι ενεργείς μηχανισμοί που παρεμποδίζουν τη βακτηριοφαγική μόλυνση συμπεριλαμβανομένων της παρεμπόδισης των επιφανειακών υποδοχέων αναγνώρισης, το σύστημα αποκλεισμού της υπερλοίμωξης και την ανεπιτυχή μόλυνση. Για την παρεμπόδιση της μόλυνσης ανθεκτικά στελέχη επιδεικνύουν στοιχεία παρόμοια με τη βακτηριακή επιφάνεια και έτσι θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δολώματα για τους επιτιθέμενους φάγους. Ο διπλασιασμός του DNA θα μπορούσε να παρεμποδιστεί από το σύστημα «περιορισμός-τροποποίηση» κυρίως από τη μεθυλοτρανσφεράση και τις ενδονουκλεάσες περιορισμού. Αυτό το σύστημα χρησιμεύει σαν το αρχέγονο εσωτερικό αμυντικό σύστημα για βακτήρια στο ανθρώπινο σώμα, έχοντας ως μειονέκτημα τη δυνατότητα βλάβης του DNA του ξενιστή (Loenen and Raleigh, 2014). Ο τρίτος ενεργός μηχανισμός είναι η ανεπιτυχής μόλυνση, όπου τα μολυσμένα κύτταρα «θανατώνονται» -αποπίπτουν, ενώ τα περιβάλλοντα κύτταρα προστατεύονται. Αυτός ο μηχανισμός χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

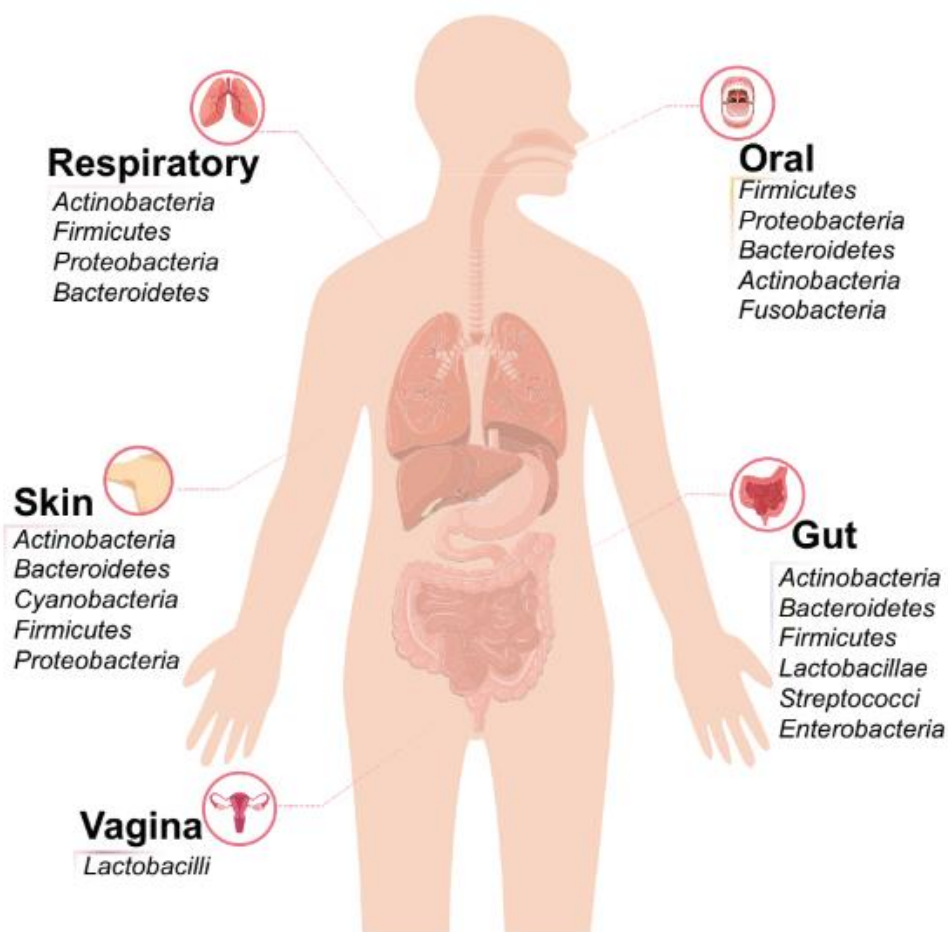
Εκτός από το έντερο, το μικροβίωμα του κόλπου παίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση του αποικισμού από εισβάλλοντα παθογόνα, γεγονός το οποίο είναι σημαντικό για την παρεμπόδιση σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων, λοιμώξεων του ουροποιητικού και της

καντιντιακής αιδοιοκολπίτιδας. Παραδοσιακά, οι μέθοδοι καλλιέργειας προτείνουν το κολπικό μικροβίωμα σαν μια κοινότητα, η οποία στερείται είδη τα οποία παράγουν γαλακτικό οξύ.

Η κολπική μικροβιακή κοινότητα περιέχει σε αφθονία αναερόβια βακτήρια όπως *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp, *Mobiluncus* spp, *Ureaplasma urealyticum* και *Mycoplasma hominis*. Μεταγενέστερες μελέτες αναγνώρισαν τα *Lactobacilli* ως σημαντικά μέλη του κολπικού μικροβιώματος (Ravel et al., 2011). Για την καλύτερη μελέτη και κατανόηση του κολπικού μικροβιώματος, οι ερευνητές έχουν ταξινομήσει τα κολπικά βακτήρια σε πέντε τύπους γνωστούς ως Community state types (CST). Σε όλες αυτές τις πέντε κατηγορίες επικρατούν τα *L. crispatus*, *L.gasseri*, *L.iners*, *Lactobacillus* και βακτήρια συνδεδεμένα με τη βακτηριακή κολπίτιδα. Τα CST I, III, και IV ανευρίσκονται συνήθως και έχουν μελετηθεί πολύ εντατικά, ενώ οι άλλοι δύο τύποι είναι σπάνιοι (Gajer et al., 2012). Τα είδη του *Lactobacillus* πιστεύεται ότι παρέχουν προστατευτικές λειτουργίες παράγοντας βακτηριοκτόνους και ιοκτόνους παράγοντες όπως γαλακτικό οξύ και βακτηριοκίνες (Boskey et al., 1999). Σαν αποτέλεσμα ο κολπικός γαλακτοβάκιλλος θεωρείται ένας παράγοντας κινδύνου σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως η μόλυνση από τους ιούς HIV (Human Immune Deficiency Virus) (Watts et al., 2005), HPV (Human Papilloma Virus) (Peipert et al., 2008) και HSV (Herpes Virus) (Cherpes et al., 2003). Στη μελέτη των Brotman et al., η οποία περιλάμβανε 3620 μη έγκυες γυναίκες βρέθηκε ισχυρή σχέση ανάμεσα στη βακτηριακή κολπίτιδα και στον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος (Brotman et al., 2010). Μέχρι τώρα μόνο περιορισμένες μελέτες είναι διαθέσιμες αναφορικά με την κολπική αντίσταση αποικισμού, αλλά είναι ευρέως αποδεκτό ότι η κολπική αντίσταση αποικισμού παίζει σημαντικούς προστατευτικούς ρόλους στην παρεμπόδιση παθογονικών μολύνσεων.

Το δέρμα ως το μεγαλύτερο όργανο του ανθρωπίνου σώματος, αποικίζεται από πυκνές μικροβιακές κοινότητες. Υγιές δέρμα με ισορροπημένα μικρόβια πιστεύεται ότι συνεισφέρει στην αντίσταση αποικισμού παθογονικών μολύνσεων. Αλλαγές στο μικροβίωμα του δέρματος είναι στενά συνδεδεμένες με πολλές κοινές ασθένειες του δέρματος όπως ακμή, μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση του δέρματος προκαλούμενη από *Propionibacterium acnes*. Η σοβαρότητα της παθοφυσιολογίας του *Propionibacterium acnes* είναι συνδεδεμένη με τα επίπεδα έκκρισης του σμήγματος. Σαν αποτέλεσμα η ακμή επικρατεί στους εφήβους και σε μικρή αναλογία στους ενήλικες. Επίσης η παραγωγή βακτηριοκινών από το υπάρχον μικροβίωμα παρέχει περαιτέρω προστασία απέναντι σε εισβάλλοντα είδη. Για παράδειγμα, ο *S. epidermidis* χρησιμοποιήθηκε για να καταστρέψει τον *S. aureus* διαμέσου μιας σερινοπρωτεάσης (Iwase et al., 2010). Επιπροσθέτως, ο *S. lugdunensis* ανακαλύφθηκε ότι παράγει λουγδουνίνη, έναν αναστολέα του ρινικού αποικισμού από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Η λουγδουνίνη επίσης αναστέλλει και άλλα παθογόνα όπως *Enterococcus faecalis*, *Lysteria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa* (Belkaid et al., 2014). Η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στις κοινότητες του μικροβιώματος του δέρματος είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των ασθενειών και των παθολογικών διαταραχών του δέρματος (Hou et al., 2022).

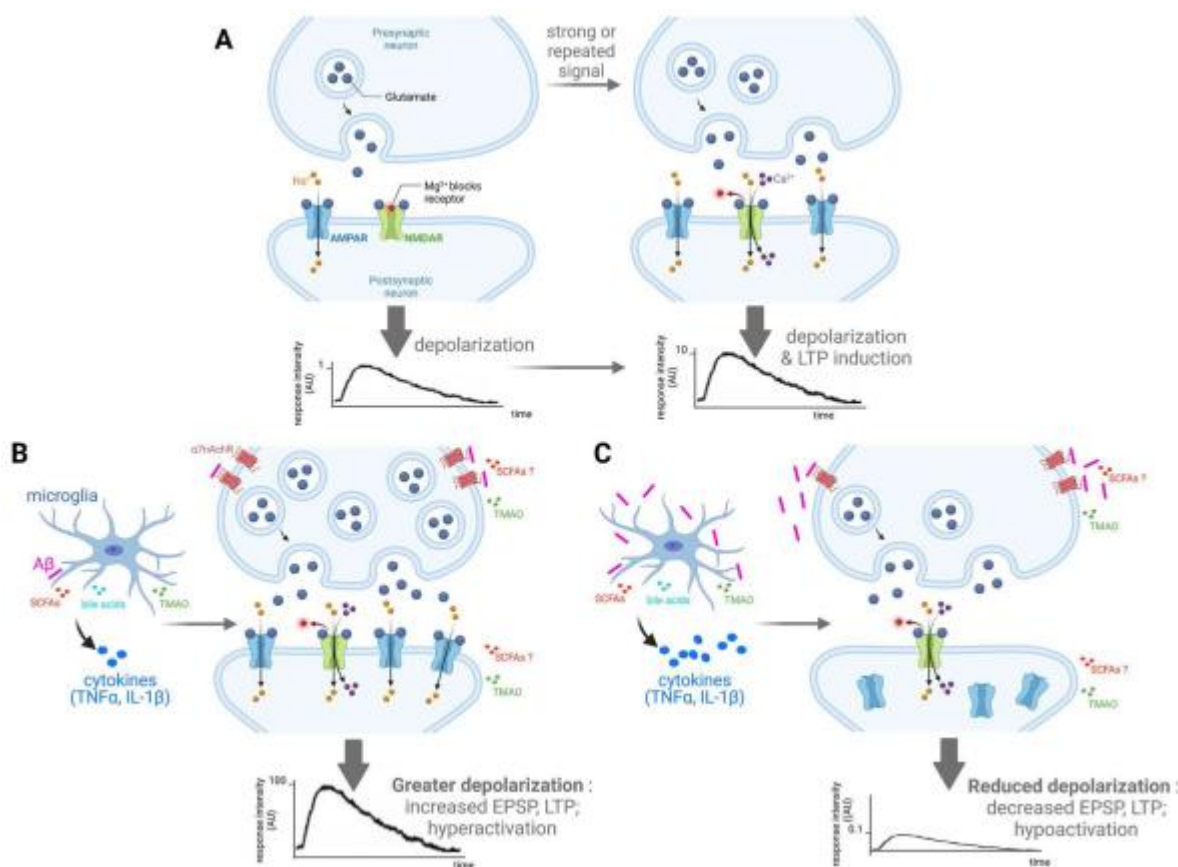
Microbiota composition in different regions



Εικόνα 1: Σύθεση ανθρώπινης μικροχλωρίδας σε διαφορετικά σημεία του ανθρώπινου σώματος. Επισημαίνονται τα κυρίαρχα βακτηριακά γένη στη στοματική κοιλότητα, την αναπνευστική οδό, το δέρμα, το έντερο και τον κόλπο (Hou et al., 2022).

Άξονας εντέρου-εγκεφάλου

Στην δεκαετία του 1980, με την ανάπτυξη της απεικόνισης του εγκεφάλου εδραιώθηκε η γνώση μας για τους ρόλους του άξονα εντέρου-εγκεφάλου στην ομοίωση. Οι ερευνητές έφτασαν στο συμπέρασμα ότι ο άξονας αυτός είναι αμφίδρομος. Αφ' ενός η διάταση του εντέρου ενεργοποιεί οδούς κλειδιά μέσα στον εγκέφαλο, αφ' ετέρου τέτοιες οδοί εμπλέκονται σε διαταραχές του εντέρου π.χ., σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Farmer et al., 2014). Στις περασμένες δεκαετίες, το μικροβίωμα του εντέρου αναγνωρίστηκε ως ένας ρυθμιστής κλειδί του άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Πολλαπλά ζωικά μοντέλα αλλά και μελέτες σε ανθρώπους έχουν χρησιμοποιηθεί για να δημιουργήσουν το μοντέλο αυτού του άξονα (Bairamian et al., 2022).



Εικόνα 2: Επαγωγή και έκφραση της LTP (Long Term Potentiation) σε φυσιολογικές και σχετιζόμενες με AD (Alzheimer’s Disease) παθολογικές καταστάσεις σε ζωικά μοντέλα παθολογίας παρόμοιας με AD και η διαμόρφωσή της από προϊόντα μικροχλωρίδας (Baigamian et al., 2022).

Στη μελέτη των Chen et al., αναφέρεται ότι εξαιτίας της απώλειας απομεθυλασών ιστονών η *Drosophila melanogaster* εμφάνισε δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού και αλλαγή συμπεριφοράς όπως στο ζευγάρισμα (Chen et al., 2019). Αυτό είναι ένα αποδεικτικό στοιχείο κατά το οποίο η συμπεριφορά στο ζευγάρισμα επηρεάζεται από τα βακτήρια του εντέρου. Ομοίως σε μοντέλα ποντικών, οι Bravo et al. εφάρμοσαν χρόνια διατροφή με γαλακτικό οξύ από τα βακτήρια *Lactobacillus rhamnosus* και βρήκαν μεταβολές στον εγκέφαλο εξαρτώμενες από την περιοχή, όπως θετική ρύθμιση του γονιδίου GABA σε περιοχές του φλοιού και αρνητική ρύθμιση στον ιππόκαμπο, στην αμυγδαλή και στον υπομέλα τόπο (Bravo et al., 2011). Αυτό αποδεικνύει ότι το μικροβίωμα του εντέρου θα μπορούσε να επηρεάσει τη νευροφυσιολογία και τη συμπεριφορά.

Πολλές βιοχημικές οδοί έχουν προταθεί για τη ρύθμιση της επικοινωνίας του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (Hou et al., 2022). Η διέλευση σήματος κατά μήκος του άξονα εντέρου-εγκεφάλου εμπλέκει τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, το εντερικό νευρικό σύστημα, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα και το ενδοκρινικό σύστημα. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το οποίο ελέγχει τις λειτουργίες του ΓΕ σωλήνα, όπως

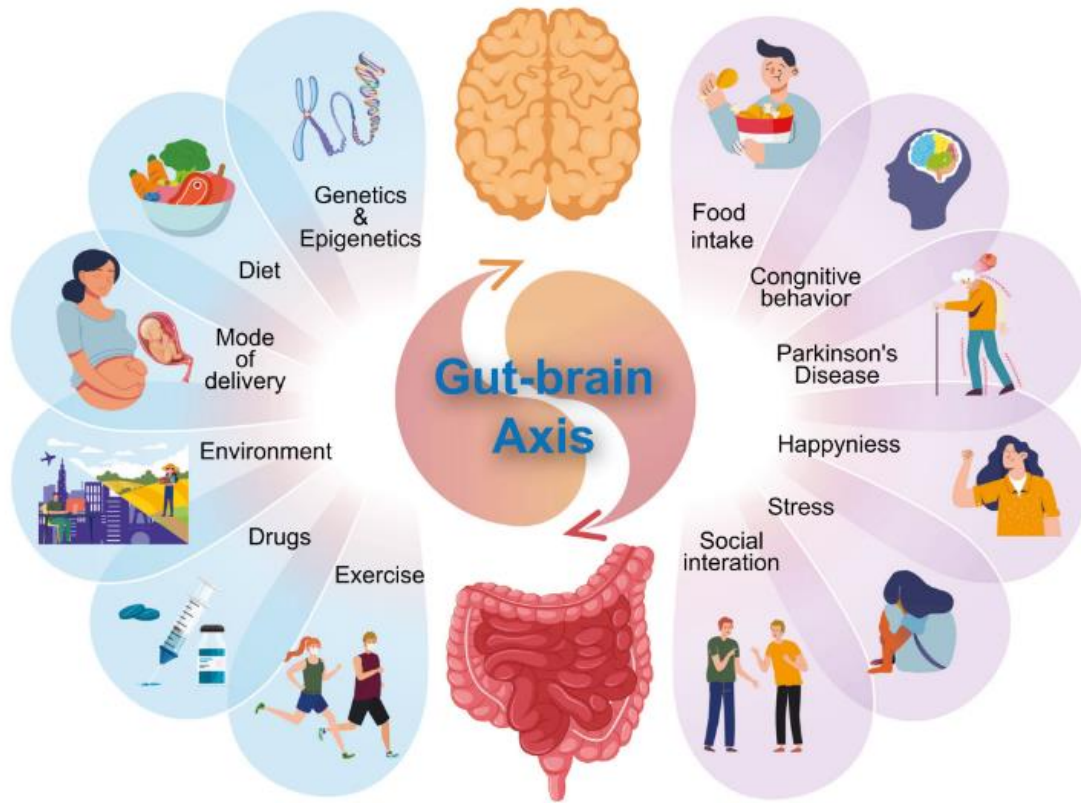
η κίνηση του εντέρου και η παραγωγή της βλέννας, είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο, το οποίο υποστηρίζει την επικοινωνία ανάμεσα στο έντερο και στον εγκέφαλο, όπως επίσης επάγει τα αποτελέσματα του ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα) στο έντερο γιατί το ΚΝΣ είναι υπεύθυνο για την προώθηση της σπλαγχνικής πληροφορίας. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα πυροδοτεί άμεσα νευρολογικές αντιδράσεις στο έντερο, οι οποίες προκαλούν περαιτέρω φυσιολογικές αλλαγές. Το ΑΝΣ (Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα) ρυθμίζει επίσης την αλληλεπίδραση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και το εντερικό νευρικό σύστημα. Τα μικρόβια θα μπορούσαν να επιδράσουν στο νευρικό σύστημα μέσω νευροτροποποιητικών μεταβολιτών όπως τρυπτοφάνης, σεροτονίνης, GABA και κατεχολαμινών. Μελέτη σε μοντέλα ποντικών απέδειξε ότι ο εντερικός μεταβολίτης 4-ethylphenylsulfate επιφέρει νοητικές διαταραχές (Wall et al., 2014). Επιπρόσθετα ο εντερικός τρυπτοφανικός μεταβολίτης ινδόλη βρέθηκε σχετικός προς την ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού νεύρου, του δέκατου προσωπικού κρανιακού νεύρου, το οποίο συνδέει το έντερο με τον εγκέφαλο. Σ' αυτή τη μελέτη ποντικοί με οξεία και υψηλή υπερπαραγωγή ινδόλης έδειξαν ελαττωμένη κινητική δραστηριότητα, ενώ ποντικοί με χρόνια και ρυθμιζόμενη αύξηση ινδόλης εμφάνισαν στη συμπεριφορά τους ανησυχία (Jaglin et al., 2018). Όμοια το βακτήριο *Lactobacillus rhamnosus* βρέθηκε να επάγει μεταφορά πληροφοριών στους πνευμονογαστρικούς προσαγωγούς στη δέσμη του μεσεντερικού νεύρου (Perez-Burgos et al., 2013). Τέτοιο φαινόμενο θα μπορούσε να εξουδετερωθεί με βαγοτομή.

Πολυάριθμοι εσωτερικοί και εξωτερικοί παράγοντες του ξενιστή έχουν ανακαλυφθεί ότι ρυθμίζουν τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου, όπως γενετικοί παράγοντες, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, διατροφή, φαρμακευτικές θεραπείες και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η γενετική και επιγενετική είναι σημαντικές στην κατανόηση του εγκεφάλου όπως επίσης και στην υγεία του εντέρου. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχουν εκπονηθεί πάνω στη σχέση ανάμεσα στον ξενιστή (άνθρωπο ή ποντίκια) και στη γενετική των μικροοργανισμών. Ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία της αλληλεπίδρασης γενετικής του μικροβιώματος και γενετικής του ξενιστή είναι η τροποποίηση των RNAs. Για παράδειγμα σε GF (Germ Free) μοντέλα ποντικών οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι microRNAs είχαν απορρυθμιστεί σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, την αμυγδαλή και το προμετωπιαίο φλοιό, γεγονός το οποίο προτείνει στενή σχέση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στη φυσιολογία του εγκεφάλου (Hoban et al., 2017). Σε μια άλλη μελέτη του μικροβιώματος του εντέρου και RNA ιππόκαμπου χρησιμοποιώντας GF ποντίκια, οι Chen et al. ανακάλυψαν ότι το μικροβίωμα του εντέρου ρυθμίζει το επίπεδο της έκφρασης των ιπποκαμπικών micro RNAs και mRNAs (Chen et al., 2017).

Όπως έχει τονιστεί και προηγουμένως, ο τρόπος ζωής και ειδικότερα η διατροφή έχει αποδειχθεί ότι είναι ανάμεσα στους σημαντικούς παράγοντες σε ότι αφορά τη ρύθμιση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (Εικόνα 3) (Hou et al., 2022). Για παράδειγμα μια διατροφή πλούσια σε λίπη ζωϊκής προέλευσης θα αλλάξει τη σύσταση του μικροβιώματος σημαντικά. Αντιθέτως η μεσογειακή διατροφή η οποία περιέχει δημητριακά, ξηρούς καρπούς, λαχανικά, φρούτα και ψάρια συσχετίστηκε με ωφέλιμα χαρακτηριστικά στους ξενιστές (Karstens et al., 2019). Σε ανθρώπινες μελέτες, η εφαρμογή της μεσογειακής διατροφής έχει δείξει να μειώνει την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών, ψυχιατρικών καταστάσεων, καρκίνου και

καρδιαγγειακών ασθενειών (Sanchez-Villegas et al., 2006). Η μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε επίσης με ελαττωμένο κίνδυνο κατάθλιψης. Ένας άλλος τύπος διατροφής με υψηλά λιπαρά και χαμηλούς υδατάνθρακες, η λεγόμενη κετογονική δίαιτα, είναι δημοφιλής γιατί αναγκάζει την κατανάλωση του αποθεματικού λίπους του σώματος. Η κετογονική δίαιτα είχε θεωρηθεί ότι εμποδίζει την απόπτωση στις νευροαναπτυξιακές ασθένειες εξαιτίας της αύξησης του επιπέδου των κετονών του ορού, η οποία έχει δείχθει ότι προάγει τη μιτοχονδριακή δραστηριότητα (Cavaleri et al., 2018). Επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι η κετογονική δίαιτα προκαλεί αλλαγές στην αφθονία των μικροοργανισμών του εντέρου (Olson et al., 2018). Ειδικότερα, Akkermansia, Parabacteroides, Sutterella και Erysipelotrichaceae βρισκόνταν σε επίπεδα υψηλότερα σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε κετογενή δίαιτα. Εξάλλου ποντίκια που υποβλήθηκαν σε κετογενείς δίαιτες προστατεύτηκαν καλύτερα από οξείες επιληπτικές κρίσεις συγκρινόμενες με αυτά που υποβλήθηκαν σε κανονικές δίαιτες. Επιπλέον αποικισμός με αυξανόμενα μικροβιώματα σε GF ποντικούς επίσης έδειξε συσχέτιση με προστασία σε επιληπτικές κρίσεις όπως και μεταβολές στα μεταβολικά προφίλ του ιππόκαμπου. Όλες οι παραπάνω μελέτες υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι αλλαγές στον τρόπο ζωής έχουν επιδράσεις στο μικροβίωμα του εντέρου.

Τέλος, φαρμακευτικές θεραπείες, ειδικά τα αντιβιοτικά, επηρεάζουν ευθέως το μικροβίωμα του εντέρου και σαν επακόλουθο τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Εκτός από τα αντιβιοτικά, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έδειξε ότι μη αντιβιοτικά φάρμακα μπορούν να αλλάξουν τη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου, επίσης τη νευροφυσιολογία καθώς και τη συμπεριφορά (Clarke et al., 2019). Άλλες μελέτες έδειξαν ότι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, μετφορμίνη και στατίνες μπορούν να έχουν επιπτώσεις στο μικροβίωμα του εντέρου (Zhernakova et al., 2016).



Εικόνα 3: Οι αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις του άξονα εντέρου-εγκεφάλου και οι κοινοί παράγοντες που συμβάλλουν στη δραστηριότητα εντέρου-εγκεφάλου (Hou et al., 2022).

Το μικροβίωμα στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος

Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από φυσικές και προσαρμοστικές ανοσιακές αποκρίσεις, οι οποίες έχειδειχθεί ότι αλληλεπιδρούν με το μικροβίωμα (Hou et al., 2022). Η φυσική ανοσιακή απόκριση έχει καίριο ρόλο στο να ρυθμίζει ένα ομοιοστατικό περιβάλλον εξουδετερώνοντας παθογόνα βακτήρια και ρυθμίζοντας την προσαρμοστική απόκριση με το μικροβίωμα. Αυτές οι επιδράσεις ρυθμίζονται από παράγοντες όπως η εκκριτική IgA, ο toll like υποδοχέας 5, η αυτοφαγία και οι φλεγμονές. Για παράδειγμα, η εκκριτική IgA μπορεί να συνδέεται και να σχηματίζει συμπλέγματα με κοινά βακτήρια, τα οποία επιλεκτικά παρουσιάζει στα δενδριτικά κύτταρα. Σαν ένα αντιφλεγμονώδες μόριο, η εκκριτική IgA μπορεί να μειώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και συσχετίζεται με το φορτίο των βακτηρίων στα όργανα. Από την άλλη πλευρά, η δυσβίωση του μικροβιώματος μπορεί να τροποποιήσει την εκκριτική sIgA και να οδηγήσει σε μη ρυθμιζόμενη βακτηριακή αύξηση. Η επαγωγή της sIgA επιβεβαιώθηκε σαν μια βαθμιαία αντίδραση στη βακτηριακή έκθεση επιβεβαιώνοντας αλληλεπίδραση ανάμεσα στο μικροβίωμα και το ανοσοποιητικό σύστημα (Zhao et al., 2018). Η προσαρμοστική ανοσιακή απόκριση είναι ένα άλλο σημαντικό κομμάτι για τη διατήρηση υγιούς μικροβιώματος και ανοσιακής ισορροπίας. Ειδικά η προσαρμοστική

ανοσιακή απόκριση επιτυγχάνεται από τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των Β και Τ κυττάρων και την εδραίωση ανοσολογικής ανοχής προς το μικροβίωμα.

Ο ΓΕΣ περιέχει ένα μεγάλο αριθμό ανοσοποιητικών κυττάρων, τα οποία σταθερά επικοινωνούν με το μικροβίωμα του εντέρου. Η ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος χρειάζεται την ανάπτυξη των κοινών μικροοργανισμών. Ένας από τους μηχανισμούς του μικροβιώματος του εντέρου που επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι η ρύθμιση της μετανάστευσης των ουδετερόφιλων, η οποία σαν επακόλουθο επηρεάζει τη διαφοροποίηση των Τ κυττάρων σε ποικίλους τύπους όπως Τ βοηθητικά κύτταρα και Τ ρυθμιστικά κύτταρα. Διαταραχή στην ανάπτυξη των μικροοργανισμών κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης του ανοσοποιητικού συστήματος θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλοιωμένη ανοσολογική ανοχή και αυτοάνοσες ασθένειες. Επιπρόσθετα, ετερογενή μόρια, τα οποία παράγονται από μικροχλωρίδα μπορούν να επάγουν ανοσιακή απόκριση και να διεγείρουν φλεγμονή ή χρόνια ιστική βλάβη (Hou et al., 2022).

Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα είναι στενά συνδεδεμένο με το μικροβίωμα σαν μια πολύπλοκη συμβολική σχέση κατά τη διάρκεια της συνεξέλιξης των σπονδυλωτών και των μικροοργανισμών (Maynard et al., 2012). Η κάθετη μεταβίβαση από το μικροβίωμα της μητέρας στο παιδί κατά τη γέννηση θεωρείται η αρχική εισαγωγή μικροβιώματος στο παιδί. Σαν αποτέλεσμα, νεογέννητα τα οποία γεννιούνται με καισαρική τομή αποικίζονται με βακτήρια επιδερμικής προέλευσης, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο αλλεργιών και άσθματος, συγκρινόμενα με νεογέννητα τα οποία έλαβαν μικροβίωμα από τη μητρική κοιλιακή χλωρίδα (Bager et al., 2008).

Η στοματική κοιλότητα είναι ένα άλλο σημαντικό σημείο όπου οι μικροοργανισμοί θα μπορούσαν να δημιουργήσουν αποικίες. Σε αντίθεση προς το περιβάλλον του εντέρου, η στοματική κοιλότητα περιέχει τη σκληρή επιφάνεια των δοντιών και την επιθηλιακή βλεννογόνο επιφάνεια. Περίπου 50 είδη μικροοργανισμών υπάρχουν στη στοματική κοιλότητα (Lamont et al., 2018). Το μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας περιέχει πολύπλοκες πολυμικροβιακές κοινότητες, οι οποίες παρουσιάζουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις με τη δίαιτα του ξενιστή και την ανοσία. Η αντίσταση αποικισμού στο μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας επηρεάζεται όχι μόνο από την έλλειψη μιας απλής θεραπείας για θεραπευτική παρέμβαση, αλλά επίσης εξαιτίας της παρουσίας μιας ρευστής φάσης, η οποία θα μπορούσε να απενεργοποιήσει βιοενεργά μόρια. Ο αριθμός των διαφορετικών περιοχών της στοματικής κοιλότητας, όπου οι αλλοιώσεις μπορούν να εμφανιστούν και η μικρή παραμονή της τοπικής εφαρμογής θεραπειών είναι επίσης εμπόδια στη θεραπεία των στοματικών ασθενειών που προκαλούνται από παθογόνα. Τα στοματικά παθογόνα έχουν την ικανότητα να πυροδοτούν ανοσιακή απόκριση, όπως προφλεγμονώδεις αντιδράσεις. Εξάλλου, μεταβολές στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, επίσης επηρεάζουν την κοινότητα της μικροχλωρίδας του στόματος. Για παράδειγμα, η ουλίτιδα, μια πολύ κοινή ασθένεια στους ανθρώπους, προκαλείται από ανοσιακές φλεγμονώδεις αποκρίσεις, όπου τα ουδετερόφιλα στρατολογούνται στους ιστούς των ούλων. Στην περιοδοντική νόσο, η φλεγμονή έχει βρεθεί να είναι ένας σημαντικός οδηγός για την ανάπτυξη των παθογόνων μικροοργανισμών, μιας και η φλεγμονή μπορεί να

προκαλέσει καταστροφή των ιστών, η οποία παρέχει θρέψη στους μικροοργανισμούς (Duran-Pinedo et al., 2014). Από την άλλη πλευρά, η φλεγμονή θα μπορούσε επαγωγικά να πυροδοτήσει βακτηριοκτόνο δράση του ανοσοποιητικού. Επομένως, υπάρχει εδώ ένα παράδοξο στην απορρύθμιση: ότι δηλαδή εάν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή αποδυναμωνόταν, οι μικροοργανισμοί θα λιμοκτονήσουν εξαιτίας της έλλειψης θρεπτικών συστατικών (Maekawa et al., 2014).

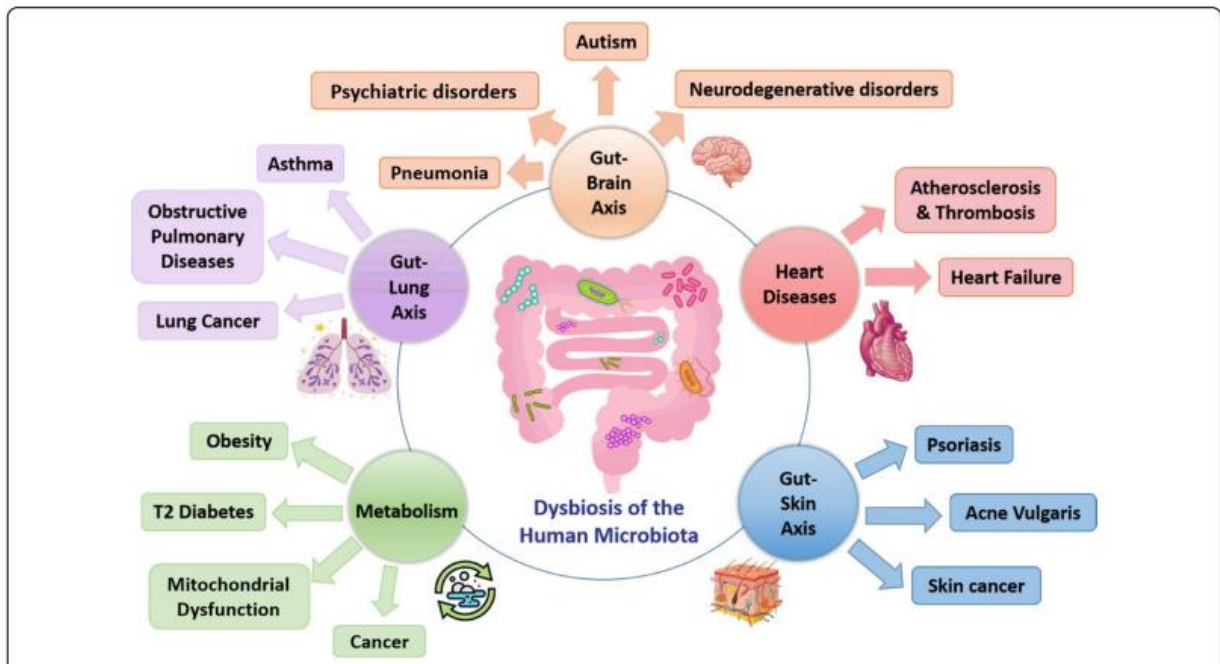
Όπως το έντερο και οι ιστοί της στοματικής κοιλότητας, επίσης οι πνεύμονες παρουσιάζουν μια πολύπλοκη βακτηριακή κοινότητα. Το μικροβίωμα του πνεύμονα βρίσκεται σε μια σχετικά δυναμική κατάσταση σαν αποτέλεσμα της μικροβιακής μετανάστευσης και εξουδετέρωσης μέσω της αναπνοής, του βήχα και της βλεννογόνου κάθαρσης. Η πλειοψηφία των μικροβίων στους πνεύμονες ανήκουν στα Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria και Actinobacteria. Οι μικροοργανισμοί του πνεύμονα είναι υπεύθυνοι για την κατάσταση της μικροβιακής ανοχής, η οποία προστατεύει τον ξενιστή από ανεπιθύμητη ανοσιακή απόκριση. Αυτή η λειτουργία ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στα κοινά βακτήρια και στα ανοσολογικά κύτταρα του πνεύμονα. Δεδομένου του σημαντικού ρόλου που παίζει το μικροβίωμα του πνεύμονα στη ρύθμιση της ομοιόστασης του πνεύμονα, η σύσταση του μικροβιώματος του πνεύμονα είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση των νοσημάτων του πνεύμονα. Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο μικροβίωμα του πνεύμονα και στα τοπικά ανοσιακά κύτταρα είναι στενά συνδεδεμένες προς τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου (pattern recognition receptors), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση των μικροβιακών μορίων. Ενεργοποίηση των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπου θα μπορούσε να διεγείρει την κινητοποίηση των συνδετών και περαιτέρω την έκφραση γονιδίων συνδεδεμένων με το ανοσολογικό σύστημα, η οποία σύνδεση υποκινεί την ανοσιακή απόκριση απέναντι σε παθογόνα. Επιπρόσθετα, το μικροβίωμα του πνεύμονα αναφέρεται ότι ρυθμίζει τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και τα ρυθμιστικά T κύτταρα. Σε μοντέλα ποντικών βρέθηκε ότι νεογέννητα ποντίκια παρουσίασαν υπερβολική ηωζινοφιλία, απελευθέρωση της κυτοκίνης Th2 και υπεραντιδραστικότητα ύστερα από έκθεση σε αλλεργιογόνα. Με το βακτηριακό φορτίο να αυξάνεται κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο εβδομάδων, η σύσταση των μικροβιώματος άλλαξε και η αντιδραστικότητα στα αλλεργιογόνα μειώθηκε (Gollwitzer et al., 2014).

Το ανθρώπινο δέρμα όπως το έντερο, είναι επίσης αποικισμένο από μια πυκνή κοινότητα μικροβίων. Έχει ανακαλυφθεί ότι το μικροβίωμα του δέρματος αποτελείται από προκαρυωτικά (βακτήρια και αρχαία) και ευκαρυωτικά (μύκητες, παράσιτα). Όμοια με τα μικροβίωμα του εντέρου, το μικροβίωμα του δέρματος εμπλέκεται στην ανάπτυξη του έμφυτου ανοσολογικού συστήματος. Για παράδειγμα ο *S. epidermidis* παράγει λιποτειχοϊκά οξέα τα οποία παρεμποδίζουν το δέρμα από προκληθέντα τραυματισμό από φλεγμονή. Εξάλλου ο *S. epidermidis* πιστεύεται ότι ενισχύει τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων του δέρματος και έτσι συνεισφέρει στην αυξημένη ανοσία του δέρματος. Συμπερασματικά σαν ένα πρωτογενές τμήμα του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος, το δέρμα περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα

κυττάρων τα οποία επιτελούν λειτουργίες ανοσίας όπως μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, λεμφοκύτταρα και ποικίλους πληθυσμούς T κυττάρων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΔΥΣΒΙΩΣΗ

Πρόσφατες αναφορές στη μελέτη του ανθρώπινου μικροβιώματος έχουν προάγει τη γνώση μας για τις φυσιολογικές μικροβιακές κοινότητες που ανήκουν στο ανθρώπινο σώμα. Μέχρι τώρα οι μελέτες των μικροοργανισμών αποκάλυψαν ότι οι αλληλεπιδράσεις ξενιστή-μικροβίου, υπάρχουν όχι μόνο μέσα σε ένα όργανο, αλλά επίσης συγκροτούν ένα «εσωτερικό βασίλειο», το οποίο συνδέει αυτόματα μακρινά όργανα μαζί (Gebrayel et al., 2022). Το μικροβίωμα του εντέρου έχει ερευνηθεί λεπτομερώς και δείχθηκε ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση της ομοιόστασης σε πολλά όργανα συμπεριλαμβανομένου του ΓΕΣ τοπικά και των πνευμόνων και του εγκεφάλου συστηματικά. Η δυσβίωση του εντέρου παίζει ρόλο στην εξέλιξη πολλών ασθενειών διαμέσου σημαντικών διοργανικών συνδέσεων όπως οι άξονες εντέρου-πνεύμονα και εντέρου-εγκεφάλου (Εικόνα 4). Η δυσβίωση αναφέρεται στην κατάσταση έλλειψης ισορροπίας στο μικροβίωμα είτε ως αλλαγή της σύνθεσής του είτε ως μείωση της μικροβιακής ποικιλότητας, από διάφορους παράγοντες (διατροφή, λοιμώξεις, αντιβιοτικά, κτλ.) (Chong-Neto et al., 2021).



Εικόνα 4: Η μικροβιακή απορρύθμιση σε ανθρώπινες ασθένειες. Η μικροχλωρίδα του εντέρου εμπλέκεται με τη σωστή λειτουργία διαφόρων οργάνων, όπως οι πνεύμονες, οι νεφροί, το ήπαρ, η καρδιά και ο εγκέφαλος. Εντούτοις, οποιαδήποτε διαταραχή στην ομοιόσταση της μικροχλωρίδας έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία αυτών των προσβεβλημένων οργάνων και την εξέλιξη πολλών σχετιζόμενων ασθενειών (Gebrayel et al., 2022).

Το ανθρώπινο μικροβίωμα βρίσκεται σε μια σταθερή και δυναμική αλληλεπίδραση με το περιβάλλον που το περικλείει. Επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που εμπλέκονται στην καθημερινή ρουτίνα των ανθρώπων, όπως η γεωγραφική περιοχή, η δίαιτα, η ρύπανση και άλλοι. Στην πραγματικότητα, οι άνθρωποι στην αστική ζωή ξοδεύουν τον περισσότερο από το χρόνο τους σε κλειστά κτίρια, σχεδιασμένα και κτισμένα από ανθρώπους. Το «δομημένο περιβάλλον» (built environment, BE) μπορεί να οριστεί σαν δομές φτιαγμένες από τον άνθρωπο, με χαρακτηριστικά και εγκαταστάσεις, οι οποίες επιλεκτικά αντιμετωπίζονται ως περιβάλλον, στο οποίο οι άνθρωποι ζουν, εργάζονται, δημιουργούν και ταξιδεύουν (Egert, 2018). Περιλαμβάνει κατοικίες, δημόσια κτίρια, βιομηχανικές εγκαταστάσεις, οχήματα μεταφοράς, ανοικτούς χώρους, αλλά επίσης και πολύ ακραία περιβάλλοντα όπως υποβρύχιους χώρους και διαστημικούς σταθμούς. Όπως σε κάθε οικοσύστημα στην επιφάνεια της γης, διαφορετικές μικροβιακές κοινότητες έχουν βρεθεί σε κάθε τμήμα του δομημένου περιβάλλοντος και έχουν γίνει γνωστές ως «το μικροβίωμα του δομημένου περιβάλλοντος» (Martin et al., 2015; Egert, 2018).

Το μικροβίωμα του δομημένου περιβάλλοντος και οι αλληλεπιδράσεις του με τους ανθρώπινους πληθυσμούς αντιπροσωπεύουν ένα σχετικά νέο πεδίο μελετών και ένα υψηλό διεπιστημονικό ερευνητικό πεδίο. Το μικροβίωμα του δομημένου περιβάλλοντος χαρακτηρίζεται από μια σπουδαία μικροβιακή ποικιλομορφία και επίσης από πολύ

κυμαινόμενες περιβαλλοντικές συνθήκες και οξείες διαβαθμίσεις φυσικοχημικών παραμέτρων, οι οποίες διαμορφώνουν το μικροβίωμα των ξενιστών (Martin et al., 2015). Πρέπει να σημειωθεί ότι τα μικρόβια τέτοιων μικροβιακών κοινοτήτων και οι μεταβολίτες τους έχουν συνδεθεί με την αιτία, την ενίσχυση ή την παρεμπόδιση της φλεγμονής και επίσης με άλλες ανθρώπινες ασθένειες.

Η μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας στο δομημένο περιβάλλον θεωρείται ότι είναι εν μέρει υπεύθυνη για μια αυξανόμενη εμφάνιση της αλλεργίας και του άσθματος στις βιομηχανικές χώρες. Επιπρόσθετα υπάρχει αποδεικτική βάση ότι οι συνθήκες του περιβάλλοντος δημιουργημένες από τον άνθρωπο, όπως η ακραία χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων, μπορεί να ευνοήσει ακραίους μικροοργανισμούς, οι οποίοι αποτελούν δυνητική απειλή για τους ανθρώπους. Σε κάθε περίπτωση ο έλεγχος των παθογόνων μικροοργανισμών στο δομημένο περιβάλλον απαιτεί ξεκάθαρα αντιμικροβιακές στρατηγικές για την πρόληψη των μολύνσεων (Egert, 2018).

Όμοια σημαντικές προσπάθειες έχουν γίνει για την κατανόηση των επιδράσεων του δομημένου περιβάλλοντος και του μικροβιώματός του στην ανθρώπινη πνευματική υγεία. Στην πραγματικότητα με την αυξανόμενη αστικοποίηση, οι άνθρωποι εκτίθενται σε περιορισμένη έκθεση στα λεγόμενα ανοσορυθμιστικά μικρόβια, τα οποία αναφέρονται σε μας ως «παλιοί φίλοι». Τέτοια ελάττωση στην έκθεση έχει οδηγήσει σε μια επιδημία χρόνιων χαμηλής βαθμίδας φλεγμονωδών καταστάσεων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών οι οποίες συνδέονται με το άγχος (Stamper et al., 2016).

Πιθανότατα μια επιτυχής διαχείριση του μικροβιώματος του δομημένου περιβάλλοντος για χάρη της ανθρώπινης υγείας θα απαιτήσει ένα καλά ισορροπημένο συνδυασμό αντιμικροβιακών και προβιοτικών μέτρων.

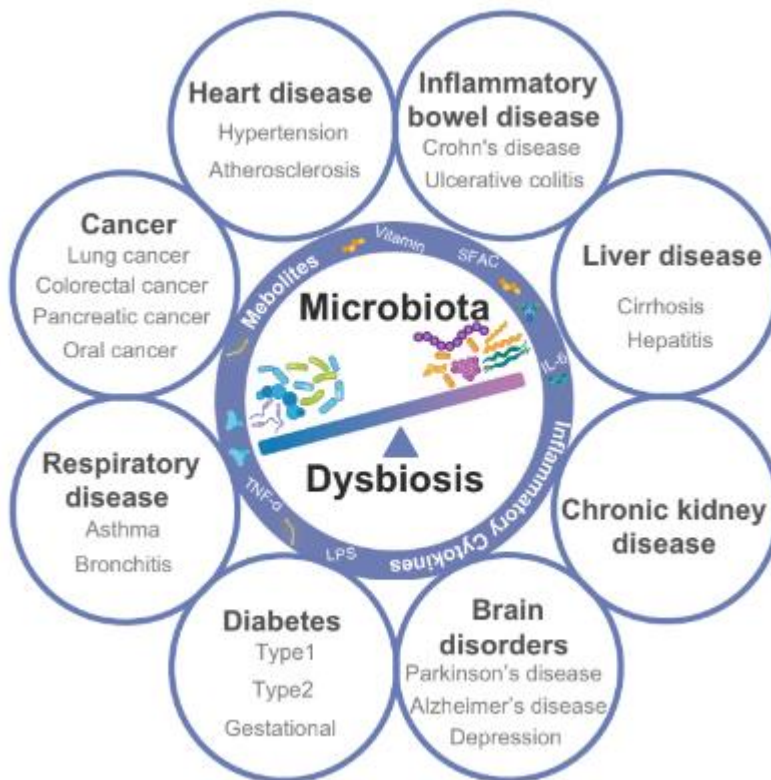
Δυσβίωση μικροβιώματος στοματικής κοιλότητας και εντέρου και ανθρώπινες ασθένειες

Η πεπτική οδός αποτελεί τη μεγαλύτερη επιφάνεια ανάμεσα στο στείρο μέρος του ανθρωπίνου σώματος και των περιβαλλοντικών παραγόντων και παθογόνων. Είναι το πιο σημαντικό μέρος για αποικισμό από χιλιάδες μικροοργανισμούς όπως ιούς, ευκαρυωτικά και πάνω από 1000 τύπους βακτηρίων. Αυτά τα μικρόβια, τα οποία συλλογικά ονομάζονται «μικροβίωμα του εντέρου» επιδεικνύουν διαφορετικούς ευεργετικούς ρόλους στη ρύθμιση της ανθρώπινης ομοιόστασης όπως στην ενδυνάμωση της ακεραιότητας του εντέρου, στην απορρόφηση ενέργειας, προστασία απέναντι σε παθογόνα και στη ρύθμιση της ανοσίας του ξενιστή (Gebrayel et al., 2022).

Οι άνθρωποι αποκτούν μικροοργανισμούς νωρίς στη ζωή τους, ειδικά στη γέννηση, όταν διαφορετικά βακτήρια καταφέρνουν να αποικίσουν το σώμα του εμβρύου κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής. Ειδικότερα, οι μικροοργανισμοί αρχίζουν να αναπτύσσονται στις στοματικές και ρινοφαρυγγικές μεμβράνες, όπως επίσης και στο δέρμα. Σταδιακά

μικροοργανισμοί αρχίζουν να αυξάνονται σταθερά μέσα στο ΓΕΣ, με ένα αναπτυγμένο στοματικό και σιελογόνο μικροβίωμα, λιγότερα βακτήρια στο στόμαχο, αλλά με πολύ υψηλή συγκέντρωση βακτηρίων να αποικίζουν το κόλον.

Ένα εξαιρετικά υψηλό ποσοστό ερευνητικής εργασίας έχει γίνει τις τελευταίες δεκαετίες και έχει αναδείξει ότι η δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να συνδεθεί με πολλές παθολογίες μέσα στο ανθρώπινο σώμα όπως περιοδοντίτιδα και τερηδόνα, ποικίλες μεταβολικές διαταραχές, χρόνια φλεγμονώδη σύνδρομα του εντέρου, καρδιαγγειακές ασθένειες, καρκίνος, όπως επίσης και χρόνιες ασθένειες των νεφρών (Εικόνα 5) (Chen et al., 2021, Belstrom et al., 2020, Chen et al., 2020, Mervish et al., 2019, Balakrishnan et al., 2021, Fan et al., 2020, Alshehri et al., 2021, Shi et al., 2021, Kato-Kogoe et al., 2021, Sun et al., 2020, Ge et al., 2021, Yadav et al., 2020, Al Khodor et al., 2017). Το ποσοστό στο οποίο η δυσβίωση των μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να ξεπεράσει το συστηματικό έλεγχο και να προκαλέσει επαγωγή μιας δεδομένης παθολογίας εξαρτάται από τη λειτουργικότητα του φραγμού του εντέρου και την ωριμότητα του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή.



Εικόνα 5: Η δυσβίωση της ανθρώπινης μικροχλωρίδας συμβάλλει σε διάφορες ασθένειες (Lau et al., 2017).

Δυσβίωση στοματικού και εντερικού μικροβιώματος και καρκινογένεση

Ημερήσιες μεταβολές του μικροβιώματος της στοματικής κοιλότητας και των σιελογόνων κυτοκινών σε υγιείς ανθρώπους συνδέθηκαν ευθέως με τις κίρκαδικές ταλαντώσεις (Sarkar et al., 2021). Ο πρόσφατος χαρακτηρισμός του σιελογόνου μικροβιώματος απέδειξε ότι η ποικιλία των στοματικών και σιελογόνων μικροβιωμάτων επηρεάζεται από την ηλικία, τη στοματική υγεία, τη χρήση της οδοντοστοιχίας, το κάπνισμα και την κατανάλωση καφέ και τσαγιού. Επιπλέον, η μεταβολή της δομής και της λειτουργίας του μικροβιώματος του εντέρου έχει συστηματικές συνέπειες ευρέως πέρα από αυτές που σχετίζονται με την πέψη (Burcelin et al., 2011).

Στην πραγματικότητα έχει εκτιμηθεί ότι οι μικροοργανισμοί θα μπορούσαν να συσχετίζονται με την εμφάνιση του 15 έως 20% των καρκίνων, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν τη δεύτερη αιτία θνητότητας παγκοσμίως. Σχετικές μελέτες που χρησιμοποίησαν 16s rRNA αλληλουχία έχουν συνδέσει τις βακτηριακές κοινότητες του εντέρου με παθολογικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος (Villeger et al., 2018). Αυξανόμενες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι το ανθρώπινο κοινό μικροβίωμα εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεση των καρκίνων δίχως όμως να έχει αποδειχθεί επαρκώς.

Το μικροβίωμα του εντέρου δεν είναι μόνο ικανό να επηρεάσει την καρκινογένεση του κόλου και του απευθυσμένου αλλά επίσης φαίνεται ότι επηρεάζει και άλλους τύπους καρκίνου μακρινούς από το έντερο όπως τα καρκινώματα του πνεύμονα και του προστάτη (Sha et al., 2019; Ocariz-Diez et al., 2020). Διάφορες μελέτες έχουν δείξει το ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στην αντίσταση σε θεραπευτικές στρατηγικές όπως χειρουργική, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ανοσοθεραπεία. Είναι ζωτικής σημασίας επομένως να καταλάβουμε τον ειδικό ρόλο των μικροβίων στην ανάπτυξη του καρκίνου και στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα για να βελτιώσουμε την επιβίωση των ασθενών. Ανάμεσα στα μικρόβια του εντέρου το πιο γνωστό βακτηριακό καρκινογόνο είναι το *H.pylori* (Venerito et al., 2017). Διάφορες μελέτες έχουν επίσης αναφέρει ότι τα *E.coli* τα οποία παράγουν γονιδιοτοξική κολιβακτίνη συνδέονται με την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (Nougayrede et al., 2006).

Τρεις μηχανισμοί δράσης έχουν συστηθεί στην παθογένεση του καρκίνου από στοματικό μικροβίωμα (Karpinski, 2019(a), (b)):

1] Βακτηριακή διέγερση της χρόνιας φλεγμονής (με επαγωγή των IL-1β, IL-6, IL-17, IL-23, TNF-α, MMP-8 και MMP-9)

2] Επίδραση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (με ενεργοποίηση της αντιαποπτωτικής σηματοδότησης Jak1/Akt/Stat3, με επηρεασμό της δραστηριότητας cyclin/CDK, με μείωση του επιπέδου του p53, κτλ.).

3] Παραγωγή καρκινογόνων ουσιών (ενεργές ρίζες οξυγόνου- ROS, ενεργές ρίζες αζώτου- RNS, ασταθείς ενώσεις του θείου και οργανικά οξέα).

Δυσβίωση του μικροβιώματος και μεταβολικά σύνδρομα

Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι η δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου είναι συνδεδεμένη με πολλές μεταβολικές διαταραχές όπως παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και άλλες (Wang et al., 2019; Gebrayel et al., 2022). Η μικροβιακή δυσβίωση του εντέρου εμπλέκεται στη ρύθμιση της αποθήκευσης του λίπους στο ανθρώπινο σώμα και κατά συνέπεια στην παχυσαρκία. Στην πραγματικότητα μια αυξημένη πρόσληψη λίπους στη διατροφή, τυπική στις χώρες του δυτικού κόσμου, είναι μία από τις κυριότερες αιτίες που πυροδοτούν τη μικροβιακή δυσβίωση του εντέρου, καθώς επίσης και ένας γνωστός υποκινητής μεταβολικών ασθενειών όπως παχυσαρκία και ΣΔ τύπου 2. Αυτή η θρεπτική υπέρβαση λίπους σε συνδυασμό με τη μεγάλη πρόσληψη σακχάρου, αποδείχθηκε ότι είναι κάποιος από τους βασικούς παράγοντες που προτρέπουν τον αποικισμό του εντέρου από εντεροβακτήρια, όπως το προφλεγμονώδες γενοτοξικό *E.coli*. Αυτά τα βακτήρια μπορούν να επηρεάσουν τη σταθερότητα του DNA των κυττάρων του ξενιστή διαμέσου της παραγωγής κολιβακτίνης, μια γενοτοξίνη, η οποία φαίνεται ότι προκαλεί θραύσματα στη διπλή αλυσίδα του DNA προκαλώντας έτσι προκαρκινική δραστηριότητα (Cougoux et al., 2014). Πρόσφατα η κολιβακτίνη έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει την εξέλιξη τόσο του μικροβιώματος του εντέρου όσο και το μικροβίωμα των απογόνων ποντικών, των οποίων οι μητέρες είχαν μολυνθεί από γενοτοξίνη SP15 *E.coli* (Tronnet et al., 2020). Έτσι βασιζόμενοι σε αυτές τις αποδείξεις, τα μικρόβια του εντέρου εμφανίζονται να είναι στο κέντρο μιας καινούργιας μεταβολικής φλεγμονώδους τριάδας ανάμεσα στη δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου, μεταβολικών ασθενειών και εντεροβακτηριακών μολύνσεων. Ένας σημαντικός αριθμός εργασιών αποκάλυψε την εμπλοκή του μικροβιώματος του εντέρου στην ανάπτυξη και εξέλιξη του ΣΔ τύπου 2. Αναφέρεται η επικράτηση των *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* και *Roseburia* στην παθογένεση του T2D (Type 2 Diabetes) (Gurung et al., 2020).

Δυσβίωση μικροβιώματος και χρόνιες ασθένειες των νεφρών

Από τη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αποδείξεις για την παρουσία μιας αμφίδρομης αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου και στη χρόνια φλεγμονή ανεξάρτητα από το αν είναι τοπική ή εκτός του ΓΕΣ. Έχει δειχτεί ότι αλλαγές στη σύσταση και στη λειτουργία των μικροοργανισμών στο έντερο συνδέονται με μια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση και την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD) (Jazani et al., 2019; Yadav et al., 2020). Μελέτη των Li Y et al απέδειξε ότι ασθενείς που διαγνώστηκαν με στάδιο 5 CKD σε σύγκριση με υγιή άτομα έχουν μια σημαντική αφθονία σε *Neisseria*, *Lachnospirillum* και *Bifidobacterium* και μια χαμηλότερη αφθονία σε *Faecalibacterium* (Li et al., 2019). Σε άλλη μελέτη αναδείχθηκε για πρώτη φορά, ότι υπάρχει μια ελάττωση στην αφθονία της *Akkermansia*, ένα σημαντικό προβιοτικό, σε ασθενείς με CKD. Τροποποιημένα επίπεδα πολλών γενών βακτηρίων συνδέθηκαν με μη φυσιολογικούς δείκτες όπως χαμηλό ρυθμό

σπειραματικής διήθησης και αυξημένη έκκριση ιντερλευκίνης 10 (Li et al., 2019). Στην πραγματικότητα, η εντερική δυσβίωση δεν εμπλέκεται μόνο στην ανάπτυξη της CKD, αλλά επίσης εμφανίζεται να είναι ένας βασικός παράγοντας κινδύνου στην επιδείνωση της ασθένειας και στην εξέλιξη των επιπλοκών της, όπως καρδιαγγειακές νοσηρότητες. Αναφέρεται ότι μια μεταβολή στο μικροβίωμα του εντέρου εμπλέκεται σε πολλές υπερτασικές επιδράσεις σε μοντέλα ποντικών και ανθρώπινα δείγματα όπως επίσης και σε αύξηση των επιπέδων των χολικών αλάτων στο αίμα, τα οποία είναι άμεσα συνδεδεμένα με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων(CVD) (Bryniarski et al., 2019).

Εξωτερικοί παράγοντες είναι επίσης ικανοί να επιδεινώνουν την εντερική δυσβίωση και έτσι να οδηγήσουν σε μια γρήγορη εμφάνιση επιπλοκών της CKD. Μεταξύ τέτοιων παραγόντων, διαφορετικές μελέτες εμφανίζουν την αιμοκάθαρση. Οι Durand et al έδειξαν ότι η ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος φάνηκε χαμηλότερη σε ασθενείς με αιμοκάθαρση με τη χρήση κιτρικού διαλύματος. Κράμπες και υπερέκφραση μερικών βακτηριακών γενών όπως *Helicobacter*, *Lachnospira*, *Roseburia* και *Haemophilus* επίσης αναφέρθηκαν. Σημαντική αύξηση κιτρικού στο αίμα και χαμηλές μιτοχονδριακές λειτουργίες επίσης ανιχνεύθηκαν σε τέτοιους ασθενείς (Durand et al., 2018). Ζωικά μοντέλα έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης των προβιοτικών στη βελτίωση στις CVD, ανοίγοντας δρόμο σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις συμπεριλαμβανομένων μικροβιοματικών ρυθμιστών (Lakshmanan et al., 2021).

Δυσβίωση μικροβιώματος και χρόνιες ηπατικές ασθένειες

Το μικροβίωμα του εντέρου επικοινωνεί με το ήπαρ, διαμέσου διαφορετικών πολύπλοκων βιοχημικών οδών. Έτσι οποιαδήποτε αλλαγή στο μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει έντονα το ήπαρ (Gebreyal et al., 2022). Η εντερική δυσβίωση, η οποία προκαλείται από μεταβαλλόμενη εντερική διαπερατότητα και από παθολογικό μεταβολισμό των χολικών αλάτων, θα μπορούσε να φτάσει στο ήπαρ και να οδηγήσει σε συστηματική φλεγμονή. Αυτές οι μεταβολές είναι διαφορετικές από ασθένεια σε ασθένεια και έχει αποδειχτεί ότι η σοβαρότητα και ο τύπος των χρόνιων παθήσεων του ήπατος εξαρτώνται πολύ σοβαρά από την πρόοδο της εντερικής δυσβίωσης. Σοβαρές χρόνιες παθήσεις του ήπατος προκύπτουν από τέτοιες μεταβολές όπως: χρόνια ηπατίτιδα Β, χρόνια ηπατίτιδα C, αλκοολική νόσος του ήπατος, μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος, κίρρωση του ήπατος, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Milosevic et al., 2019).

Ένα από τα παραδείγματα είναι η NASH, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και είναι τυπική σε ασθενείς με παχυσαρκία και περίσσεια λίπους. Μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με NASH είχαν αυξημένα ποσοστά σε Firmicutes και ελαττωμένα ποσοστά σε Bacteroidetes (Albhaisi et al., 2020). Σε αυτές τις χρόνιες παθήσεις του ήπατος, μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με παθογόνα (PAMPs) είναι περισσότερο εκτεθειμένα σε οξειδωτικό στρες, το οποίο οδηγεί σε περαιτέρω φλεγμονή από την παραγωγή των κυτταροκινών

διαμέσου TLRs. Ένας άλλος ρυθμιστής-κλειδί σε αυτές τις ασθένειες είναι το χολικό οξύ. Το τελευταίο είναι βασικό για τη διαλυτοποίηση του λίπους. Εξαιτίας της μικροβιακής δυσβίωσης, τα χολικά άλατα διατηρούνται και οδηγούν στη διαπερατότητα του εντερικού μικροβιώματος και στη βακτηριακή ανάπτυξη. Όλες αυτές οι συνέπειες ευνοούν την ηπατική νόσο (Milosevic et al., 2019; Albhaisi et al., 2020).

Δυσβίωση μικροβιώματος και ορμονικές αλλαγές

Η ποικιλομορφία και οι λειτουργίες του μικροβιώματος του εντέρου έχειδειχτεί ότι επηρεάζονται από φυσικά προερχόμενες φυσιολογικές αλλαγές, οι οποίες συνοδεύουν την εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένων της ανοσολογικής και ορμονολογικής ισορροπίας της κύησης (Gebreyal et al., 2022). Στην πραγματικότητα, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη επηρεάζουν την προγεννητική και μετά τον τοκετό εντερική κινητικότητα στις γυναίκες, όπως επίσης την εντερική μικροβιακή ποικιλομορφία διαμέσου της επίδρασης τους στον βακτηριακό μεταβολισμό, αύξηση και τοξικότητα (Edwards et al., 2017). Σε πρόσφατη μελέτη κοόρτης, αναφέρεται ότι τα εντερικά βακτηριακά ρεπερτόρια διαφέρουν στις έγκυες γυναίκες κάτω από την επίδραση πολλαπλών παραγόντων, όπως ηλικία κύησης, δείκτης μάζας σώματος, εθνικότητα, διατροφική κατάσταση, κλπ. (Yang et al., 2020). Η επίδραση της δυσβίωσης του εντερικού μικροβιώματος κατά τη διάρκεια των διαφορετικών τριμήνων κύησης έχει παρουσιάσει ειδικό ενδιαφέρον καθώς μπορεί να συνεισφέρει σε διαφορετικές μεταβολικές διαταραχές διαμέσου των σταδίων της κύησης (Zhang et al., 2015). Μελέτες αναφέρουν σχέση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στον ΣΔ της κύησης, αναφερόμενη σαν δυσανεξία στη γλυκόζη κατά την κύηση, στο πρώτο, δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (Kuang et al., 2017; Ma et al., 2020; Zheng et al., 2020). Δείχτηκε επίσης σε μια πρόσφατη μελέτη ότι έγκυες γυναίκες με ΣΔ κύησης παρουσιάζουν ειδικές διατροφικές συνήθειες όπως μειωμένη πρόσληψη σε λαχανικά, ψάρι και πουλερικά. Αυτό σχετίζεται με τη μικροβιακή ποικιλομορφία (Deera et al., 2020). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις η χρήση των προβιοτικών σαν μια νέα θεραπευτική στρατηγική εμφανίζεται να είναι ελκυστική στην παρεμπόδιση του ΣΔ τύπου 2 σε γυναίκες που εμφάνισαν διαβήτη κύησης. Η κατανάλωση προβιοτικών μπορεί πραγματικά να συνεισφέρει στη ρύθμιση της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος και στη βελτίωση της εντερικής επιθηλιακής ακεραιότητας. Χρειάζονται όμως περαιτέρω έρευνες πάνω στην επιλογή των προβιοτικών, τη δοσολογία, τη χρονική στιγμή και τη διάρκεια (Hasain et al., 2020).

Η ανισορροπία στο εντερικό μικροβίωμα κατά τη διάρκεια της κύησης συνδέεται επίσης με προεκλαμψία, η οποία είναι μια συστηματική ειδική διαταραχή της εγκυμοσύνης με υπέρταση, πρωτεϊνουρία και άλλες επιπλοκές (Wang et al., 2020). Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε μείωση στη βακτηριακή ποικιλομορφία. Η εντερική μικροβιακή κοινότητα εμπλουτίστηκε από ευκαιριακά παθογόνα όπως *Fusobacterium* και *Veillonella* αλλά στερείτο τα ωφέλιμα βακτήρια. Η αξιοσημείωτη αυτή δυσβίωση συσχετίστηκε με αύξηση στην πίεση του αίματος,

όπως επίσης πρωτεϊνουρία και αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης και αμινοτρανσφοράσης (Chen et al., 2020).

Ανάμεσα στις ορμονικές παθολογίες των γυναικών, η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια οιστρογονο-εξαρτώμενη καλοήθης ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομητρικού ιστού εκτός της μήτρας. Προσβάλλει το 6-10% των γυναικών, στα αναπαραγωγικά τους χρόνια προκαλώντας χρόνιο πυελικό πόνο και στειρότητα. Η παθογένειά της παραμένει ατελώς γνωστή και θεραπείες βασιζόμενες στη χειρουργική ή στην ορμονική θεραπεία είναι συχνά αναποτελεσματικές. Θεραπεία με ένα ή δύο προβιοτικά έχουν διαφορετικά αλλά ευνοϊκά αποτελέσματα σε κλινικές, ανοσολογικές και φυσιολογικές παραμέτρους της ενδομητρίωσης. Εξαιτίας των καλύτερων αποτελεσμάτων στον πόνο και στη μεγαλύτερη ευκολία στο χειρισμό, η χορήγηση *Saccharomyces boulardii* φαίνεται να είναι πιο κατάλληλη ως μια καινούργια θεραπευτική στρατηγική για την ενδομητρίωση (Chouzenoux et al., 2021).

Αλληλεπίδραση του μικροβιώματος με φάρμακα και ψυχιατρικές διαταραχές

Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος έχει επίσης μελετηθεί σε σχέση με τη χρήση πολλών φαρμάκων για τη θεραπεία μιας ευρείας ποικιλίας ασθενειών, είτε τοπικά, είτε μακριά από το ΓΕΣ. Στην πραγματικότητα όχι μόνο τα παραδοσιακά αντιβιοτικά, αλλά επίσης και άλλα φάρμακα και βιοενεργά μόρια έχει δείχτει να έχουν αντιμικροβιακή δραστηριότητα (Maier et al., 2018). Μερικά από αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν αυτά τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ψυχιατρικών διαταραχών. Η επαναλαμβανόμενη χρήση αυτών των φαρμάκων μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας για τους ασθενείς. Τα χρησιμοποιούμενα κοινά αντικαταθλιπτικά διαφέρουν σε μηχανισμούς της αντιβακτηριακής τους δραστηριότητας. Για παράδειγμα οι αναστολείς της μονοαμινικής οξειδάσης μπορούν να εμποδίζουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορούν να αναστέλλουν τη δραστηριότητα της DNA γυράσης και την αντιγραφή του πλασμιδικού DNA και οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης μπορούν να αναστέλλουν τις βακτηριακές αντλίες εκροής (Macedo et al., 2017). Μελέτη που αναφέρεται σε θεραπεία με εσιταλοπράμη 6 εβδομάδων σε ένα ψυχιατρικό νοσοκομείο έθεσε αποτελέσματα με αυξημένη α βιοποικιλότητα σε μικροβίωμα κοπράνων, υπογραμμίζοντας την αντιβακτηριακή δράση αυτού του φαρμάκου (Liskiewicz et al., 2019). Αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης έδειξαν ότι το μικροβίωμα του εντέρου συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, αλλά δεν αποτελεί δείκτη της αποτελεσματικότητας της αντικαταθλιπτικής θεραπείας. Είναι ενδιαφέρον ότι η ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και οι δείκτες φλεγμονής συσχετίστηκαν με την ανταπόκριση στη θεραπεία των ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Liskiewicz et al., 2021). Πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρει ότι τα ψυχοβιοτικά (προβιοτικά που βελτιώνουν την πνευματική υγεία) είναι πολλά υποσχόμενα στη θεραπεία του μείζονος καταθλιπτικού συνδρόμου (Misera et al., 2021).

Οι μεταβολές του μικροβιώματος που συνδέονται με την αντιψυχωτική θεραπεία έχουν αποτέλεσμα στην αύξηση του βάρους του σώματος και σε μεταβολικές διαταραχές. Η φλεγμονή και οι υπόλοιπες μεταβολικές διαταραχές, που προκαλούνται από τα δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά φάρμακα φαίνεται να παίζουν βασικούς ρόλους στην ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών. Ωστόσο είναι ακόμη αμφιλεγόμενο, καθώς βρέθηκε σε μια άλλη μελέτη ότι το μικροβίωμα των ασθενών με σχιζοφρένεια είναι υψηλά εξατομικευμένο και μπορεί να διαιρεθεί σε διαφορετικές ταξινομικές και λειτουργικές ομάδες ενώ δεν αλλάζει ακολουθώντας έξι εβδομάδες θεραπεία με ολανζαπίνη (Gebrayel et al., 2022).

Σε μια άλλη εργασία οι μεταβολές στα μικροβίωμα δεν επηρέασαν ούτε την αύξηση βάρους που παρατηρήθηκε σε γυναίκες ούτε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ολανζαπίνη (Pelka-Wysiecka et al., 2019). Μέχρι τώρα η γνώση σε αυτό το πεδίο είναι πολλή περιορισμένη για κλινικές εφαρμογές. Για την κατανόηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων-μικροβιώματος απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Μικροβιακοί μεταβολίτες του εντέρου σε διαφορετικές διαταραχές

Αν και η έρευνα στις προηγούμενες δεκαετίες έδειξε μια αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στον ξενιστή και στο μικροβίωμα, οι μηχανισμοί σ' αυτήν την αλληλεπίδραση δεν έχουν περιγραφεί πλήρως (Gebrayel et al., 2022). Είναι ενδιαφέρον ότι πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν ότι όχι μόνο η φύση και η ποικιλομορφία των εντερικών μικροβίων επηρεάζουν τον ξενιστή, αλλά επίσης και οι μεταβολίτες τους. Το εντερικό μικροβίωμα αποδίδει παραγωγικά μυριάδες μεταβολιτών, οι οποίοι εμπλέκονται στη ρύθμιση των ανοσιακών λειτουργιών, όπως επίσης σε μεταβολικές και νευρικές αποκρίσεις, σε τοπικές και μακρινές περιοχές. Στην πραγματικότητα, οι εντερικοί μικροβιακοί μεταβολίτες είναι στενά συνδεδεμένοι με την υγεία του ξενιστή και με ασθένειες. Έρευνες σε μεταβολίτες επικεντρώνονται σε διαφορετικούς δραστικούς μικροβιακούς στόχους, όπως ενδιάμεσοι μεταβολίτες ή προϊόντα, τα οποία σχετίζονται με πολλές ασθένειες του ξενιστή όπως μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, ΣΔ, καρδιαγγειακές νοσηρότητες, ακόμη και καρκίνος (Tarashi et al., 2019; Weissig et al., 2021; Rajha et al., 2021).

Μεταβολίτες σε καρδιαγγειακές ασθένειες

Ανάμεσα στους εντερικούς μικροβιακούς μεταβολίτες, οι οποίοι επηρεάζουν συστηματικές λειτουργίες, όπως το κυκλοφορικό σύστημα, μεθυλαμίνες όπως trimethylamine N oxide (TMAO) και trimethylamine (TMA), έχουν κερδίσει τη μέγιστη προσοχή. Η TMA παράγεται από διάφορα βακτηριακά γένη από καρνιτίνη και χολίνη και αφού διασχίσει το φραγμό εντέρου-αίματος οξειδώνεται στο ήπαρ σε TMAO. Πρόσφατη θετική συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση στο πλάσμα της TMAO και καρδιαγγειακού κινδύνου έχει δείχτει (Jaworska et al., 2019; Jaworska et al., 2020). Συστήνεται ότι η TMAO στο πλάσμα μπορεί να

χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση του κινδύνου στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με CVD, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, περιφερική αρτηριοπάθεια κλπ. Έτσι πολλές μελέτες πραγματοποιήθηκαν για να εδραιώσουν τον αιτιολογικό ρόλο της TMAO στις καρδιαγγειακές παθολογίες. Εκπλήσσει το γεγονός ότι η TMA, η οποία είναι ένας πρόδρομος της TMAO, δεν έχει ερευνηθεί πλήρως. Τοξικές ιδιότητες της TMA συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών και δερματικών ερεθισμών, αναπτυξιακές παθολογίες, διαταραχές της συμπεριφοράς και η εγκεφαλοπάθεια έχουν περιγραφεί στην ιατρική βιβλιογραφία σχεδόν 100 χρόνια πριν, ενώ ο μεταβολίτης θεωρείται σαν μια ουραιμική τοξίνη. Ωστόσο, ο ρόλος του στο κυκλοφορικό σύστημα δεν έχει ακόμη εδραιωθεί. Πρόσφατα παρουσιάστηκε ότι η TMA, αλλά όχι η TMAO αυξάνει την ΑΠ του αίματος, προκαλεί κυτταροτοξική δράση στο μυοκάρδιο και είναι υπεύθυνη για αυξημένο ρυθμό θνητότητας (Jaworska et al., 2019). Επίσης βρέθηκε ότι η TMA αυξάνει με την ηλικία και επηρεάζει τη βιωσιμότητα των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (Jaworska et al., 2020). Αυτά τα ευρήματα προτείνουν ότι και οι δύο μεθυλαμίνες θα έπρεπε να μετρούνται για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μεταβολίτες στον καρκίνο

Πρόσφατες εργασίες αποκάλυψαν ότι η σχέση ανάμεσα στο μικροβίωμα και τον καρκίνο ρυθμίζεται από μικροβιακούς μεταβολίτες (Tarashi et al., 2019; Gebrayel et al., 2022). Μηχανισμοί κάποιων πολύ γνωστών βακτηριακών γενοτοξινών και ογκογονιδίων, όπως η κολιβακτίνη, που συμμετέχουν στην εξέλιξη των όγκων, έχουν τώρα περιγραφτεί πολύ καλά. Οι μεταβολίτες εμπλέκονται στις μεταβολές του κυτταρικού κύκλου και στη ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης διαμέσου μεταγραφικής και επιγενετικής ρύθμισης (Tsvetikova et al., 2020). Η πλειοψηφία των μεταβολιτών που αναλύθηκαν στη βιβλιογραφία, παρουσίασαν διπλή επίδραση είτε ως υποκινητές είτε ως καταστολείς της καρκινογένεσης. Οι μόνοι μεταβολίτες οι οποίοι έχουν θεωρηθεί ως αντικαρκινογόνοι είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου και οι πολυφαινόλες (Cueva et al., 2020; Nakkarach et al., 2021). Επιπλέον, οι μικροβιακοί μεταβολίτες του ΓΕΣ και η αλληλεπίδρασή τους με τον ξενιστή δεν επηρεάζονται μόνο από ενδογενείς αλλαγές αλλά επίσης και από εξωγενείς παράγοντες. Στην πραγματικότητα εξωτερικές παρεμβάσεις όπως γαστρικά χειρουργεία μπορούν να έχουν τις δικές τους επιπτώσεις στο μικροβίωμα του εντέρου και στους μεταβολίτες (Ilhan et al., 2020). Μεταβολές στο επίπεδο της καρνιτίνης, των λιπιδίων, αμινοξέων και α- και β-υδροξυβουτυρικών οξέων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με T2DM (Type 2 Diabetes Mellitus) που υπέστησαν λαπαροσκοπική γαστρεκτομή.

Άξονας εντέρου-πνεύμονα

Αν και αυτά τα όργανα είναι ανατομικά μακρινά το ένα από το άλλο, τα μικροβιακά «βασίλεια» στο αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα έχουν διατηρήσει μια δυναμική αλληλεπίδραση, η οποία διαδραματίζει ρόλους κλειδιά στην ομοιόσταση και στην εμφάνιση των ασθενειών. Από τη γέννηση ως το θάνατο μια στενή σχέση συνδέει τη μικροβιακή κοινότητα στους πνεύμονες με το μικροβίωμα του εντέρου, δημιουργώντας μια αλληλεπίδραση μικροβίου-μικροβίου όπως επίσης και μικροβίου-ξενιστή. Για παράδειγμα, οποιαδήποτε αλλαγή στη δίαιτα του νεογνού είναι ικανή να επηρεάσει τη σύσταση του αναπνευστικού μικροβιώματος (Grier et al., 2018).

Πληθώρα μελετών καταδεικνύουν ότι ο άξονας εντέρου-πνεύμονα είναι ένα κεντρικό στοιχείο που συνδέει τη μικροβιακή δυσβίωση με πολλές ανθρώπινες ασθένειες. Ξενιστές που είτε στερούνται μικροβιώματος του εντέρου (ποντικοί ελεύθεροι μικροβίων), είτε έλαβαν θεραπεία από ευρύ φάσμα αντιβιοτικών εκδήλωσαν χαμηλές ή μη φυσιολογικές ανοσιακές αποκρίσεις έναντι ιών όπως Influenza ή RSV όπως φάνηκε από μεγάλο αριθμό μελετών. Σε κλινικό επίπεδο έχει δείχθει ότι ο υποσιτισμός και η μικροβιακή δυσβίωση στο έντερο παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των αναπνευστικών ασθενειών που εξαρτώνται από την ηλικία (Antunes et al., 2019; Bradley et al., 2019; Sencio et al., 2021). Η επαναφορά μιας ευβιοτικής εντερικής μικροβιακής κοινότητας θα μπορούσε να υποκινήσει μια φυσιολογική γήρανση.

Η διατάραξη της μικροβιακής σύστασης και λειτουργίας δεν ευθύνεται μόνο για ένα αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών λοιμώξεων, αλλά επίσης συνδέεται με διατάραξη των ιστών και φλεγμονώδεις ασθένειες στη ΓΕ οδό και εκτός. Υψηλότερη επίπτωση πνευμονικών λειτουργικών αλλαγών και ασθενειών βρίσκεται σε ασθενείς με IBD (Inflammatory Bowel Disease) σε σύγκριση με φυσιολογικούς ανθρώπους (Majewski et al., 2015; Taveras et al., 2021). Επίσης, η βλάβη στον άξονα εντέρου-πνεύμονα δείχτηκε ότι είναι συνδεδεμένη με αύξηση άσθματος (Fрати et al., 2019; Barcik et al., 2020).

Τα κοινά μικρόβια είναι απαραίτητα ειδικότερα κατά την πρώτη περίοδο της ζωής για την επαγωγή ενός ισορροπημένου και ανεκτικού ανοσιακού συστήματος. Η παρεμπόδιση της σύστασης αυτού του μικροβιώματος στον άξονα εντέρου-πνεύμονα αναδείχθηκε ότι είναι συνδεδεμένη με την έναρξη και τη σοβαρότητα των φλεγμονωδών μηχανισμών στο ατοπικό άσθμα (Turturice et al., 2017). Σε κλινική μελέτη ανασύστασης του εντερικού μικροβιώματος είτε μέσω προβιοτικών είτε τεχνητών βακτηρίων, παρατηρήθηκε ότι πρόωμη χορήγηση Lactobacilli μπορεί να μειώσει το άσθμα στην παιδική ηλικία (Durack et al., 2018).

Παθογενετικές συνδέσεις ανάμεσα στον άξονα εντέρου-πνεύμονα και στα μεταβαλλόμενα μικροβιώματα καταδεικνύουν ότι τέτοια δυσβίωση θα μπορούσε να είναι σημαντική στην ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) (Bowerman et al., 2020). Μια αμφίδρομη αλληλεπίδραση είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη ΧΑΠ σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ., ελκώδης κολίτιδα) και το αντίστροφο. Έτσι η διατροφή ασθενών με ΧΑΠ είναι μεγάλης σημασίας και μπορεί να θεωρηθεί ως ένας από τους παράγοντες

που διεγείρουν τη ΧΑΠ. Στοχευμένη διαιτητική παρέμβαση ενισχύοντας την πρόσληψη ινών, αυξάνει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου και έτσι μειώνει τη φλεγμονή του πνεύμονα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Επίσης, οποιαδήποτε διαταραχή στη λειτουργία του άξονα εντέρου-πνεύμονα και στο σχετιζόμενο μικροβίωμα θα μπορούσε να είναι καθοριστική στην ογκογένεση και στην πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα (Zhao et al., 2021).

Τέλος κατά την περίοδο της πανδημίας του COVID-19, ο ελαττωμένος εμπλουτισμός και ποικιλομορφία του μικροβιώματος του εντέρου συνδέθηκε με απορρύθμιση του ανοσιακού συστήματος, παρατεταμένη διάρροια, καθυστερημένη κάθαρση από τον ιό και αυξημένη θνητότητα διεγείροντας λοιμώξεις του πνεύμονα. Έτσι στοχευμένη θεραπεία με προβιοτικά μπορεί να είναι χρήσιμη στην επανεδραίωση των μικροβιακών κοινοτήτων του βλεννογόνου των ΓΕΣ και αναπνευστικών οδών και θα μπορούσε να θεωρηθεί ως επικουρική θεραπεία σε COVID-19 ασθενείς (Saleh et al., 2020; de Oliveira et al., 2021).

Άξονας εντέρου-εγκεφάλου

Όπως έχει τονισθεί και προηγουμένως οι συμβιωτικοί μικροοργανισμοί του εντέρου συμμετέχουν στη ρύθμιση πολλών ομοιοστατικών μηχανισμών μέσα στο σώμα. Η μεταβολή μιας τέτοιας εντερικής μικροβιακής κοινότητας έχει συνδεθεί με πολλές μεταβολικές, ανοσιακές και νευρολογικές διαταραχές (Chen et al., 2021). Η σχέση ανάμεσα στην εντερική μικροβιακή ποικιλομορφία και στην εγκεφαλική λειτουργία έχει πρόσφατα κερδίσει την προσοχή της επιστημονικής και ιατρικής κοινότητας.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει την παρουσία δύο τρόπων αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στον εγκέφαλο ενέχοντας πολλαπλά νευρολογικά και ενδοκρινικά σηματοδοτικά συστήματα. Η ανακάλυψη τέτοιου αμφίδρομου άξονα αναφέρεται με το όνομα «άξονας μικροβιώματος εντέρου-εγκεφάλου» (Gebrayel et al., 2022).

Συγκεντρωτικά πειραματικά και κλινικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ένα ρόλο κλειδί της δυσβίωσης του εντέρου και διαταραχές μέσα στον άξονα μικροβιώματος εντέρου-εγκεφάλου στις νευροεκφυλιστικές διαδικασίες, όπως αγχωτικές διαταραχές, διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, σχιζοφρένεια, πολλαπλή σκλήρυνση και νόσος Alzheimer, νόσος Πάρκινσον (Kowalski et al., 2019; Mulak et al., 2015; Schepici et al., 2019; Sudo et al., 2019; Morais et al., 2020; Szeligowski et al., 2020; Pasinetti et al., 2020; Keshavarzian et al., 2020; Maiuolo et al., 2021; Sabit et al., 2021).

Έχει δειχθεί ότι η πρόκληση χρόνιου στρες σε ποντικούς μετέβαλλε την ποικιλομορφία του μικροβιώματος του εντέρου με ένα μειωμένο ποσοστό από ωφέλιμα βακτήρια όπως *Lactobacillus*, *Eubacterium rectale*, *Lachnospira*, με μια αύξηση στον αριθμό των παθογόνων βακτηρίων όπως *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* και άλλα (Tian et al., 2019).

Εξάλλου γίνεται διαρκώς όλο και περισσότερο αποδεκτό ότι το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει τη λειτουργία του ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα) και τη φλεγμονή διαμέσου

διαφορετικών βιολογικών οδών. Ανάμεσα στα τελευταία, τα έμφυτα ανοσιακά φλεγμονώδη σηματοδοτικά συμπλέγματα υπερενεργοποιούνται όταν το μικροβίωμα του εντέρου μεταβάλλεται με την παρουσία συγκεκριμένων λοιμωδών παραγόντων ή παθογόνων εντερικών βακτηρίων. Αυτή η υπερενεργοποίηση των φλεγμονών στον εγκέφαλο έχει πρόσφατα συνδεθεί με την ανάπτυξη και την εξέλιξη πολλών νευροφλεγμονωδών καταστάσεων όπως πολλαπλή σκλήρυνση, νόσοι Πάρκινσον και Alzheimer (Rutsch et al., 2020).

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον στην υπόθεση prion των νευροεκφυλιστικών διαταραχών σύμφωνα με τις οποίες η νευροεκφυλιστική αλληλουχία μπορεί να εκκινήσει από το έντερο με επακόλουθη εξάπλωση των πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων Αβ και α synuclein αθροίσεων από το έντερο στον εγκέφαλο με ένα τρόπο σαν prion (Mulak et al., 2015; Kowalski et al., 2019). Η εναπόθεση Αβ (αμυλοειδούς βήτα) χαρακτηρίζει την AD (Alzheimer's Disease) ενώ, η PD χαρακτηρίζεται από α συνουκλεοπάθεια.

Άξονας εντέρου-δέρματος

Το δέρμα, το μεγαλύτερο όργανο του σώματός μας, είναι ο εξωτερικός φραγμός του οργανισμού. Μας προστατεύει από εξωτερικά βλαβερά και επικίνδυνα σήματα. Περιέχει ένα πολύ «σοφό» ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο εμπλέκει μια αρμάδα από ανοσοποιητικά κύτταρα όπως κερατινοκύτταρα, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, προσαρμοστικά ιστικά κύτταρα μνήμης και μοριακούς ρυθμιστές. Το δέρμα επίσης περιέχει μικροβιακές κοινότητες γνωστές σαν μικροβίωμα του δέρματος, το οποίο συνιστά ένα φραγμό απόκρισης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτοί οι μικροοργανισμοί ζουν σε απόλυτη αρμονία με τους ανοσιακούς παίκτες και εμπλέκονται στην ενδυνάμωση του επιθηλιακού φραγμού. Υπό συνθήκες ομοιόστασης, μια εδραιωμένη συμμαχία ανοσίας και μικροβιώματος εξασφαλίζει το φυσικό και προσαρμοστικό κλάδο του ανοσοποιητικού συστήματος. Κάτω από ποικίλους τύπους στρες, η συμβιωτική σχέση αλλάζει σε δυσβίωση και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα στην παθολογία του δέρματος και των μακρινών οργάνων (Byrd et al., 2018).

Απροσδόκητα ένας αυξανόμενος αριθμός αποδείξεων αποκάλυψε ότι οι παθολογίες του δέρματος δεν οφείλονται μόνο στη δυσβίωση του μικροβιώματος του δέρματος, αλλά επίσης συνοδεύονται από μεταβολές μέσα στο μικροβίωμα του εντέρου. Στην πραγματικότητα τόσο η εντερική οδός όσο και το δέρμα εμφανίζουν πυκνή αγγείωση και είναι εξαιρετικά αποικισμένα από μια ευρεία ποικιλία μικροοργανισμών, οι οποίοι παίζουν πολλούς ρόλους στη ρύθμιση της ομοιόστασης. Διαφορετικές μελέτες παρουσίασαν μια αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στο δέρμα και στο μικροβίωμα του εντέρου, η οποία αναφέρεται ως άξονας μικροβιώματος εντέρου-δέρματος (Salem et al., 2018; Ellis et al., 2019; Pessemier et al., 2021). Αυτή η στενή σύνδεση αν αλλάξει, αποδείχτηκε ότι είναι συνδεδεμένη με πολλές ασθένειες του δέρματος όπως ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα και άλλες διαταραχές συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του δέρματος (Reddel et al., 2019; Vergara et al., 2019; Hsu et al., 2020).

Ο επονομαζόμενος άξονας εντέρου-δέρματος έχει θεωρηθεί σαν ένας παράγοντας κλειδί στην αιτιολογία της ψωρίασης, η οποία είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος με μια πολύπλοκη πολυπαραγοντική παθογένεση. Το ψωριασικό δέρμα και το μικροβίωμα του εντέρου χαρακτηρίζονται από μια ελαττωμένη συνολική ποικιλότητα με υψηλή επικράτηση του σταφυλόκοκκου και στρεπτόκοκκου στο δέρμα, όπως επίσης Bacteroidetes και Firmicutes στο έντερο (Sikora et al., 2020). Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έδειξε ότι η υγεία του εντέρου και ο τρόπος ζωής του κάθε ανθρώπου (όπως κάπνισμα, αλκοόλ, αύξηση βάρους σώματος) παίζουν ένα κεντρικό ρόλο στην έναρξη και στην όξυνση των ψωριασικών αλλοιώσεων (Herbert et al., 2018; Kim et al., 2020). Τα δεδομένα αυτά έχουν ανοίξει την οδό στόχευσης του δυσβιωτικού μικροβιώματος του εντέρου σε ψωριασικούς ασθενείς με τη χρήση προβιοτικών. Επιπλέον, η δυσβίωση εντέρου-δέρματος στην ψωρίαση οδηγεί στην καταστροφή του εντερικού φραγμού, η οποία αν ενταθεί από τοπική φλεγμονή, θα αυξήσει τη μετατόπιση των αντιγόνων, των βακτηρίων και των μεταβολιτών τους μέσα στην κυκλοφορία. Στην πραγματικότητα οι ψωριασικοί ασθενείς παρουσιάζουν πολύ υψηλή συγκέντρωση της TMAO και άλλων μεταβολιτών που προέρχονται από το εντερικό μικροβίωμα. Αυτή η κατάσταση θα θέσει τους ασθενείς με ψωρίαση σε μεγάλο ρίσκο για CVD. Η εντερική φλεγμονή σε τέτοιους ασθενείς συνδυάζεται με αυξημένη επικράτηση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Sanchez et al., 2018).

Μια άλλη κατάσταση δερματικής φλεγμονής, η οποία επηρεάζεται από τη δυσβίωση του άξονα εντέρου-δέρματος είναι η κοινή ακμή. Η ακμή χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό φλεγμονών του δέρματος που προσβάλλουν περίπου το 90% των εφήβων. Αν και η ακριβής αιτία της ακμής δεν είναι πλήρως κατανοητή, μεταβολή στο μικροβίωμα του δέρματος, όπως επίσης και απορρύθμιση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή, παίζουν ρόλο στην πρόοδο αυτής της ασθένειας. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι όχι μόνο το μικροβίωμα του δέρματος αλλά επίσης και η μεταβολή στις μικροβιακές κοινότητες του εντέρου εμπλέκονται στην έξαρση της ακμής. Για παράδειγμα, ο λόγος πίσω από τη στρεσογόνο ακμή εξηγείται από την επίδραση του στρες στο ΓΕΣ. Το στρες αυξάνει την εντερική διαπερατότητα, η οποία οδηγεί στη φλεγμονή του δέρματος. Επομένως ο άξονας μικροβιώματος εντέρου-δέρματος-εγκεφάλου συνδέει τα μικρόβια του εντέρου, τα προβιοτικά, τη διατροφή, τη συναισθηματική και ορμονική ανισορροπία και συνεισφέρει στη σοβαρότητα της ακμής (Lee et al., 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

Σχέση μικροβιώματος του εντέρου με ασθένειες

Μια πολύπλοκη συμβίωση λαμβάνει χώρα ανάμεσα στο ανθρώπινο σώμα και το μικροβίωμά του, η διαταραχή του οποίου μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις και στα δύο. Η δυσβίωση που προκύπτει (μεταβολή της μικροβιακής σύστασης) μπορεί να είναι δυσμενής και να συνδέεται με την ανάπτυξη ποικίλων ασθενειών.

Σύγκριση της ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιακού πληθυσμού ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα οδήγησε στην αναγνώριση της σύνδεσής τους με διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις. Πολλές μελέτες περιγράφουν συνδέσεις ανάμεσα στην παρουσία/απουσία του εύρους των μικροβιακών ειδών και της ασθένειας και επιπλέον αυτό βοηθάει να χτιστεί μια υπόθεση που να συνδέει τη δυσβίωση και την αιτιολογία ποικίλων παθολογικών καταστάσεων (Gomaa, 2020).

Γαστρεντερικές και ηπατικές παθήσεις

Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS -Irritable Bowel Syndrome)

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου είναι μια λειτουργική ασθένεια, η οποία περιγράφεται από μερικά συμπτώματα όπως κοιλιακός πόνος, μετεωρισμό και τροποποιημένες εντερικές συνήθειες. Αυξημένη ζύμωση και παραγωγή αερίων μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση των συμπτωμάτων του συνδρόμου. Έχει αναφερθεί ότι συγκεντρώσεις των SCFAs (Short-Chain Fatty Acids) είναι αυξημένες στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και σχετίζονται με ενίσχυση της απελευθέρωσης της σεροτονίνης από το εντερικό βλεννογόνο, ως αποτέλεσμα της αύξησης εντερικής μεταφοράς (Kadooka et al., 2020) . Αν και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου δεν είναι μια κρίσιμη ασθένεια, περίπου 10-15% των ανθρώπων υποφέρουν από αυτή την ασθένεια, η οποία μειώνει την ποιότητα ζωής των προσβεβλημένων ατόμων.

Ποιοτικές και ποσοτικές μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα ανιχνεύονται σε ασθενείς με IBS (Irritable Bowel Syndrome). Επιπλέον η μικροβιακή δυσβίωση στο έντερο θεωρείται ότι περιλαμβάνεται στην παθογένεση του IBS, διαμέσου ισχυρής σύνδεσης παθογόνων μικροβίων στο εντερικό τοίχωμα (Ghoshal et al. 2012). Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει μια αύξηση στις Firmicutes ιδιαίτερα Clostridium, Ruminococcus albus, Bacteroides fragilis, B vulgates, και R callidus σε ασθενείς με IBS σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους (Jeffery et al. 2012).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD – Inflammatory Bowel Disease)

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου θεωρείται ως μια ετερογενής ομάδα χρόνιων, ανοσιακά σχετιζόμενων, φλεγμονωδών νόσων, οι οποίες επιδρούν στο πεπτικό σύστημα. Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου είναι μια ασθένεια, η οποία αναδύεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες(στρες, χρήση αντιβιοτικών, υγιεινή, δίαιτα, κάπνισμα), με το γονιδίωμα του ξενιστή να έχει ένα δυναμικό κρίσιμο ρόλο στη σύσταση των μικροοργανισμών του εντέρου. Υπάρχουν δύο τύποι IBD: Ελκώδης κολίτιδα(UC) και νόσος του Crohn (CD) (Schirmer et al., 2018).

Η νόσος του Crohn μπορεί να προσβάλλει ολόκληρο τον εντερικό σωλήνα και χαρακτηρίζεται από ασυνεχή εμπλοκή διαφορετικών τμημάτων του εντέρου, ενώ η ελκώδης κολίτιδα περιορίζεται στο κόλον και στο ορθό και χαρακτηρίζεται από μια συνεχή φλεγμονή του παχέος εντέρου. Πολλές έρευνες έχουν επιβεβαιώσει ότι υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα σε δίαιτες και μικροοργανισμούς σε ανθρώπους ευαίσθητους στην IBD (Dolan et al., 2017). Μια διατροφή πλούσια σε λαχανικά και φρούτα προκαλεί περισσότερα SCFAs (Short-Chain Fatty Acids) και μειώνει τον κίνδυνο της ανάπτυξης CD (Lane et al., 2017).

Ασθενείς με IBD πιστεύεται ότι έχουν μια τροποποιημένη βλεννογόνο στιβάδα στον πεπτικό σωλήνα και ως εκ τούτου επιτρέπεται στην μικροχλωρίδα του αυλού να διαπερνά τα ενδοεπιθηλιακά κύτταρα και να προκαλεί φλεγμονώδεις διαδικασίες.

Η IBD είναι βασικά συνδεδεμένη με την εντερική δυσβίωση, με μια ελάττωση σε μερικά είδη όπως Bacteroidetes και Firmicutes (Lane et al. 2017). Έχει επίσης δείχθει ότι υπάρχει μια ενίσχυση στα Proteobacteria, Neisseriaceae, Pasteurellaceae, Veillonella parvula και E.coli σε ασθενείς με CD. Επιπρόσθετα, έχει δείχθει ότι μύκητες έχουν αυξηθεί σε ασθενείς με CD όπως Candida albicans, Saccharomyces cerevisiae και Calvispora lusitaniae (Lane et al., 2017).

Ασθένειες του ήπατος

Λιπώδεις νόσοι του ήπατος συνδέονται με την παχυσαρκία, το αλκοόλ και το μεταβολικό σύνδρομο. Ο τρόπος ζωής και η διατροφή μαζί με τα μικροβίωμα του εντέρου εμπλέκονται στην εμφάνιση αυτής της ασθένειας. Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD -Nonalcoholic fatty liver disease) χαρακτηρίζεται από συκέντρωση λιπών, βασικά τριγλυκερίδια, στα ηπατοκύτταρα. Μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η παθογένεση της NAFLD δεν είναι ξεκάθαρη. Ωστόσο τροποποιήσεις στο μικροβίωμα του εντέρου πιστεύεται ότι είναι ένας παράγοντας που συνεισφέρει στην ανάπτυξή της. Μερικές έρευνες αναφέρουν χαμηλά επίπεδα σε Firmicutes και Bacteroides αλλά σημαντικά επίπεδα E.coli (Gomaa, 2020).

Ποικίλοι μηχανισμοί μπορούν να συμμετέχουν στην παθογένεια της NAFLD. Ένα υψηλότερο ποσοστό των SCFAs (Short-Chain Fatty Acids) και μια μείωση στο λόγο Bacteroidetes/ Firmicutes υποκινεί την αποθήκευση περισσότερης ενέργειας, η οποία διεγείρει τη γλυκονεογένεση και τη λιπογένεση στο ήπαρ. Επιπρόσθετα η δυσβίωση ελαττώνει τη δημιουργία βουτυρικού οδηγώντας στην ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και ως επακόλουθο τη συκέντρωση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ (Leung et al., 2016).

Η αιθανόλη μπορεί να συμμετέχει στη βλάβη του ήπατος αυξάνοντας την εντερική διαπερατότητα και τα επίπεδα εισόδου των λιποπολυσακχαριτών. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η κατάλυση του μεταβολισμού της χολίνης από το μικροβίωμα του εντέρου σε τοξικές μεθυλαμίνες. Η ηπατική πρόσληψη αυτών των βλαβερών μεταβολιτών έχει ως αποτέλεσμα την

ενίσχυση της φλεγμονής (Pevsner-Fischer et al. 2016). Αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ οδηγεί σε υπερανάπτυξη των Gram αρνητικών βακτηρίων, τα οποία προκαλούν αυξημένη εντερική διαπερατότητα οδηγώντας με τη σειρά τους σε αυξημένη διαθεσιμότητα βακτηριακών μεταβολιτών στο ήπαρ και προφλεγμονωδών μορίων όπως LPS (Lipopolysaccharides) και βακτηριακές τοξίνες (Betrapally et al., 2016).

Μεταβολικές ασθένειες

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία ορίζεται σαν δείκτης μάζας σώματος (BMI) μεγαλύτερος από 30Kgr/m² και προέρχεται από τη συγκέντρωση λιπώδους ιστού. Η παχυσαρκία είναι μια ευρέως επικρατούσα ασθένεια(περίπου 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι είναι υπέρβαροι), η οποία δίνει γένεση σε άλλες μεταβολικές ανωμαλίες, οι οποίες συλλογικά θεωρούνται ως μεταβολικό σύνδρομο. Οι δείκτες αυτών των μεταβολικών ανωμαλιών είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο διαβήτης, οστεοαρθρίτιδα, υπερχοληστερόλαια, στεάτωση του ήπατος και ο καρκίνος (Gomaa, 2020).

Πολλοί παράγοντες προκαλούν παχυσαρκία όπως γενετικοί, συμπεριφορικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Επιπρόσθετα το μικροβίωμα του εντέρου παίζει ζωτικό ρόλο στην εδραίωση και στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Το μικροβίωμα των παχύσαρκων έχει αυξημένη ικανότητα ζύμωσης και πρόσληψης ενέργειας από την τροφή. Ένα υψηλό ποσοστό σε Firmicutes προς Bacteroides/Prevotella σε παχύσαρκους ανθρώπους ενισχύει τα μικροβιακά γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη διάσπαση των πολυσακχαριτών και αυξάνει τα επίπεδα των SCFAs. Αυτό είναι αποτέλεσμα αυξημένης έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα υπεύθυνα για το μεταβολισμό των υδατανθράκων και την παραγωγή SCFAs (Andoh et al., 2016). Οι παχύσαρκοι άνθρωποι χαρακτηρίζονται από αφθονία των Porphyromonas, Campylobacter, Bacteroides, Staphylococcus, Parabacteroides, Dialister και Ruminococcus σε σχέση με αδύνατους ανθρώπους. Εξάλλου χαμηλό ποσοστό Lactobacillus, Bifidobacterium, Faecalibacterium, Akkermansia, Methanobrevibacter και Coprococcus έχει αναφερθεί (Le Chatelier et al., 2013).

Διαβήτης

Ο ΣΔ τύπου 1 οφείλεται στην έλλειψη των παγκρεατικών β κυττάρων, τα οποία παράγουν ινσουλίνη, εξαιτίας της καταστροφής του ανοσοποιητικού συστήματος. Τυπικά ο ΣΔ τύπου 1 εμφανίζεται νωρίς στη ζωή, πριν ολοκληρωθεί η οργάνωση των μικροβίων του εντέρου, υποδηλώνοντας ότι αυτά κατέχουν ζωτικό ρόλο στην οργάνωση του ανοσοποιητικού

συστήματος. Έχει δείχτει ότι η αλληλεπίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος με το μικροβίωμα του εντέρου τροποποιεί την προδιάθεση προς την ανάπτυξη του ΣΔ τύπου 1. Το μικροβίωμα του εντέρου σε ανθρώπους με τύπου 1 ΣΔ περιγράφεται από υψηλά επίπεδα Bacteroidetes, ένα πλήθος από βακτήρια τα οποία παράγουν γαλακτικό και βουτυρικό και ελαττωμένη βακτηριακή και λειτουργική ποικιλία (Knip, 2016).

Ο ΣΔ τύπου 2 είναι μια χρόνια μεταβολική διαταραχή, όπου το σώμα είτε δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, είτε δεν μπορεί να μεταβολίσει γλυκόζη παρά την παραγωγή ινσουλίνης. Χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα υποδοχέων ινσουλίνης και/ή αντίσταση στην ινσουλίνη. Δύο παράγοντες, ο γονότυπος του ξενιστή και ο τρόπος ζωής μπορούν να επηρεάσουν τη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου και σαν επακόλουθο τον κίνδυνο για ΣΔ τύπου 2 (Muscogiuri et al. 2016). Το μικροβίωμα του εντέρου ανθρώπων με διαβήτη έδειξε μία υψηλότερη αναπαραγωγή κάποιων συνομοταξιών, όπως Proteobacteria, Bacteroidetes και Firmicutes σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους (Qin et al., 2012).

Μπορεί να υποτεθεί ότι οι πολυσακχαρίτες από τις εξωτερικές μεμβράνες των Gram αρνητικών βακτηρίων μπορούν να ενισχύσουν τη μεταβολική ενδοτοξιναιμία προάγοντας την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μια διατροφή πλούσια σε λίπη μπορεί να τροποποιήσει τη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου και να αυξήσει τα κυκλοφορούντα επίπεδα των LPS (Lipopolysaccharides) (Harte et al., 2012).

Επιπρόσθετα, το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει το μεταβολισμό των πολυσακχαριτών και της ενέργειας διαμέσου της παραγωγής των SCFAs. Το βουτυρικό αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη παρεμποδίζοντας τη μετατόπιση των ενδοτοξικών ενώσεων του μικροβιώματος του εντέρου, οι οποίες εμφανίζονται να «οδηγούν» την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ οι SCFAs δρουν βασικά σαν υποστρώματα για τη λιπογένεση στο ήπαρ και τη γλυκονεογένεση (Zhao et al., 2018).

Καρδιαγγειακές ασθένειες

Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι οδηγούν απευθείας στην προαγωγή των καρδιαγγειακών ασθενειών, είναι βασικά η παχυσαρκία και ο ΣΔ τύπου 2. Επιπλέον, η μικροβιακή πέψη της χολίνης και της καρνιτίνης, οι οποίες αντιπροσωπεύουν το βασικό μέρος της δυτικής διαίτας έχει εμφανιστεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών ασθενειών (Estruch et al., 2018). Ο μεταβολισμός αυτών των ουσιών παράγει τριμεθυλαμίνη (TMA), η οποία οξειδώνεται στο ήπαρ σε trimethylamine N oxide (TMAO), η οποία είναι συνδεδεμένη με την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης. Η TMAO επίσης επιδρά στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων στο ήπαρ σε διαφορετικά επίπεδα συμπεριλαμβανομένης της καταστολής των συνθετικών ενζύμων των χολικών αλάτων και των μεταφορέων χοληστερόλης (Griffin et al., 2015).

Το μικροβίωμα του εντέρου ασθενών με αθηροσκλήρυνση έχει χαρακτηριστεί από μια μειωμένη αφθονία των *Eubacterium* και *Roseburia*, τα οποία παράγουν βουτυρικό. Ωστόσο το μικροβίωμα από ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους είναι εμπλουτισμένο με γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης και στερούνται γονίδια για τη σύνθεση της phytoene dehydrogenase, γεγονός το οποίο συνεισφέρει σε ένα προφλεγμονώδες στάδιο (Karlsson et al., 2013).

Ασθένειες συνδεδεμένες με το ανοσοποιητικό σύστημα

Οι πιο κοινές αλλεργικές ασθένειες είναι η αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα, το ατοπικό έκζεμα και το άσθμα. Όχι μόνο γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αναφέρονται να επιδρούν στην ανάπτυξη των αλλεργικών ασθενειών, αλλά επίσης η δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου (Vuitton et al., 2017).

Bacteroidetes και άλλα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό, τα οποία βοηθούν στην εδραίωση του ανοσοποιητικού, έδειξαν μια σημαντική μείωση στην πυκνότητά τους στην πρώιμη βρεφική ηλικία. Στην έναρξη των αλλεργικών συμπτωμάτων στην παιδική ηλικία, το μικροβίωμα του εντέρου είχε χαμηλότερη βακτηριακή επικράτηση συνολικά, ειδικά για τα είδη *Staphylococcus aureus*, *Faecalibacterium prausnitzii* και *Clostridium*, αλλά υψηλότερη επικράτηση των *Bifidobacterium adolescentis* (O'Connor et al., 2018). Στο άσθμα, ανεπαρκής ρύθμιση του ανοσοποιητικού και/ή διαταραγμένο επιθήλιο των αεραγωγών οδηγούν σε αλλεργική ασθένεια των αεραγωγών. Η επιθηλιακή βλέννη και αντιμικροβιακά πεπτίδια, τα οποία παράγονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού, παίζουν σημαντικό ρόλο ως απάντηση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Fрати et al., 2019).

Μία μελέτη των Schuijs et al., 2015 επιβεβαίωσε την προστατευτική επίδραση ενός παράγοντα, του A20, ο οποίος εκφράζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα. Οι ασθματικοί ασθενείς παρουσίασαν ελαττωμένα επίπεδα του A20 σε επιθηλιακά κύτταρα, γεγονός το οποίο αύξησε την ευαισθησία των ασθενών στο αλλεργικό άσθμα εξαιτίας της ανεπάρκειας επαγωγής LPS. Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιώσει ότι το μικροβίωμα του εντέρου συνεισφέρει στον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος στην παιδική ηλικία και με αυτόν τον τρόπο στην αποσαφήνιση της έννοιας « άξονας εντέρου-πνεύμονα» (Stokholm et al., 2018).

Ογκολογικές ασθένειες

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο καρκίνος είναι μία από τις βασικές αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας σε όλο τον κόσμο (Gomaa, 2020). Συγκεκριμένα βακτήρια όπως *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis* και *Helicobacter hepaticus* ενισχύουν την καρκινογένεση παράγοντας ενώσεις, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρή βλάβη στο DNA (Lv et al., 2017). Άλλα βακτήρια όπως το *Fusobacterium nucleatum* μπορούν έμμεσα να ενισχύσουν την

καρκινογένεση διαμέσου της διατήρησης ενός επίμονα προφλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος.

Η πρόσληψη φαγητού με υψηλό ποσοστό ζωικής πρωτεΐνης και λιπών και χαμηλές ίνες σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του κόλου. Εξάλλου, δίαιτα πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, ψάρι και δημητριακά σχετίζεται με ελαττωμένο κίνδυνο. Άνθρωποι με προδιάθεση καρκίνου στο ορθό και στο κόλον, έχουν περισσότερα είδη, τα οποία δημιουργούν δευτερογενή χολικά οξέα, και λιγότερα τα οποία παράγουν βουτυρικό. Έχει τονιστεί σε πολλές μελέτες ότι η χρόνια φλεγμονή, είναι σπουδαίος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του ορθού και του κόλου (Hold, 2016). Στην πραγματικότητα μικροβιακά προϊόντα μπορούν να εισέρχονται στο φραγμό, να χρησιμοποιούν την ανοσιακή αντίδραση του ξενιστή και ως αποτέλεσμα ενισχύουν την ανάπτυξη των όγκων (Grivnennikov et al., 2012).

Ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου στην παθογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει μελετηθεί σε ποικίλες εργασίες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχει ένας απλός τύπος που να έχει αναγνωριστεί σαν η βασική αιτία. Μελέτη επιβεβαίωσε με 16S rDNA αλληλούχιση μια σύνδεση των μελών *Fusobacterium* με CRC (McCoy et al., 2013). Αυτό μπορεί να υποδεικνύει ότι το *Fusobacterium* spp, συνεισφέρει στην καρκινογένεση διαμέσου ενός φλεγμονώδους μηχανισμού. Ωστόσο μια μελέτη των Lv et al. (Lv et al., 2017) έδειξε ότι άνθρωποι που υποφέρουν από CRC, έχουν υψηλότερα ποσοστά των *Klebsiella*, *E.coli*, *Streptococcus* και *Enterococcus* και χαμηλότερα ποσοστά της *Rothia* (Lv et al., 2017).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η εξέλιξη του καρκίνου, δεν εξαρτάται από τα επικρατούντα είδη, αλλά μάλλον από μεταβολικά μονοπάτια, που σχετίζονται με μικροβίωμα. Επιπρόσθετες αποδείξεις έχουν υπογραμμίσει τη σημασία του εντερικού μικροβιώματος σε μια ισορροπημένη αντίδραση σε διαφορετικούς τύπους ανοσοθεραπείας (Zitvogel et al., 2018). Ογκολογικοί ασθενείς, οι οποίοι αντέδρασαν στη θεραπεία με PDL-1, έχει δείχτεί να συγκεντρώνουν περισσότερη ποικιλία στο εντερικό μικροβίωμα σε σύγκριση με μη αντιδρώντες (Routy et al., 2018). Αυτές οι παρατηρήσεις προτείνουν ότι το μικροβίωμα του εντέρου, μπορεί να δίνει την ευκαιρία για επιλογή ασθενών, οι οποίοι ανταποκρίνονται στη θεραπεία και μπορεί να συμμετέχει στη βελτίωση υπαρχόντων θεραπειών και στο σχεδιασμό νέων θεραπευτικών στρατηγικών (Gomaa, 2020).

Νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές

Ο άξονας μικροβίωμα εντέρου-εγκεφάλου είναι θεμελιώδης για ανθρώπους και ζώα. Δυσλειτουργία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, έχει εμπλακεί σε πολλές νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Αυτές οι ασθένειες περιλαμβάνουν διαταραχές σχετιζόμενες με στρες όπως ανησυχία και κατάθλιψη, νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως αυτισμός και νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως νόσος Alzheimer (Gomaa, 2020).

Ανησυχία

Ανησυχία είναι μια συναισθηματική κατάσταση, η οποία αναπτύσσεται διαμέσου νευρολογικών, ενδοκρινικών και ανοσολογικών μηχανισμών. Έκθεση είτε σε βιολογικά, είτε περιβαλλοντικά στρεσογόνα ερεθίσματα μπορεί να ενισχύσει τις αντιδράσεις ανησυχίας. Ο ρόλος των σημάτων του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, όπως νευρομεταβιαστές και ανοσολογικοί παράγοντες έχει τονιστεί (Clarke et al., 2013).

Η δυσβίωση η οποία προκαλείται από παθογόνα βακτήρια στο έντερο, μπορεί να προκαλέσει και να οξύνει την ανησυχία διαμέσου ανοσολογικών και μεταβολικών βιολογικών οδών. Μόλυνση από *Campylobacter jejuni* αύξησε την ανησυχία στη συμπεριφορά ενεργοποιώντας cFos πρωτεΐνες, δείκτες νευρικής ενεργοποίησης, χωρίς αύξηση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών (Gaykema et al., 2004). Αντιθέτως, τα προβιοτικά μπορούν να βελτιώνουν την ανησυχία. Μερικά είδη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* έχουν ανακουφιστική επίδραση. Η προβιοτική θεραπεία ομαλοποίησε τη συμπεριφορά σε μοντέλα ζώων με ανησυχία, μέσω διόρθωσης ανοσολογικών παραγόντων και ρύθμισης των GABA υποδοχέων (Ohland et al., 2013).

Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι μια διαταραχή της διάθεσης, συνδεδεμένη με απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και ανεπάρκεια του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης. Πολλές παρατηρήσεις σε μελέτες δείχνουν μια αμφίδρομη αλληλεπίδραση ανάμεσα στην κατάθλιψη και το μικροβίωμα του εντέρου (Schwarcz et al., 2012). Η κατάθλιψη συνδέεται με την τροποποίηση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, η οποία προκαλεί φλεγμονή. Όταν η εντερική διαπερατότητα αλλάζει και η ακεραιότητα του φραγμού διακόπτεται, συγκεκριμένα Gram αρνητικά βακτήρια όπως τα εντεροβακτήρια μετατοπίζονται κατά μήκος του άξονα και η φλεγμονώδης διαδικασία ενεργοποιείται (Kelly et al., 2015 a,b). Η μελέτη των Kelly et al. 2016, επιβεβαίωσε το εύρημα ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να παίζει έναν αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη της κατάθλιψης. Μεταμόσχευση μικροβιώματος (κοπράνων) από καταθλιπτικούς ασθενείς σε ζώα (αρουραίους) που στερούνταν εντερικό μικροβίωμα οδήγησε σε αλλαγή του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης με επακόλουθο ανηδονία και ανησυχία.

Διαταραχή του φάσματος του αυτισμού

Η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (ASD) (Autism spectrum disorder) είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από μεταβολές στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, που σχετίζονται με την επικοινωνία όπως επίσης και διαταραχή της

συμπεριφοράς. Έχει βρεθεί ότι η ASD έχει συνδεθεί με ένα δυσλειτουργικό έντερο με καταστροφή στη λειτουργία του εντερικού φραγμού (Rosenfeld, 2015).

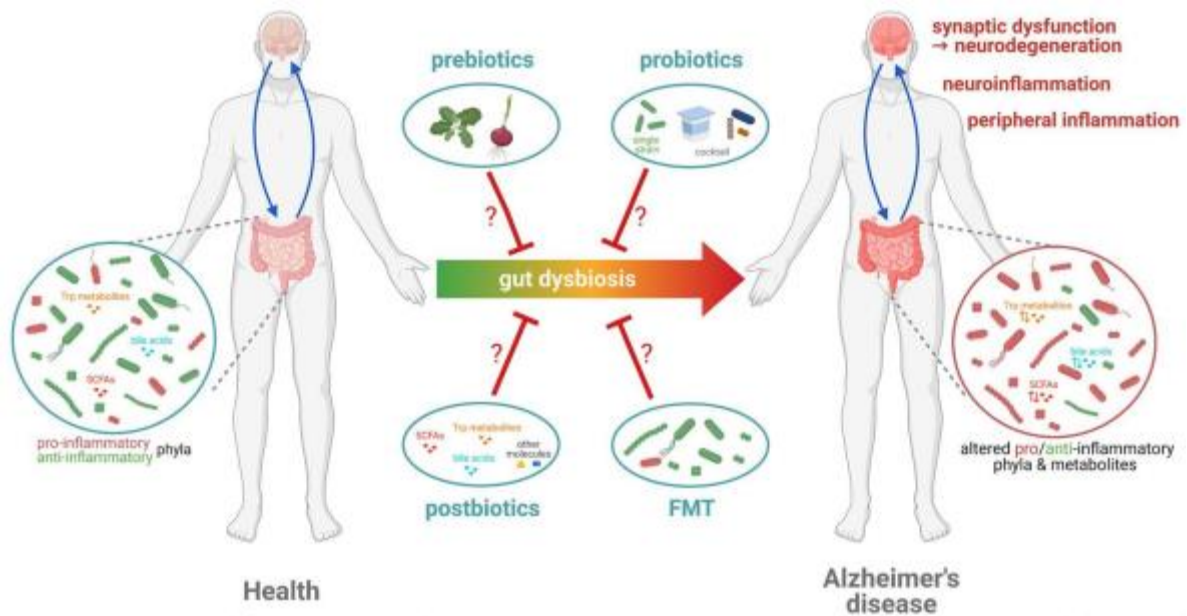
Η μελέτη της ASD με μικροβίωμα του εντέρου άρχισε με την υπόθεση ότι οι νευροτοξικές επιδράσεις του *Clostridium* εμπλέκονταν στην έναρξη της ASD. Η ανάλυση του μικροβιώματος σε ASD ασθενείς, έδειξε ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν μια υψηλότερη αφθονία σε Proteobacteria και Bacteroidetes και χαμηλότερη αφθονία σε Firmicutes και Bifidobacteria όταν συγκρίνονται με υγιείς ανθρώπους (Mezzelani et al., 2015).

Η μελέτη των Strati et al. (Strati et al., 2017) επιβεβαίωσε ότι το μικροβίωμα του εντέρου, ανθρώπων που υπέφεραν από ASD παρουσιάζει μια σημαντική αύξηση στην αναλογία Firmicutes προς Bacteroidetes. Σε επίπεδο γένους υπήρχε μια μειωμένη σχετική αφθονία σε *Alistipes*, *Bilophila*, *Dialister*, *Parabacteroides* και *Veillonella* στην ομάδα ASD, ενώ τα επίπεδα *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea* και *Lactobacillus* ήταν σημαντικά αυξημένα.

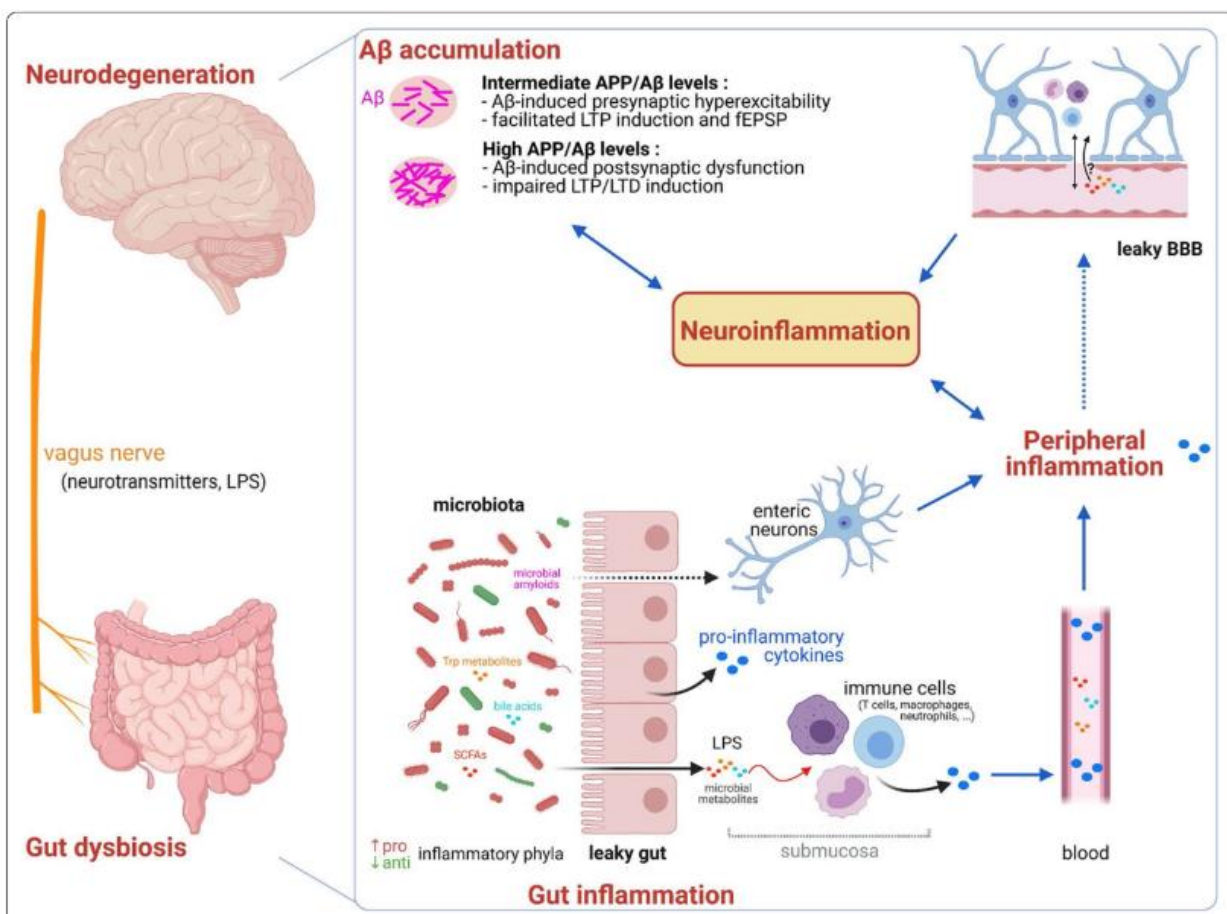
Νόσος Alzheimer (Alzheimer's Disease)

Η νόσος Alzheimer (AD - Alzheimer's Disease) είναι μια εξελισσόμενη, εκφυλιστική νόσος που επηρεάζει και απορρυθμίζει το ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα) και είναι η βασική πηγή της άνοιας στον κόσμο. Τα συμπτώματα της AD οφείλονται στην προοδευτική απώλεια της χολινεργικής λειτουργίας εξαιτίας του θανάτου των νευρονικών κυττάρων βασικά στον ιππόκαμπο και στον εγκεφαλικό φλοιό και διάφορες άλλες περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες ρυθμίζουν τη διαδικασία της νόησης και τη μνήμη (Wu et al., 2017).

Ποικίλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη σημαντικότητα του μικροβιώματος του εντέρου στην παθογένεια της νόσου του Alzheimer. Το αμφίδρομο σύστημα επικοινωνίας και το μικροβίωμα του άξονα εντέρου-εγκεφάλου συμπεριλαμβάνονται στην εμφάνιση αυτής της ασθένειας. Η δυσβίωση αυξάνει τη διαπερατότητα του εντέρου και του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Jiang et al., 2017). Το μικροβίωμα του εντέρου επίσης παράγει μεγάλη ποσότητα LPS (Lipopolysaccharides), αμυλοειδών και φλεγμονωδών κυτοκίνων συνδεδεμένων με τη νόσο Alzheimer (Εικόνα 7). Το εντερικό μικροβίωμα ποντικών με AD (Alzheimer's Disease) εμφάνισε υψηλότερη επικράτηση των Bacteroidetes και Firmicutes, αλλά χαμηλότερα επίπεδα των *Akkermansia* και *Allobaculum* σε σύγκριση με υγιείς ποντικούς (Pistollato et al., 2016).



Εικόνα 7: Θεραπευτικό δυναμικό θεωρούμενων επεμβάσεων βασισμένων σε μικροβίωμα. Η νόσος Alzheimer συσχετίζεται με την απορρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου, που χαρακτηρίζεται από αυξημένες προ-φλεγμονώδεις συνομοταξίες (κόκκινοι μικροοργανισμοί) και μειωμένες αντιφλεγμονώδεις συνομοταξίες (πράσινοι μικροοργανισμοί) καθώς και μεταβαλλόμενες ποσότητες μικροβιακών μεταβολιτών (Bairamian et al., 2022).



Εικόνα 8: Υποθετική σχέση μεταξύ της δυσβίωσης του εντέρου και των μηχανισμών του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, γεγονός το οποίο οδηγεί στην παθογένεση της AD. Οι αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργία της μικροχλωρίδας του εντέρου σε ασθενείς με AD αυξάνουν τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και πιθανώς το BBB, το οποίο δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο ενίσχυσης της φλεγμονής στο έντερο και στο επίπεδο του ΚΝΣ. Τα πρώιμα στάδια της AD (χαμηλές συγκεντρώσεις Aβ) χαρακτηρίζονται από αυξημένη διεγερσιμότητα των πυραμιδικών νευρώνων στον ιππόκαμπο μετά την αυξημένη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση, η οποία με τη σειρά της μεταφράζεται σε προσυναπτική διευκόλυνση, ενισχυμένα επίπεδα fEPSP (Field excitatory postsynaptic potentials) και LTP (Long Term Potentiation). Αντίθετα, μεταγενέστερα στάδια της AD (υψηλή συγκέντρωση Aβ) σχετίζονται με αξιοσημείωτη μείωση της διεγερσιμότητας και της fEPSP, καθώς και μειωμένη LTP και ενισχυμένη LTD (Long Term Depression/ Disability), που πιθανώς να σχετίζεται με μείωση του αριθμού των συναπτικών υποδοχέων AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) και προοδευτική απώλεια μνήμης (Bairamian et al., 2022).

Το μικροβίωμα του εντέρου και της αναπνευστικής οδού

Ο ανθρώπινος ΓΕΣ περιέχει περίπου 10¹⁴ βακτήρια, τα οποία αποτελούνται από 1000 διαφορετικά είδη. Η τεχνολογία έχει καταστήσει το μικροβιόκοσμο του εντέρου, το πιο ευρέως μελετημένο μικροβίωμα στο ανθρώπινο σώμα. Ενώ η μελέτη των μικροβιώματος των αεραγωγών είναι ακόμη στη βρεφική της ηλικία, όταν συγκρίνεται με αυτή του εντερικού μικροβιώματος. Στο επίπεδο της διαίρεσης, Firmicutes και Bacteroidetes μετρούν περισσότερο από το 90% της εντερικής μικροβιακής κοινότητας. Το μικροβίωμα της ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού είναι διακριτό, με περισσότερα Firmicutes και Actinobacteria στη ρινική περιοχή και περισσότερα Firmicutes, Proteobacteria και Bacteroidetes στον ρινοφάρυγγα, ενώ υπάρχουν περισσότερα Firmicutes και Bacteroidetes στον πνεύμονα (Dickson et al., 2016). Σε επίπεδο γένους Bacteroidetes, Faecalibacterium και Bifidobacterium είναι εμπλουτισμένα στο έντερο, ενώ Prevotella, Veillonella και Streptococcus είναι τα κυρίαρχα είδη στον πνεύμονα (Charlson et al., 2012; Bassis et al., 2015; Man et al., 2017; Wyrzych et al., 2019). Αν και το εντερικό και αναπνευστικό μικροβίωμα, έχουν διαφορές σύστασης, τα επιθήλια της ΓΕ και της αναπνευστικής οδού αναπτύσσονται από κοινή εμβρυική δομή. Οι ανατομικές δομές και οι λειτουργίες των δύο βλεννογόνων είναι όμοιες και ο μικροβιακός αποικισμός, στην αρχή της ζωής του εντέρου και του πνεύμονα, έχει ομοιότητες. Έτσι πληθώρα αποδείξεων, έχουν τονίσει τη σχέση και τη σύνδεση ανάμεσα στο έντερο και τον πνεύμονα, η οποία αναφέρεται ως ο άξονας εντέρου-πνεύμονα (Marsland et al., 2015; Bingula et al., 2017; Frati et al., 2019).

Το μικροβίωμα του εντέρου, επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως φάρμακα, διαίτα, τόπος διαμονής και πρακτικές σίτισης, οι οποίες μπορούν να παίξουν ρόλο στην ευαισθησία προς τις αναπνευστικές ασθένειες. Για παράδειγμα θεραπεία για δυσπεψία, χρήση αντιβιοτικών, κατανάλωση γρήγορου φαγητού και διατροφικές συνήθειες, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο άσθματος, ενώ η υψηλότερη πρόσληψη ινών και θηλασμός, είναι αρνητικά συνδεδόμενα με άσθμα (Cepeda et al., 2017; Rusconi et al., 2017; Ahmadizar et al., 2017; Dreher, 2018; Mitre et al., 2018; Ni et al., 2019; Loverdos et al., 2019). Επιπρόσθετα διατροφή, κάπνισμα και φάρμακα όπως αντιβιοτικά και ανοσοκατασταλτικά, μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και το εντερικό μικροβίωμα.

Το εντερικό μικροβίωμα και αναπνευστικές ασθένειες

Άσθμα

Το άσθμα είναι μια χρόνια αναπνευστική φλεγμονώδης ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από αναστρέπτο περιορισμό της ροής στους αεραγωγούς και αναπνευστική υπεραποκριτικότητα. Η αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα του άσθματος, το καθιστούν μια

σοβαρή απειλή για την υγεία. Σύμφωνα με την “hygiene hypothesis”, η έκθεση σε συγκεκριμένα μικροβιώματα στην αρχή της ζωής, είναι βασική για την ανάπτυξη και την ωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ η απουσία τους μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στο άσθμα και σε αλλεργικές ασθένειες (Daley, 2014). Με το πλεονέκτημα της τεχνολογίας αλληλούχισης, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών, έχει αποκαλύψει μια στενή σχέση ανάμεσα στα μικροβιώματα του εντέρου και το άσθμα. Το μικροβίωμα του εντέρου είναι διαφορετικό ανάμεσα σε υγιείς ανθρώπους και ασθματικούς ασθενείς και είναι συνδεδεμένο με την ανάπτυξη του άσθματος.

Υψηλότερη μικροβιακή ποικιλομορφία συχνά αναφέρεται σαν ωφέλιμη. Μελέτη έδειξε σύνδεση ανάμεσα σε χαμηλή ποικιλομορφία εντερικού μικροβιώματος στην αρχή της ζωής και σε άσθμα στην παιδική ηλικία (Abrahamsson et al., 2014). Ο θηλασμός μπορεί να προστατεύσει έναντι του άσθματος και αλλεργικών ασθενειών στα παιδιά. Η βακτηριακή εντερική ποικιλομορφία είναι χαμηλότερη σε βρέφη που πίνουν εμπορικό γάλα σε σχέση με βρέφη που θηλάζουν. Επιπρόσθετα με την βακτηριακή ποικιλομορφία, ειδικά εντερικά βακτήρια έχουν επίσης βρεθεί να είναι στενά συνδεδεμένα με άσθμα. Για παράδειγμα *Clostridium* και *Eggerthella lenta* ήταν περισσότερο άφθονα στο έντερο ασθενών με άσθμα σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους (Wang et al., 2018). Επιπλέον η ελάττωση στα *Bifidobacterium*, *Akkermansia* και *Faecalibacterium*, σε ότι αφορά την αφθονία τους και η αύξηση στην αφθονία σε *Candida* και *Rhodotorula* αύξησε τον παιδικό κίνδυνο σε αναπτυσσόμενες αλλεργίες και άσθμα, ενώ ο εντερικός αποικισμός από *Clostridium difficile* σε βρέφη ενός μηνός συνδέθηκε με άσθμα στην ηλικία των 6-7 μηνών (van Nimwegen et al., 2011). Επομένως, το καλά ισορροπημένο κοινό μικροβίωμα στο ΓΕΣ μπορεί να είναι ωφέλιμο στην υγεία του ξενιστή και η ελαττωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία μπορεί να είναι δείκτης για υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις.

Παρατηρώντας το τροποποιημένο εντερικό μικροβίωμα σε ασθματικούς ασθενείς, οι ερευνητές έχουν αποπειραθεί να ρυθμίσουν την πνευμονική ανοσιακή απόκριση, όπως επίσης να παρεμποδίσουν ή να θεραπεύσουν το άσθμα. Οι Arrieta et al αποκάλυψαν μια σημαντική μείωση στην αφθονία σε *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* και *Rothia* στο έντερο ασθματικών βρεφών. Επιπλέον χορήγηση αυτών των βακτηρίων σε germ-free (GF) ποντίκια βελτίωσε τη φλεγμονή των αεραγωγών και παρεμπόδισε την ανάπτυξη άσθματος (Arrieta et al., 2015). Όμοια αποτελέσματα εξήχθησαν σε μελέτες ποντικών και ανθρώπων, στις οποίες η στοματική χορήγηση *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* και *Bifidobacterium breve*, δυναμικά παρεμπόδισε και θεράπευσε αλλεργίες και άσθμα (Kozakova et al., 2016; Wu et al., 2016). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση προβιοτικών σε έγκυες γυναίκες μπορούσε να προστατέψει παιδιά που γεννήθηκαν με καισαρική από αλλεργική νόσο (Huang et al., 2018).

Ωστόσο άλλες μελέτες έχουν οδηγήσει σε αντίθετα συμπεράσματα, ανακαλύπτοντας ότι τα προβιοτικά, δεν έχουν σημαντικά οφέλη σε ασθματικά παιδιά. Σε αυτές τις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συμπληρώματα με προβιοτικά (όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*) για 7 εβδομάδες έως 6 μήνες, δεν συνέβαλαν στη θεραπεία σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο από άσθμα ή σε ασθματικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα η μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων, θεωρείται ως μέσο βελτίωσης του μικροβιώματος του εντέρου, αλλά η κλινική της εφαρμογή

είναι περιορισμένη στο άσθμα. Επιπρόσθετες μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν την κλινική σταθερότητα και ασφάλεια της προβιοτικής συμπλήρωσης και FMT (Fecal Microbiota Transplantation) (Chunxi et al., 2020).

ΧΑΠ – Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Είναι μια κοινή χρόνια, αναστρέψιμη και θεραπεύσιμη αναπνευστική ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής του αέρα και αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών. Ανά τον κόσμο, η ΧΑΠ, έχει γίνει ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, εξαιτίας της υψηλής επικράτησης, της νοσηρότητας και της θνητότητάς της. Αν και πολλές αποδείξεις έχουν δείξει μια συνύπαρξη της ΧΑΠ και χρόνιων ασθενειών του ΓΕΣ, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει το ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς με ΧΑΠ. Το κάπνισμα είναι η βασική αιτία της ανάπτυξης ΧΑΠ και είναι συνδεδεμένο με τη μικροβιακή κοινότητα και την ανοσιακή απόκριση του ΓΕ σωλήνα (Allais et al., 2016). Το μικροβίωμα του εντέρου αλλάζει με τις διαφορετικές συνήθειες καπνίσματος. Οι Biedermann et al βρήκαν τροποποιημένο εντερικό μικροβίωμα σε καπνιστές, συγκρινόμενο με αυτό σε μη καπνιστές και παρατήρησαν μια αύξηση σε Actinobacteria και Firmicutes και μια ελάττωση σε Proteobacteria και Bacteroidetes μετά την παύση του τσιγάρου (Biedermann et al., 2013). Μελέτες έχουν αναγνωρίσει την άμεση σύνδεση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στη ΧΑΠ (Segal et al., 2014; Anand et al., 2018).

Όμοια, έχουν γίνει μελέτες σχετικά με τα προβιοτικά, οι οποίες ενίσχυσαν τη σύνδεση ανάμεσα στα μικροβίωμα του εντέρου και τη ΧΑΠ. Για παράδειγμα, ενδογαστρικό συμπλήρωμα με *Lactobacillus rhamnosus* και *Bifidobacterium breve* σε ποντίκια με ΧΑΠ μείωσε τη φλεγμονή των αεραγωγών και την καταστροφή των κυψελίδων (Verheijden et al., 2011). Στο εργαστήριο αυτά τα δύο προβιοτικά, παρουσίασαν μια παρόμοια αντιφλεγμονώδη δράση και μείωση της φλεγμονής η οποία προκαλείται από τον καπνό του τσιγάρου (Mortaz et al., 2015).

Κυστική ίνωση (CF – Cystic Fibrosis)

Η κυστική ίνωση είναι μια κληρονομική, αυτοσωμική, υπολειπόμενη νόσος, η οποία βασικά επηρεάζει τους πνεύμονες και καθοδηγείται από μετάλλαξη στο γονίδιο CFTR. Η ΓΕ οδός επίσης παρουσιάζει δυσλειτουργία και είναι ανάμεσα στα πρώτα μέρη του σώματος που επηρεάζονται σε ασθενείς με κυστική ίνωση, υποδηλώνοντας έτσι μια στενή σχέση ανάμεσα στο έντερο και στον πνεύμονα. Στους CF ασθενείς, το μικροβίωμα του εντέρου, ήταν σημαντικά τροποποιημένο, με μειωμένη βακτηριακή αφθονία, ποικιλομορφία και διαφορετικές μικροβιακές συστάσεις, συγκρινόμενα με αυτά των υγιών ανθρώπων (Li et Somerset, 2014; Wang et al., 2018; Dayama et al., 2020). Για παράδειγμα αυξημένες αφθονίες σε *Staphylococcus*, *Streptococcus* και *Veillonella dispar* και ελαττωμένες σε *Bacteroides*, *Bifidobacterium*

adolescentis και *Faecalibacterium prausnitzii*, παρατηρήθηκαν στο έντερο ασθενών με κυστική ίνωση σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους (Enaud et al., 2019). Το μικροβίωμα του εντέρου φαίνεται να είναι σημαντικό για την παθοφυσιολογία και ανάπτυξη της κυστικής ίνωσης. Μια μελέτη σε ποντίκια έδειξε ότι η απώλεια της λειτουργίας της CFTR ήταν συνδεδεμένη με αύξηση των παθογόνων βακτηρίων, όπως *Mycobacteria* και *Bacteroides fragilis* (Lynch et al., 2014). Μελέτες έδειξαν μια συγκεκριμένη σχέση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στη λειτουργία του πνεύμονα, παρόξυνση της ασθένειας και σοβαρότητα των CF ασθενών (del Campo et al., 2014; , Bazett et al., 2016; Antosca et al., 2019). Τα τελευταία χρόνια πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η αποκατάσταση του μικροβιώματος του εντέρου, η οποία ακολουθείται από συμπληρώματα με προβιοτικά, σχετίζεται με βελτίωση των CF ασθενών και έτσι ενδυναμώνεται περισσότερο η ιδέα ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή στην κυστική ίνωση. Η χορήγηση *Lactobacillus* οδήγησε σε μείωση στη βακτηριακή πυκνότητα και αύξηση στη μικροβιακή ποικιλομορφία στο έντερο, με ωφέλιμες επιδράσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών με CF (Coffey et al., 2019; Hoen et al., 2015).

Λοίμωξη του αναπνευστικού

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι οι πιο συνήθεις νόσοι και βασική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Το κοινό εντερικό μικροβίωμα παρέχει βασικά οφέλη στην πνευμονική βλεννογονική ανοσία και παίζει προστατευτικούς ρόλους στην αναπνευστική λοίμωξη καθοδηγώντας τις αντιδράσεις των ξενιστών στην πνευμονία. Η εξάντληση ή η απουσία των μικροοργανισμών του εντέρου πιστεύεται ότι επηρεάζει την ανοσιακή αντίδραση του ξενιστή. Οι Schuijt et al βρήκαν ότι ποντίκια με ελαττωμένο μικροβίωμα, έδειξαν αυξημένη βακτηριακή διάδοση, φλεγμονή, βλάβη οργάνων και θνησιμότητα, συγκρινόμενα με υγιή ποντίκια ενώ η FMT (Fecal Microbiota Transplantation) αντέστρεψε την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος και βελτίωσε την άμυνα του ξενιστή έναντι της πνευμονίας (Schuijt et al., 2016). Επιπρόσθετα το εντερικό μικροβίωμα διαφέρει ανάμεσα σε ασθενείς με αναπνευστική λοίμωξη και υγιή άτομα. Αναφέρθηκε ότι συγκεκριμένα εντερικά είδη, της *Enterococcaceae*, ήταν συνδεδεμένα με την πνευμονία κοινότητας (CAP) και τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και λοίμωξη από τον ιό της ινφλουέντζας (Groves et al., 2018). Πολλές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η στοματική χορήγηση προβιοτικών, μπορεί όχι μόνο να προστατέψει έναντι της βακτηριακής πνευμονίας, αλλά και να συνεισφέρει στην επιταχυνόμενη ανάρρωση από λοίμωξη με αναπνευστικό ιό, δίνοντας περαιτέρω έμφαση στο ζωτικό ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην αναπνευστική λοίμωξη (Waki et al., 2014; Kawahara et al., 2015; Vieira et al., 2016).

Η φυματίωση τυπικά επηρεάζει τους πνεύμονες, προκαλώντας περίπου 10.000.000 περιπτώσεις και πάνω από 1.000.000 θανάτους ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο με τη μεγαλύτερη επίπτωση σε χώρες με μέσα και χαμηλά εισοδήματα. Επίσης το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να προστατεύσει έναντι του αποικισμού του πνεύμονα στα αρχικά στάδια

από το *Mycobacterium tuberculosis* (Dumas et al., 2018). Τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου από αντιβιοτικά αύξησε τη συγκέντρωση και τη διάδοση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης ενώ η FMT ανασύστησε το εντερικό μικροβίωμα και οδήγησε σε περιορισμό του μυκοβακτηριδίου (Khan et al., 2016). Στο επίπεδο της ζωικής διαίρεσης, Actinobacteria και Proteobacteria, τα οποία περιέχουν πολλά παθογονικά είδη, ήταν εμπλουτισμένα στο έντερο φυματικών ασθενών, ενώ τα Bacteroidetes, τα οποία περιέχουν μια ποικιλία από ωφέλιμα κοινά είδη μικροβιώματος, ήταν ελαττωμένα σε φυματικούς ασθενείς συγκριτικά με υγιείς ανθρώπους (Luo et al., 2017). Στο επίπεδο γένους διάφορα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό και προπιονικό όπως *Faecalibacterium*, *Roseburia* και *Eubacterium* ήταν περισσότερο άφθονα σε φυματικούς ασθενείς σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Όμοια με την αντιβιοτική και αντικαρκινική θεραπεία, η αντιφυματική θεραπεία, έχει επίσης δραματικά αποτελέσματα πάνω στο εντερικό μικροβίωμα. Ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν θεραπεία με isoniazid, rifampicin, pyrazinamide και ethambutol εμφάνισαν ένα διαταραγμένο εντερικό μικροβίωμα με ελάττωση των *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* και *Bacteroides* και μια αύξηση σε *Erysipelatoclostridium* και *Prevotella* abundances (Wipperman et al., 2017). Επιπλέον μελέτες πάνω στα προβιοτικά υπέδειξαν ότι συμπληρώματα με *Lactobacillus* μπορεί να επαναφέρουν την ανοσία έναντι του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στους πνεύμονες.

Καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας από τους κακοήθεις όγκους με την τάχιστη αύξηση νοσηρότητας και θνητότητας. Αποτελεί την πιο σημαντική απειλή για την ανθρώπινη υγεία. Είναι αποδεκτό ότι τα αντιβιοτικά αλλάζουν το μικροβίωμα του εντέρου. Μεγάλη επιδημιολογική μελέτη αναφέρει ότι η έκθεση σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά, όπως πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες ή μακρολίδες, σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, γεγονός το οποίο υπέδειξε στενή συσχέτιση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στον καρκίνο του πνεύμονα (Boursi et al., 2015). Χρησιμοποιώντας αλληλούχιση 16SrRNA, οι ερευνητές δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές στην άλφα ποικιλομορφία, αλλά μια διαφορά στο εντερικό μικροβίωμα, στη β ποικιλομορφία ανάμεσα σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και υγιείς ανθρώπους (Zhuang et al., 2018). Στο επίπεδο της ζωικής διαίρεσης και του γένους, ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, είχαν μια αυξημένη αφθονία σε *Enterococcus* και μειωμένο επίπεδο σε *Actinobacterium* και *Bifidobacterium*. Αυτές οι μικροβιακές κοινότητες θα μπορούσαν να είναι δυνητικοί βιοδείκτες για την καρκινογένεση του πνεύμονα (Zhang et al., 2018; Zhuang et al., 2019).

Πρόσφατα μελέτες έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα του εντέρου επίσης συνεισφέρει στο αποτέλεσμα της θεραπευτικής του καρκίνου του πνεύμονα. Ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι ανταποκρίθηκαν σε anti-programmed death 1 (PD1) ανοσοθεραπεία παρουσίασαν υψηλότερη εντερική μικροβιακή ποικιλομορφία σε σχέση με εκείνους που δεν ανταποκρίθηκαν. Η εντερική μικροβιακή ποικιλομορφία ήταν θετικά

συνδεδεμένη με την αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου (Jin et al., 2019). Μια άλλη μελέτη υπέδειξε ότι αυτοί που ανταποκρίθηκαν έδειξαν αυξημένες αφθονίες σε *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* και *Alistipes* και ελαττωμένες αφθονίες σε *Bifidobacterium* και *Parabacteroides* στο έντερο σε σύγκριση με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν (Biancheri et al., 2018). Η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου του πνεύμονα. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι τα αντιβιοτικά πριν και κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας, μείωσαν σημαντικά τα κλινικά οφέλη των αντικαρκινικών φαρμάκων σε ασθενείς με NSCLC (Derosa et al., 2018; Hakozaki et al., 2019).

Άλλες ασθένειες του αναπνευστικού

Άλλες αναπνευστικές διαταραχές, όπως *interstitial lung disease* (ILD), *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *acute lung injury* (ALI) και *Ventilator associated pneumonia* (VAP), φαίνεται να συσχετίζονται με το μικροβίωμα του εντέρου. Για παράδειγμα η ILD, χαρακτηρίζεται από προοδευτική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια με αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα να έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με πνευμονοκονίαση και πνευμονική ίνωση (Zhou et al., 2019). Η ARDS/ALI, είναι η πιο κοινή μορφή της οργανικής ανεπάρκειας ενώ η VAP, η οποία είναι ανάμεσα στις πιο κοινές λοιμώξεις σε μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς, έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Προηγούμενες μελέτες αποκάλυψαν ότι βακτήρια συνδεδεμένα με το έντερο και παθογόνα ήταν εμπλουτισμένα στο βρογχοκυψελιδικό υγρό έκπλυσης ασθενών με ARDS, που υποδεικνύει μετακίνηση του άξονα εντέρου-πνεύμονα (Dickson et al.; 2016, Panzer et al., 2018). Επιπρόσθετα, το μικροβίωμα της ΓΕ οδού, συνεισφέρει στην ανάπτυξη του ALI σε πειραματικά μοντέλα ποντικών ενώ η FMT (*Fecal Microbiota Transplantation*) μπορεί να μειώνει σημαντικά τη φλεγμονή στο ALI (Kapur et al., 2018; Li et al., 2020). Κλινική μελέτη αναφέρει συσχέτιση ανάμεσα σε προβιοτικό συμπλήρωμα και μειωμένη VAP επίπτωση δείχνοντας ένα κλινικό όφελος των προβιοτικών σε μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς (Peled et al., 2017; Mahmoodpoor et al., 2019).

Πιθανοί μηχανισμοί του εντερικού μικροβιώματος σε αναπνευστικές ασθένειες

Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει και ρυθμίζει την ομοιόσταση του σώματος, ρυθμίζοντας την ανοσιακή απόκριση του ΓΕ συστήματος και των άπω οργάνων. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη ρύθμιση των εξωεντερικών πληθυσμών των T κυττάρων, την ανάπτυξη της στοματικής ανοσιακής ανοχής διαμέσου των ρυθμιστικών T κυττάρων και παραγωγή της βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων (SCFAs) (*Short-Chain Fatty Acids*) και ρύθμιση της συστηματικής φλεγμονής. Τα ανοσιακά κύτταρα και οι κυτοκίνες που προκαλούνται από το εντερικό μικροβίωμα και οι μεταβολίτες τους, όπως SCFAs, μπορούν να εισέλθουν στη

συστηματική κυκλοφορία, διαμέσου του αίματος και του λεμφικού συστήματος, ρυθμίζοντας τις ανοσιακές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις στον πνεύμονα. Για παράδειγμα η υπερβάλλουσα αλλεργική αναπνευστική φλεγμονή σε GF (Germ Free) ποντίκια συνδέθηκε με αυξημένα T βοηθητικά κύτταρα 2, κυτοκίνες (IL4 και IL5) και επίπεδα IgE στον πνεύμονα. Το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να βελτιώσει την άμυνα του ξενιστή έναντι της βακτηριακής πνευμονίας, αυξάνοντας τα επίπεδα της IL17A και υπερευθιμίζοντας τον granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) (Brown et al., 2017). Σε ποντίκια που θεραπεύτηκαν με αντιβιοτικά, η αυξημένη θνησιμότητα, εξαιτίας ιογενούς αναπνευστικής λοίμωξης, συνδέθηκε με ελαττωμένη αφθονία των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων στο αναπνευστικό και στο ΓΕΣ ενώ ο αυξημένος πνευμονικός αποικισμός από Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) συνδέθηκε με σοβαρή μείωση της συγκέντρωσης των βλεννογονοσυνδεδεμένων T κυττάρων (MAIT) στους πνεύμονες (Dumas et al., 2018).

Οι μηχανισμοί της προβιοτικής ρύθμισης του πνεύμονα, έχουν καταστεί ένα «θερμό» σημείο έρευνας, καθώς υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις ότι τα προβιοτικά έχουν προστατευτικές και θεραπευτικές επιδράσεις στις ασθένειες του αναπνευστικού βελτιστοποιώντας τη μικροβιακή ισορροπία στο ΓΕ σύστημα. Η στοματική χορήγηση των προβιοτικών συνεισφέρει στη ρύθμιση των αναπνευστικών ανοσιακών αποκρίσεων διαμέσου πολυάριθμων βιολογικών οδών. Για παράδειγμα το *Bifidobacterium bifidum* μπορεί να διεγείρει την ισορροπία Th1/Th2, και να ρυθμίζει θετικά την έκκριση IFN γ , IL4, IL12 στο σπλήνα (Mahooti et al., 2019). Η *E.coli* μπορεί να ρυθμίζει την ενεργοποίηση των αναπνευστικών φλεγμονωδών κυττάρων, όπως επίσης τις αποκρίσεις Th2 και TH17. Ο *Enterococcus faecalis* καταστέλλει την ανάπτυξη των Th17 κυττάρων στον πνεύμονα, στο σπλήνα και στο έντερο. Ο *Lactobacillus plantarum* μπορεί να μειώνει τον αριθμό των πνευμονικών ανοσιακών κυττάρων (μακροφάγων και ουδετερόφιλων) και τα επίπεδα των κυτοκινών (IL6 και TNF α) στο BALF (Bronchoalveolar Lavage Fluid) και να προκαλεί μια ανοσοκατασταλτική αντίδραση Treg στους πνεύμονες (Vareille-Delarbre et al., 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ COVID-19 ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Ο νέος SARSCoV2 εισέρχεται διαμέσου της αναπνοής και επηρεάζει αρχικά το αναπνευστικό σύστημα, αλλά μπορεί να δημιουργήσει ένα πολυοργανικό σύνδρομο δυσβίωσης. Ασθενείς με συμπτώματα του ΓΕΣ ανευρίσκονται να έχουν σοβαρή ασθένεια από κορονοϊό. Ο ρόλος του ΓΕΣ στη ρύθμιση της σοβαρότητας της COVID-19 γίνεται όλο και περισσότερο αποδεκτός. Ο SARSCoV2 συνδεδεμένος με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης προκαλεί γαστρεντερίτιδα. Προδιαθέτει σε μια ανισορροπία στην εντερική μικροβιακή ομοιοστάση. Χρόνιες χαμηλού βαθμού συνθήκες συστηματικής φλεγμονής, όπως προχωρημένη ηλικία, ΣΔ, υπέρταση και παχυσαρκία, συνδέονται με χαμηλότερη εντερική βακτηριακή ποικιλία και ένα διακοπτόμενο εντερικό φραγμό με αυξημένη διαπερατότητα, η οποία έχει εμπλακεί στην προδιάθεση και στη σοβαρότητα της

λοιμώξης με SARSCoV2 (Zhou et al., 2018; Donati Zeppa et al., 2020; Wan et al., 2020; Vignesh et al., 2020; Gu et al., 2020).

Η σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου και η σοβαρότητα των οξείων λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένου και της COVID-19, έχουν μια αμφίδρομη σχέση με τους πνεύμονες, η οποία ορίζεται ως άξονας εντέρου-πνευμόνων. Η δυσβίωση του εντέρου, όπου η εμφάνιση ενός ιογενούς παθοβιώματος μεταβάλλει τη σηματοδότηση στο εντερικό επιθήλιο και δημιουργεί μια προφλεγμονώδη αντίδραση, μπορεί να οδηγήσει σε μια εξασθενημένη ανοσιακή απόκριση και να προδιαθέσει σε μια σοβαρή επιπλοκή από COVID-19.

Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους το μικροβίωμα του εντέρου και η δυσβίωση μπορούν να επηρεάσουν τη μεταφορά του ιού και την εξέλιξη της ασθένειας σε COVID-19, μπορεί να οδηγήσει σε διαιτητικές ρυθμιστικές θεραπείες, σε άτομα υψηλού κινδύνου (Venegas-Borsellino et al., 2021).

Αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα συνδεδεμένες με την COVID-19

Το εντερικό μικροβίωμα είναι ένας σύνθετος πληθυσμός από χιλιάδες είδη, τα οποία ποικίλουν και εξαρτώνται από το περιβαλλοντικό και γενετικό υπόβαθρο του ανθρώπου. Υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στην υγεία του ανθρώπου, όπως αποδείχθηκε από μελέτες, που αφορούν στην αλλεργία, φλεγμονώδεις καταστάσεις και αναπνευστικές ασθένειες (Rajput et al., 2021). Όπως έχει περιγραφεί, ασθενείς με COVID-19, έχουν ποικίλα συμπτώματα από τον ΓΕΣ. Επιπλέον, οι άνθρωποι αυτοί έχουν παρουσιάσει αλλαγές στο μικροβίωμά τους, οι οποίες έχουν ευρείες επιπτώσεις στη διάγνωση και στη θεραπεία (Venegas-Borsellino et al., 2021).

Η ποιότητα και η ποικιλομορφία του μικροβιώματος είναι ευρέως εξαρτώμενα από την κουλτούρα, τη διατροφή και τον τόπο διαμονής και εμπλέκεται στη σοβαρότητα της λοίμωξης του από κορονοϊό (Janda et al., 2020).

Με την πάροδο των ετών, οι ιογενείς λοιμώξεις του πνεύμονα και οι χρόνιες ασθένειες έχουν συνδεθεί με τη μεταβολή στο μικροβίωμα του εντέρου, με μια αύξηση στην αφθονία των Bacteroidetes και με μια ελάττωση στην αφθονία των Firmicutes (Zhao et al., 2019; Segal et al., 2020; Calder, 2020). Οι Hand et al. βρήκαν ότι ο διαβήτης, οι καρδιαγγειακές ασθένειες, το εγκεφαλικό, αναπνευστικές ασθένειες και η παχυσαρκία προκαλούν επίσης σημαντικές αλλαγές στη σύσταση του μικροβιώματος (Hand et al., 2016). Αυτή η μεταβολή της σύστασης μπορεί να συσχετιστεί με τα αίτια που προκαλούν βαρύτερη νόσηση από τη COVID-19.

Οι Zuo et al όχι μόνο υπέδειξαν ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς με COVID-19, είχαν θετικότητα στα κόπρανα, αλλά έδειξαν και υψηλότερα επίπεδα ευκαιριακών βακτηρίων συμπεριλαμβανομένων *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* και *Morganella morganii* (Zuo et al., 2020). Αυτό επιβεβαιώθηκε περαιτέρω από μια μικρή μελέτη 30 ασθενών με COVID-19, η οποία υπέδειξε μια ελάττωση στη βιοποικιλότητα με μια αύξηση

σε ευκαιριακά βακτήρια συμπεριλαμβανομένων *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erysipelatoclostridium* και *Actinomyces* (Gu et al., 2020).

Μια αφθονία των *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* και *Clostridium hathewayi* συνδέθηκε με σοβαρότητα στην COVID-19 (Zuo et al., 2020). Πολλές μελέτες έχουν ερευνήσει τη σχέση ανάμεσα στη δυσβίωση του εντέρου, τη σοβαρότητα της ασθένειας COVID-19 και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (Yeoh et al., 2021). *Bacteroides dorei* και *Akkermansia muciniphila* ήταν θετικά συσχετισμένοι με IL1β, IL6 και CXCL8. Σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχε ένας μικρός αριθμός ασθενών με COVID-19, οργανισμοί που παράγουν βουτυρικό όπως πχ *Clostridium butyricum* ήταν μειωμένοι σημαντικά ενώ ευκαιριακά παθογόνα όπως *Enterococcus* και *Enterobacteriaceae* ήταν άφθονα (Tang et al., 2020). Μεταβαλλόμενο εντερικό μικροβίωμα σημειώθηκε σε παιδιά με νόσο Kawasaki σε οξεία και μη οξεία φάση με περαιτέρω υποδείξεις για πιθανή σύνδεση ανάμεσα στον SARS-CoV2 και στη δυσβίωση (Esposito et al., 2019).

Δυσβίωση και μεταβαλλόμενες ανοσιακές αντιδράσεις σε ασθενείς με νόσο COVID-19

Πάνω από το 1/5 των ασθενών με COVID-19, παρουσιάζονται με επιπλοκές που απειλούν τη ζωή, συμπεριλαμβανομένων των ARDS (Acute respiratory distress syndrome) και MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome). Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από SARS-CoV2 αποτελούν η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία και υποκείμενα χρόνια νοσήματα. Σε αυτά τα ευαίσθητα άτομα, η COVID-19 μπορεί να προκαλέσει μια υπερβολική ανοσιακή απόκριση, η οποία ονομάζεται «σύνδρομο καταιγίδας κυτοκινών» (CRS). Όμοια ένα πολυοργανικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά (MISC), το οποίο μοιάζει με τη νόσο Kawasaki, έχει επίσης αναφερθεί (Ferreira et al., 2020; Toubiana et al., 2020; Liao et al., 2020).

Σε ασθενείς με COVID-19 και σε μοντέλα ζώων, σοβαρή SARS-CoV2 λοίμωξη, βρίσκεται να είναι συνδεδεμένη με χαμηλά επίπεδα στον ορό της ιντερφερόνης I και III και αυξημένες χημεικίνες και κυτοκίνες (Liao et al., 2020; Blanco_Melo et al., 2020). Το CRS χαρακτηρίζεται από την επικράτηση των CD4T κυττάρων και συχνά συνοδεύεται από ελαχιστότητα των CD8T κυττάρων. Ασθενείς με COVID-19 είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα της IL18, μια προφλεγμονώδη κυτοκίνη, με υψηλότερα επίπεδα στον ορό της IL6 και TNFα, όταν συγκρίνονται με υγιείς ανθρώπους. Όμοια, σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19, μακροφάγα από προφλεγμονώδη μονοκύτταρα βρέθηκαν άφθονα σε βρογχοκυψελιδικό υγρό έκπλυσης (Liao et al., 2020). Η MISC είναι συνδεδεμένη με αυξημένη καλπροτεκτίνη κοπράνων, δηλώνοντας τη σύνδεση ανάμεσα στην κατάσταση φλεγμονής και στη διακοπή της εντερικής ομοιόστασης (Gonzalez et al., 2021).

Η ακριβής σχέση ανάμεσα στη δυσβίωση του εντέρου και στη συστηματική φλεγμονή στο CRS παραμένει ακόμη άγνωστη. Ποικίλες μελέτες έχουν ερευνήσει τους πιθανούς μηχανισμούς. Ελαττωμένο εντερικό βουτυρικό μπορεί να προδιαθέτει σε αυξημένη σύνδεση στους ACE 2 με επακόλουθη ενεργοποίηση, οδηγώντας σε ενεργοποίηση του συστήματος

ρενίνης αγγειοτενσίνης, η οποία μπορεί να προδιαθέτει σε συστηματική αγγειοσύσπαση και στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Perlot et al., 2013; Monkemuller et al., 2020; Kim, 2021). Επιπρόσθετα το βουτυρικό αυξάνει την παραγωγή βλέννης διαμέσου των κυπελλοειδών κυττάρων και ενεργοποιεί τα ρυθμιστικά T κύτταρα, τα οποία παίζουν ζωτικό ρόλο στην μείωση της παραγωγής κυτοκινών, ελαττώνοντας την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Η δυσβίωση του εντέρου και η επιθηλιακή καταστροφή αυξάνουν την έκφραση της ACE2, αυξάνοντας την αντιγραφή του SARSCoV2 στο έντερο και προδιαθέτουν έτσι σε περαιτέρω διάδοση.

Ο άξονας εντέρου-πνεύμονα και η σχέση του με την πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια

Συμπτώματα στη ΓΕ οδό σε ασθενείς με COVID-19 συνδέονται με επιθηλιακή καταστροφή, εξασθενημένη ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και τροποποιημένο εντερικό μικροβίωμα. Αυτή η εξασθένιση μπορεί να διεγείρει τη φυσική και την προσαρμοστική ανοσιακή απόκριση και να πυροδοτήσει μια μη ισορροπημένη προφλεγμονώδη αντίδραση κυτοκινών, η οποία είναι καλά περιγραφείσα σε διάφορες περιπτώσεις της COVID-19. Σε υγιείς ανθρώπους, η ανοσιακή εντερική ομοιόσταση, ρυθμίζεται από την ισορροπία ανάμεσα στα προφλεγμονώδη μονοπάτια, απαιτώντας Th17 T κύτταρα και ρυθμιστικά T κύτταρα (Dhar and Mohanty, 2020). Η διακοπή του εντερικού φραγμού μεταβάλλει την ισορροπία των T και B κυττάρων και ενεργοποιεί την εντερική φλεγμονώδη απόκριση, η οποία στέλνει σήματα στο κυκλοφορικό σύστημα και άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του πνεύμονα και του εγκεφάλου, πυροδοτώντας ένα οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (ARDS) (Acute respiratory distress syndrome) και πολυοργανική ανεπάρκεια σε διάφορες περιπτώσεις ασθενών με COVID-19. Αυτά τα δεδομένα αποκαλύπτουν τη σύνδεση ανάμεσα στον άξονα πνεύμονα-εντέρου-εγκεφάλου και στη διαταραχή του μικροβιώματος και προτείνουν ότι η ΓΕ οδός είναι μια σημαντική εξωπνευμονική θέση για τη λοίμωξη του SARSCoV2 (Venegas-Borsellino et al., 2021).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαταραχή του εντέρου μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του πνεύμονα και το αντίστροφο, διαμέσου αμφίδρομης σχέσης, βασισμένη σε μηνύματα τα οποία μεταφέρονται με ενδοτοξίνες και μικροβιακούς μεταβολίτες (Dumas et al., 2018; Khatiwada et al., 2020). Για παράδειγμα η πνευμονική λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί από μεταβαλλόμενες ανοσιακές αποκρίσεις, ρυθμιζόμενες από το μικροβίωμα του εντέρου, διαμέσου T κυττάρων, υποδοχέων TLRs, ουδετερόφιλων, φλεγμονώδων κυτοκινών. Το «διαρρέον έντερο» (Leaky gut), με τη μετατόπιση των βακτηριακών προϊόντων (λιποπολυσακχαρίτες), εμπλέκεται ως ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για την εξέλιξη του MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) (Zhou et al., 2018; Chattopadhyay et al., 2021). Σε πειραματικά μοντέλα σήψης και ARDS, το μικροβίωμα του πνεύμονα είναι εμπλουτισμένο με μικροβίωμα συνδεδεμένα με το έντερο, θεμελιώνοντας το μηχανισμό ανάμεσα σε αυτές τις ασθένειες και τη δυσβίωση του εντέρου (Dickson et al., 2016).

Η φλεγμονή της ΓΕ οδού, που σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού, μπορεί να αυξήσει την έκφραση των υποδοχέων ACE2 και να δημιουργήσει ένα ευνοϊκό περιβάλλον στην ανάπτυξη της λοίμωξης από SARS-CoV2 στο εντερικό επιθήλιο, αυξημένη εντερική διαπερατότητα και περαιτέρω διασπορά στο σώμα. Η σημαντικότητα της κατανόησης του άξονα πνεύμονα-εντέρου, για τον COVID-19, έγκειται στην πιθανότητα μιας πρωτοποριακής θεραπείας ή τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, οι οποίες μπορούν να παρεμποδίσουν την έναρξη και εξέλιξη της ασθένειας, ή τον κίνδυνο για την ανάπτυξη επιπλοκών. Έχει προταθεί ότι αποκαθιστώντας την ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος, μπορεί να είναι μια επικουρική θεραπεία σε ασθενείς, οι οποίοι υποφέρουν από σοβαρή νόσο COVID-19 (Venegas-Borsellino et al., 2021).

Μια μελέτη 15 ασθενών με COVID-19, αναφέρει ότι στο μικροβίωμα κοπράνων αυτών των ασθενών, προσδιορίστηκαν ευκαιριακά παθογόνα ενώ απουσίαζαν ευεργετικά μικρόβια. (Zuo et al., 2020).

Προβιοτικά και η τονωτική τους επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα ασθενών με COVID-19

Τα προβιοτικά έχουν εντατικά μελετηθεί στην ιατρική, κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα. Υπάρχει απόδειξη από πειραματικές και ανθρώπινες μελέτες, οι οποίες υποστηρίζουν αντικαταστάσιμα και αντιφλεγμονώδη οφέλη μαζί με τη σύνδεση ανάμεσα στον άξονα εντέρου-πνεύμονα (Rajput et al., 2021). Η αντικαταστάσιμη δραστηριότητα είναι πολύπλευρη, διαμέσου άμεσης προβιοτικών-ιού αλληλεπίδρασης ενδοαυτικά και διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος. Πολλαπλά στελέχη LAB έχει δείχθει να μειώνουν τη σοβαρότητα, τη διάρκεια και ικούς τίτλους διαφόρων ιών, συμπεριλαμβανομένων CMV, Ebola και RSV (Akour, 2020). Οι αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις έχουν αναδειχθεί σε ζωικά και ανθρώπινα μοντέλα, διαμέσου μείωσης σε IL6 και TNFα, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και αύξησης σε IL10 μετά από χορήγηση προβιοτικών (Akour, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Το δέρμα μας είναι το σπίτι για εκατομμύρια βακτήρια, μύκητες και ιούς, τα οποία αποτελούν το μικροβίωμα του δέρματος. Οι μικροοργανισμοί του δέρματος έχουν ουσιώδεις ρόλους στην προστασία απέναντι σε εισβάλλοντα παθογόνα, στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού μας συστήματος και στη διάσπαση φυσικών προϊόντων (Byrd et al., 2018). Ως το μεγαλύτερο όργανο του ανθρωπίνου σώματος, το δέρμα αποικίζεται από ωφέλιμους μικροοργανισμούς και χρησιμεύει σαν ένας φυσικός φραγμός για να παρεμποδίσει την εισβολή των παθογόνων. Σε συνθήκες όπου ο φραγμός είναι «σπασμένος» ή όπου η ισορροπία ανάμεσα στα κοινά μικρόβια και τα παθογόνα είναι διαταραγμένη, ασθένεια του δέρματος ή ακόμη και συστηματική νόσος μπορεί να υπάρξει (Scharschmidt et al., 2013; Belkaid et al., 2014; Grice, 2015).

Σύσταση του μικροβιώματος φυσιολογικού δέρματος

Σε καλλιέργειες κυττάρων υγιών ενηλίκων, η σύσταση των μικροβιακών κοινοτήτων βρέθηκε να είναι πρωτογενώς εξαρτώμενη από τη φυσιολογία του δέρματος με αλλαγές στη σχετική αφθονία της βακτηριακής ταξινόμησης συνδεδεμένη με υγρά, ξηρά και λιπώδη μικροπεριβάλλοντα. Λιπώδεις περιοχές είχαν κυριαρχηθεί από λιπόφιλα είδη *Propionibacterium*, ενώ βακτήρια τα οποία ευδοκιμούν σε υγρά περιβάλλοντα, όπως ο σταφυλόκοκκος και το *Corynebacterium*, ήταν κατά προτίμηση άφθονα σε υγρές περιοχές, συμπεριλαμβανομένων των αγκώνων και των ποδιών. Σε αντίθεση με τις βακτηριακές κοινότητες, η σύσταση της κοινότητας των μυκήτων ήταν όμοια κατά μήκος του σώματος αναφορικά με τη φυσιολογία (Findley et al., 2013; Oh et al., 2014).

Σε αντίθεση με τα βακτήρια και τους μύκητες, ο αποικισμός από ευκαρυωτικούς DNA ιούς ήταν ειδικός για το άτομο και όχι για την ανατομική θέση (Oh et al., 2016). Εκτός από τους βακτηριοφάγους, ειδικά εκείνους που συνδέονται με *Propionibacterium spp* και *Staphylococcus spp*, δεν έχει ταυτοποιηθεί ιικό πυρηνικό DNA. Επιπρόσθετα με τους βακτηριοφάγους, οι ευκαρυωτικοί ιοί μπορούν επίσης να έχουν ένα ρόλο στις ασθένειες του δέρματος, όπως αναδείχθηκε από την ανακάλυψη του Merkel cell polyomavirus, ενός ογκογόνου ιού, ο οποίος προκαλεί μια σπάνια αλλά επιθετική μορφή καρκίνου του δέρματος (Feng et al., 2008).

Το μικροβίωμα του δέρματος σε ασθένειες

Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε μέλη του μικροβιώματος σχηματίζουν την κατοικήσιμη μικροβιακή κοινότητα και παρεμποδίζουν τον αποικισμό από παθογόνα βακτήρια με μια διαδικασία που αποδίδεται με τον όρο «αντίσταση αποικισμού». Επιπλέον, βακτήρια τα οποία είναι συνήθως ωφέλιμα στους ξενιστές τους μπορούν να γίνουν παθογόνα. Πολλές κοινές ασθένειες του δέρματος, συνδέονται με αλλαγές στο μικροβίωμα, τη δυσβίωση. Η δυσβίωση συχνά καθοδηγείται από κοινά είδη. Και οι σπάνιες και οι συνήθεις διαταραχές του δέρματος, πιστεύεται ότι έχουν συνεισφορές τόσο από μεμονωμένα είδη όσο και από αλλοιώσεις στη μικροβιακή κοινότητα (Byrd et al., 2018).

Μικροοργανισμοί συνδεδεμένοι με την κοινή ακμή (acne vulgaris)

Η επικρατούσα εφηβική κατάσταση, acne vulgaris, είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος, η οποία συνδέεται με το βακτήριο *P. Acnes*, τον πιο άφθονο οργανισμό στο μικροβίωμα των υγιών ενηλίκων. Σε λειτουργικό επίπεδο, τα προφίλ γονιδιακής έκφρασης του *P. acnes* είναι διακριτά ανάμεσα σε ανθρώπους με ακμή και σε ανθρώπους χωρίς ακμή (Kang et

al., 2015). Η παρατήρηση ότι όλοι σχεδόν οι ενήλικες είναι αποικισμένοι με *P.acnes*, αλλά μόνο μια μειοψηφία έχει ακμή, τονίζει τη σπουδαιότητα της μελέτης ασθενειών στο ευρύτερο πλαίσιο της γενετικής του ξενιστή, του μικροβιώματος και του περιβάλλοντος. Για παράδειγμα αυξημένη έκκριση σμήγματος συνδέεται με την παθοφυσιολογία της ακμής και οι ρυθμοί έκκρισης συσχετίζονται με τη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων (Picardo et al., 2009). Μελέτη με μικροσκόπιο φθορισμού για να γίνει ορατό το *P. acnes* σε θυλάκια δειγμάτων από βιοψία δέρματος, επιβεβαίωσε ότι η ανάπτυξη της ακμής ήταν ουσιαστικά συνδεδεμένη με την παρουσία του *P.acnes* σε θυλάκια (Jahns et al., 2012).

Συμπληρώματα βιταμίνης B12 έχουν συνδεθεί με ακμή σε αρκετές μελέτες (Puissant et al., 1967; Braun-Falco et al., 1976; Dupre et al., 1979; Sherertz, 1991; Balta et al., 2014) . Το γεγονός αυτό έχει συνδεθεί με την αναστολή της βιοσύνθεσης της B12, η οποία σαν επακόλουθο αυξάνει την παραγωγή πορφυρινών, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή του δέρματος και ανάπτυξη ακμής (Kang et al., 2015).

Χρυσίζων σταφυλόκοκκος και ατοπική δερματίτιδα

Η ατοπική δερματίτιδα (γνωστή και ως έκζεμα), είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος, με πολλαπλούς συνεισφέροντες παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της βλάβης του επιδερμικού φραγμού, ενεργοποίησης των ανοσιακών κυττάρων και μεταβολές στην κοινότητα που συνδέεται με τους μικροοργανισμούς του δέρματος. Η προδιάθεση της ατοπικής δερματίτιδας, έχει συνδεθεί με μεταλλάξεις σε πάνω από 30 γονιδιακούς τόπους του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του επιδερμικού φραγμού φιλογκρίνη και γονιδίων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (Palmer et al., 2006). Επιπρόσθετα με τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, ο οποίος καλλιεργείται από το δέρμα των ατόμων με ατοπική δερματίτιδα, υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες, οι οποίοι υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το μικροβίωμα επηρεάζει την παθογένεση (Byrd et al., 2018). Η ατοπική δερματίτιδα θεραπεύεται κλινικά με κρέμες οι οποίες υποστηρίζουν την ακεραιότητα του φραγμού και ανοσοκατασταλτικές θεραπείες όπως τα στεροειδή. Σε περιπτώσεις που υπάρχει λοίμωξη ή επιμονή ασθένειας, αντιμικροβιακές προσεγγίσεις(πχ αντιβιοτικά) μπορούν να χρησιμοποιηθούν και η επιτυχία τους έχει δειχθεί ότι σχετίζεται με ελάττωση στην αφθονία του *S. aureus* (Bath-Hextall et al., 2010).

Σε μελέτες παιδιατρικών ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, ολική αλληλούχιση του γονιδιώματος σε κλινικά δείγματα έδειξε ότι η σχετική αφθονία του *Staphylococcus* και ειδικά του *S. aureus* και του *S. epidermidis* αυξήθηκε στο στάδιο της επεισοδιακής παρόξυνσης έναντι της μετά παρόξυνσης φάσης και ότι η σχετική αφθονία των σταφυλόκοκκων συνδέθηκε με βαρύτερη νόσο στο στάδιο της παρόξυνσης (Kong et al., 2012; Byrd et al., 2017). Στο επίπεδο στελέχους, άτομα με ατοπική δερματίτιδα βρέθηκαν να είναι αποικισμένα με ετερογενείς κοινότητες του *S. epidermidis* και αυτοί με πιο σοβαρή ασθένεια ήταν αποικισμένοι με επικρατούντα *S. aureus*. Η συσχέτιση του *S. aureus* με ατοπική δερματίτιδα κατά τη διάρκεια

της ενεργούς παρόξυνσης της ασθένειας είναι καλά εδραιωμένη. Επιπλέον, ο λειτουργικός ρόλος των σταφυλόκοκκων στην πορεία της ατοπικής δερματίτιδας είναι φτωχά κατανοητός (Byrd et al., 2018).

Μια άλλη μελέτη αλληλούχισης γονιδιώματος συνέκρινε το απρόσβλητο από ατοπική δερματίτιδα δέρμα ενηλίκων με αυτό μιας κοόρτης ελέγχου και αναγνώρισε ένα εμπλουτισμό σε *Streptococcus* spp και *Gemella* spp και μια εξάντληση σε *Demacoccus* spp σε άτομα επιρρεπή σε ατοπική δερματίτιδα (Chng et al., 2016). Σε λειτουργικό επίπεδο, η μελέτη έδειξε ότι το μικροβίωμα αυτών των ατόμων χαρακτηρίζεται από αυξημένη αμμωνία, δίνοντας έτσι μια εξήγηση για τα υψηλά επίπεδα του pH, τα οποία παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης της ατοπικής δερματίτιδας (Chng et al., 2016).

Η ελαττωμένη ποικιλομορφία του μικροβιώματος του δέρματος σε άτομα με ατοπική δερματίτιδα, έχει συνδεθεί με μία ελάττωση στην περιβαλλοντική βιοποικιλότητα σε περιοχές που περιβάλλουν τις κατοικίες τους. Σε μία μελέτη, υγιή άτομα είχαν υψηλότερη ποικιλομορφία σε γ πρωτεοβακτήρια στο δέρμα τους, η παρουσία των οποίων συσχετίστηκε με υψηλότερη παρουσία IL10 στο αίμα (Hanski et al., 2012). Μια follow-up μελέτη χρησιμοποιώντας in vitro και in vivo ζωικά πειράματα έδειξε ότι τα γ πρωτεοβακτήρια του γένους *Acinetobacter* μπορούσαν να προκαλέσουν ισχυρές T helper 1 και αντιφλεγμονώδεις ανοσιακές αποκρίσεις, οι οποίες ήταν προστατευτικές έναντι της αλλεργικής φλεγμονής (Fyhrquist et al., 2014). Σε μια μελέτη, η οποία εξέτασε το μικροβίωμα μη προσβληθέντος δέρματος ανθρώπων με κοινή ιχθύωση και ανεπάρκεια φιλαγρίνης, υπήρξε χαμηλή παρουσία Gram θετικών αναερόβιων κόκκων, συγκρινόμενη με την παρουσία τους σε υγιείς ανθρώπους, δείχνοντας ότι μια ελαττωματική κερατίνη στιβάδα είναι επαρκής για να αλλάξει το μικροβίωμα του δέρματος και μπορεί να καθοδηγήσει τη δυσβίωση, η οποία συσχετίζεται με έκζεμα (Zeeuwen et al., 2017).

Εξαιτίας της συσχέτισης του *S. aureus* με την ατοπική δερματίτιδα, άλλες ασθένειες του δέρματος και μολύνσεις του αίματος, πολλές μελέτες έχουν εστιάσει στις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στον *S. aureus*, τις τοξίνες του και το ανοσοποιητικό σύστημα. Για παράδειγμα η δ τοξίνη του *S. aureus* προκαλεί την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, η οποία προάγει τη φυσική και την προσαρμοστική ανοσία (Nakamura et al., 2013). Επίσης η α τοξίνη του *S. aureus* προκαλεί παραγωγή της ILβ από τα μονοκύτταρα, η οποία μπορεί ως επακόλουθο να προάγει την Th17 απόκριση ή IL17 από τα CD4T κύτταρα. Σε αντίθεση, όταν τα T κύτταρα εκτείνονται στο λιποτειχοϊκό οξύ του *S. aureus* ούτε αυξάνουν, ούτε παράγουν κυτοκίνες, υποστηρίζοντας ότι τα προϊόντα του *S. aureus* μπορούν να ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και επίσης προσωρινά να το παραλύουν (Kaesler et al., 2016). Επιπρόσθετα με τη στοχοποίηση των ανοσοποιητικών κυττάρων, έχει επίσης δείχτει ότι ο *S. aureus* μπορεί να πυροδοτεί τα λιποκύτταρα να πολλαπλασιάζονται ταχέως και να παράγουν αυξημένα επίπεδα του αντιμικροβιακού πεπτιδίου καθελισιδίνη, σαν ένας μηχανισμός άμυνας του ξενιστή (Zhang et al., 2015). Αυτά τα παραδείγματα καταδεικνύουν τους πολλούς τρόπους με τους οποίους ο *S. aureus* θα μπορούσε να ερεθίσει ή να προκαλέσει παρόξυνση σε διαταραχές του δέρματος στο ευρύτερο πλαίσιο του ελαττωματικού φραγμού ή της μεταβληθείσας ανοσίας.

Αν και το δυναμικό φλεγμονής του *S. aureus* έχει παρατηρηθεί και η δυσβίωση είναι κοινή σε πολλές ασθένειες του δέρματος, είναι ακόμη άγνωστο εάν αυτές οι αλλαγές είναι μια συνέπεια της ασθένειας, ή εάν ο *S. aureus* συνεισφέρει στην έναρξη της ασθένειας. Πειράματα με μοντέλα ποντικών, τα οποία έχουν προκληθεί γενετικά και από πλευράς φυσιολογίας να παράγουν δερματικό φραγμό ή ανοσολογικές ατέλειες, έχουν χρησιμοποιηθεί για να καθορίσουν τη συνεισφορά του μικροβιώματος στις ασθένειες του δέρματος (Byrd et al., 2018).

Το μικροβίωμα του δέρματος ανθρώπων με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια

Ενώ ποικίλες μελέτες έχουν ερευνήσει τους μηχανισμούς αναγνώρισης των μικροοργανισμών από το ανοσοποιητικό σύστημα, η μελέτη ανθρώπων με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια παρέχει μια ευκαιρία για να καταλάβουμε το ρόλο της ανοσίας στον καθορισμό της δομής των μικροβιακών κοινοτήτων. Οι έρευνες αφορούν δερματικές εκδηλώσεις των ατόμων με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια, ειδικότερα με εκζεματικά χαρακτηριστικά. Για να μελετηθεί αυτό, ελήφθησαν δείγματα από μικροβίωμα δέρματος από άτομα με σπάνια μονογενή PID, σύνδρομο ανοσοσφαιριναιμίας E(IgE), Wiskott-Aldrich σύνδρομο και σύνδρομο «αφοσίωσης» στην κυτοκίνη 8. Παρά τις υποκείμενες μεταλλάξεις, όλες οι ασθένειες χαρακτηρίζονται από εκζεματικής μορφής νόσο, μειωμένα T και B κύτταρα, ποικίλη ηωζινοφιλία και αυξημένα επίπεδα IgE (Oh et al., 2013). Αναφέρονται ομοιότητες στους τύπους των βακτηρίων, οι οποίοι αποικίζουν το δέρμα υγιών ατόμων. Το δέρμα ατόμων με PID είναι όμως πιο διαπερατό με μειωμένη προσωρινή σταθερότητα (Oh et al., 2013). Παρά το ότι άτομα με PID αποικίζονται με ευκαιριακούς μύκητες (π.χ., *Candida* spp. και *Aspergillus* spp.) και βακτήρια (π.χ., *Serratia marcescens*), τα οποία είναι τυπικά απόντα σε υγιείς, αυτοί οι μικροοργανισμοί ανήκουν ακόμη σε φύλα, τα οποία συσχετίζονται με το δέρμα. Αυτό υποδεικνύει ότι οι μικροοργανισμοί είναι μη ικανοί να επιβιώσουν σταθερά στο φτωχό σε θρεπτικά συστατικά περιβάλλον του δέρματος. Σε μια διαφορετική μελέτη ατόμων με PID, η οποία προκλήθηκε από μεταλλάξεις στα γονίδια STAT1 ή STAT 3, το δέρμα αποικίστηκε με Gram αρνητικά βακτήρια, ειδικά *Acinetobacter* spp και υπήρξε μια μείωση στον αποικισμό από *Corynebacterium* spp, συγκρινόμενη με τα επίπεδα σε υγιείς ανθρώπους (Smeekens et al., 2014).

Μικροοργανισμοί σε λοιμώξεις χρόνιων τραυμάτων

Επιπρόσθετα με τις κλασικές ασθένειες του δέρματος, μικροοργανισμοί οι οποίοι αποικίζουν το δέρμα, έχει επίσης δείχτεί ότι επηρεάζουν την επούλωση των χρόνιων τραυμάτων, που επικρατούν σε πληθυσμούς, οι οποίοι είναι ηλικιωμένοι, ή έχουν διαβήτη ή παχυσαρκία (Byrd et al., 2018). Για παράδειγμα ο ρόλος των μικροοργανισμών, έχει μελετηθεί πολύ καλά στην περίπτωση ελκών σε διαβητικό πόδι. Έχει αποδειχτεί ότι πάνω από το 50% των ελκών διαβητικού ποδιού είναι μολυσμένα (Prompers et al., 2007). Το DFU είναι ένα

αποτέλεσμα της νευροπάθειας προκληθείσας από διαβήτη και παρατηρείται σε 15-25% των ατόμων με διαβήτη. Μελέτη της αλληλούχισης 16S rRNA αναφέρει ότι οι βακτηριακές κοινότητες που αποικίζουν τη νευροπάθεια DFU ήταν συσχετισμένες με κλινικά χαρακτηριστικά (Gardner et al., 2013). Για παράδειγμα, τα αβαθή έλκη και αυτά που είναι μικρής διάρκειας ήταν συνδεδεμένα με μεγαλύτερες αφθονίες του *Staphylococcus* spp, ειδικότερα *S. aureus*, ενώ τα βαθύτερα έλκη και αυτά που είναι μεγαλύτερης διάρκειας, είχαν μεγαλύτερη μικροβιακή ποικιλομορφία και υψηλότερη σχετική αφθονία σε αναερόβια βακτήρια και Gram αρνητικά *Proteobacteria* spp. Επιπρόσθετα πτωχή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος συνδέθηκε με υψηλότερο αποικισμό από *Staphylococcus* spp. και *Streptococcus* spp. (Gardner et al., 2013).

Μελέτη μικροοργανισμών συνδεδεμένων με DFUs, με 16SrRNA αλληλούχιση, έδειξε ότι η αστάθεια της βακτηριακής κοινότητας, συσχετίστηκε με ταχύτερα φαρμακευτικά και πιο θετικά κλινικά αποτελέσματα (Loesche et al., 2017). Αυτή η παρατήρηση είναι αντιφατική καθώς πολλές μελέτες από άλλες περιοχές του σώματος, έχουν συνδέσει την ασθένεια με την αστάθεια της βακτηριακής κοινότητας. Στο πλαίσιο του τραύματος, η μικροβιακή αστάθεια φαίνεται να οδηγεί στην αποτελεσματική εκκαθάριση των βακτηρίων του τραύματος από το ανοσοποιητικό σύστημα. Επιπρόσθετα με τα βακτήρια, η κοινότητα των μυκήτων, μελετήθηκε επίσης στην ίδια κοόρτη με αλληλούχιση αμπλικονίου της ITS1 περιοχής (Kalan et al., 2016). Οι μύκητες ταυτοποιήθηκαν στο 80% των 100 DFUs που αναλύθηκαν, με *Cladosporium herbarum* και *Candida albicans*, αναγνωρισμένα ως τα πιο άφθονα είδη. Στα χρόνια τραύματα με φτωχά κλινικά αποτελέσματα, η ποικιλομορφία των μυκήτων αυξήθηκε και ταυτοποιήθηκαν τα πολυμικροβιακά βιοφίλμς των μυκήτων και των βακτηρίων (Kalan et al., 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΤΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ: ΜΙΑ ΕΣΤΙΑΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER

Νευροεκφυλιστικές νόσοι όπως Alzheimer, Parkinson και Huntington, είναι νευροεκφυλιστικές διαταραχές που εξαρτώνται από την ηλικία και οι οποίες διαγιγνώσκονται κλινικά, χρόνια μετά την έναρξη της νόσου. Η ανάπτυξη μιας χρόνιας φλεγμονώδους νόσου στον εγκέφαλο, γνωστή ως νευροφλεγμονή, είναι μια κοινή παθολογική μεταβολή, που συμβαίνει στα αρχικά στάδια αυτών των διαταραχών. Αξιοσημείωτο είναι ότι η συναπτική δυσλειτουργία συμβαίνει νωρίς σε αυτές τις παθολογίες συμπεριλαμβανομένου και του προσυμπτωματικού σταδίου (Lepeta et al., 2017).

Το μικροβίωμα του εντέρου έχει πρόσφατα αναγνωρισθεί σαν ένας σημαντικός παράγοντας που συνεισφέρει στην ομοιοστάση του ΚΝΣ και στη δυσλειτουργία (Agus et al., 2018). Μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου, επιπρόσθετα με την καλά εδραιωμένη σύνδεση με ΓΕ διαταραχές, μπορούν να αυξήσουν τις διαπερατότητες του εντερικού και του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Αυτές οι τροποποιημένες διαπερατότητες μπορούν να συνεισφέρουν στην προώθηση της εγκεφαλικής συσσώρευσης μορίων προερχόμενα από το

μικροβίωμα του εντέρου (π.χ., λιποπολυσακχαρίτες) και μεταβολίτες (SCFAs) με επακόλουθη μεταβολή της ομοιόστασης προς προφλεγμονώδεις συνθήκες και έτσι να θέσουν το πλαίσιο για την παθογένεση των νευροεκφυλιστικών διαταραχών όπως η νόσος του Parkinson, νόσος του Alzheimer, πολλαπλή σκλήρυνση και πλάγια μυοτροφική σκλήρυνση (Sarkar et al., 2019). Επιπρόσθετα παθολογικές μεταβολές που πυροδοτούνται από μικροβίωμα θα μπορούσαν να βασιστούν σε μια αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα των μεταβολιτών επίσης σε χυμικούς (π.χ., προφλεγμονώδεις κυτοκίνες) ή κυτταρικούς παράγοντες (π.χ., μονοκύτταρα) της περιφερικής ανοσίας. Επομένως, το μικροβίωμα ρυθμίζει την επαγωγή των ρυθμιστών T κυττάρων, όπως επίσης τη λειτουργία των μικρογλοιακών κυττάρων, τα οποία ανταποκρίνονται λειτουργικά στα εγκατεστημένα μακροφάγα του εγκεφάλου (Fung et al., 2017; Li et al., 2021). Αυτή η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο περιφερικό νευρικό σύστημα και στην κεντρική νευροφλεγμονώδη απόκριση μπορεί να είναι μέρος της νευροπαθογένεσης σε κάποιες νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Ανοσορυθμιστικές λειτουργίες του μικροβιώματος

Το μικροβίωμα του εντέρου αναφέρεται στους μικροοργανισμούς που περιλαμβάνουν βακτήρια, αρχαία, ιούς, πρῶτιστα και μύκητες, τα οποία αποικίζουν το έντερο των σπονδυλωτών και μερικά μη σπονδυλωτά όπως τα έντομα (Sarkar et al., 2019). Η ποικιλομορφία και η αφθονία του μικροβιώματος του εντέρου είναι εξειδικευμένες προς τον ξενιστή και καθορίζονται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων γενετικών, θρεπτικών και περιβαλλοντικών. Η δυνατότητα του μικροβιώματος να ρυθμίζει περιφερικές και κεντρικές ανοσιακές αποκρίσεις αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Επιπρόσθετα με την άμεση επίδραση του μικροβιώματος στη νευροφλεγμονή, το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να έχει επιπτώσεις στην ανοσιακή ομοιόσταση του εγκεφάλου επίσης μέσω ρυθμιστικής περιφερικής ανοσίας (Bairamian et al., 2022).

Επίπτωση του μικροβιώματος στην περιφερική φλεγμονή/ανοσία

Η φλεγμονή πυροδοτείται από παθολογικά μικροβιακά παράγωγα (pathogen associated molecular patterns/ microbe associated molecular patterns) γνωστά ως PAMPs/MAMPs, ή από ενδογενή μόρια τα οποία απελευθερώνονται από κύτταρα ξενιστές (π.χ., καρκινικά κύτταρα, νεκρά κύτταρα, κλπ.) όπως DAMPs (damage associated molecular patterns). Αυτά τα στερεοτυπικά μοριακά πρότυπα αναγνωρίζονται από ανοσιακά κύτταρα τα οποία παρατηρούνται στους ιστούς (πχ μακροφάγα και μαστοκύτταρα) διαμέσου PRRs (Pattern recognition receptors), οι οποίοι πυροδοτούν μια φυσική ανοσιακή απόκριση δημιουργώντας μια αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και χημειοκινών και μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν ενεργοποίηση συμπληρώματος (Okin et al., 2012). Εγκατεστημένα μακροφάγα και δενδριτικά

κύτταρα δρουν σαν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Μετά την ενεργοποίηση αυτά τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μεταναστεύουν σε λεμφαδένες, όπου παρουσιάζουν ξένα αντιγόνα σε τοπικά ανοσιακά κύτταρα, διαμέσου μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC), για να πυροδοτήσουν μια προσαρμοστική ανοσιακή απόκριση. Μη επιτυχής ανοσιακή απόκριση αποδίδει παραγωγή κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων τελεστών κυτταρικής προσαρμοστικής ανοσίας(π.χ., T λεμφοκύτταρα), τα οποία διηθούν στους ιστούς (Okin et al., 2012).

Το μικροβίωμα του εντέρου, παίζει πολλαπλούς ρόλους στους ανθρώπους αλληλεπιδρώντας σταθερά με το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή, διαμέσου της ενεργοποίησης των PRRs, που εκφράζονται από φυσικούς και προσαρμοστικούς ανοσιακούς τελεστές.

Επιπρόσθετες «διαδρομές» της επικοινωνίας μικροβιώματος-ανοσιακού συστήματος βασίζονται στην παραγωγή μιας ποικιλίας μοριακών σημάτων από τα μικροβίωμα του εντέρου. Τέτοια ανοσοενεργά σηματοδοτικά μόρια περιλαμβάνουν (McCarville et al., 2020; Lavelle and Sokol, 2020):

A] SCFA (Short-Chain Fatty Acids), τα οποία δημιουργούνται από βακτήρια από τη ζύμωση άπεπτων ινών.

B] Δευτερογενή χολικά οξέα τα οποία παράγονται από μετασχηματισμό μικροβιωμάτων από πρωτοπαθή χολικά οξέα τα οποία παράγονται στο ήπαρ.

Γ] Μεταβολίτες Τρυπτοφάνης

Η παραγωγή μεταβολιτών εξαρτάται έτσι από τη δίαιτα του ξενιστή και τη σύσταση του μικροβιώματος. SCFAs συνεισφέρουν στην ανοσιακή ομοίωση στο βλεννογόνο και στα συστημικά τμήματα. Για παράδειγμα SCFAs, τα οποία παράγονται από τα κλοστρίδια απαιτούνται στην ενεργοποίηση και την επέκταση των T ρυθμιστικών κυττάρων. Άλλα SCFAs, όπως το προπιονικό, δρουν άμεσα στον γδ υποπληθυσμό των T κυττάρων για να αναστείλουν την παραγωγή IL17 σε ποντίκια και ανθρώπους (Dupraz et al., 2021) .

Η τρυπτοφάνη είναι ένα βασικό αμινοξύ, αλλά επίσης χρησιμεύει σαν ένας πρόδρομος για ένα μεγάλο αριθμό βιοενεργών ενώσεων, όπως ινδόλες, τρυπταμίνες, σεροτονίνη και κυνουρενίνη. Οι ινδόλες, που παράγονται αποκλειστικά από το εντερικό μικροβίωμα, επιδρούν στη φυσιολογική διαφοροποίηση των CD4+T κυττάρων σε Tregs και Th17 (Agus et al., 2018; Roager et al., 2018).

Επιπλέον η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο μικροβίωμα και στα ανοσιακά κύτταρα μπορεί να είναι πιο πολύπλοκη και περιλαμβάνει επιπρόσθετα μη μελετημένους «παίκτες», όπως εντερικούς νευρώνες.

Για να συνοψίσουμε, το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει την κυτταρική λειτουργία και τις δυνατότητες μετανάστευσης ποικίλων πληθυσμών ανοσιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των περιφερικών μυελοειδών κυττάρων, T κυττάρων και μαστοκυττάρων. Επιπρόσθετα στη ρύθμιση των συστηματικών ανοσιακών αποκρίσεων, τα

εντερικά βακτήρια επίσης επηρεάζουν τη βλεννογονική ανοσία, η οποία παίζει ρόλο στην άμυνα του ξενιστή απέναντι στα παθογόνα (Zhu et al., 2020; Li et al., 2021).

Επίπτωση του μικροβιώματος στη νευροφλεγμονή

Το μικροβίωμα μπορεί επίσης να επηρεάσει τη φλεγμονή στον εγκέφαλο (νευροφλεγμονή) διαμέσου αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στο ΚΝΣ (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα) και το έντερο κατά μήκος του άξονα «έντερο-εγκέφαλος». Αυτός ο άξονας αναφέρεται σε ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων επιτρέποντας για αμφίδρομη επικοινωνία ανάμεσα στο εντερικά μικροβίωμα και το ΚΝΣ. Οι σχετικές αλληλεπιδράσεις εμπλέκουν κυτταρικούς και χημικούς τρόπους επικοινωνίας (Bairamian et al., 2022).

Η ρύθμιση της ομοιόστασης του ΚΝΣ εμπλέκει την ανοσιακή επιτήρηση από τα περιπολούντα Τ κύτταρα και τα ώριμα APCs, τα οποία είναι περιορισμένα στους περιαγγειακούς χώρους, μηνιγγικές περιοχές και στο χοριοειδές πλέγμα. Ειδικότερα τα ενεργοποιημένα μυελοειδή και λεμφικά ανοσιακά κύτταρα, τα οποία είναι παρόντα στις μήνιγγες παράγουν κυτοκίνες, οι οποίες διοχετεύονται στο ΕΝΥ και μπορούν να μεταφερθούν διαμέσου του λεμφικού συστήματος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα όπου εκεί ρυθμίζουν τα νευρογλοιακά κύτταρα (κύτταρα μικρογλοίας, αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα). Αυτά αργότερα είναι η βασικότερη πηγή της ενδογενούς παραγωγής κυτοκινών στον εγκέφαλο. Και οι εγκεφαλικές και οι περιφερικές κυτοκίνες μπορούν επίσης να επιδράσουν στη διαπερατότητα του BBB, για παράδειγμα μειώνοντας την έκφραση των Tight junction proteins (πρωτεΐνες στενών συνδέσεων) ενδοθηλιακών κυττάρων. Στις παθολογικές καταστάσεις, τα ενεργοποιημένα ανοσιακά κύτταρα μπορούν να εισέλθουν μέσα στο παρέγχυμα του ΚΝΣ, διαμέσου των επιφανειακών λεπτομηνιγγικών αγγείων και του χοριοειδούς πλέγματος και αυτή η διαδικασία μπορεί να ενισχυθεί περαιτέρω με τη διαπερατότητα του BBB (Engelhardt et al., 2017). Εξάλλου, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες παράγονται από τα εγκεφαλικά νευρογλοιακά κύτταρα, αυξάνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, όπως οι σελεκτίνες και ιντεγκρίνες στα εγκεφαλικά ενδοθηλιακά κύτταρα και έτσι να διευκολύνουν τη διήθηση των Τ κυττάρων μέσα στον εγκέφαλο (Li et al., 2021). Στο πλαίσιο των συστηματικών φλεγμονωδών συνθηκών, η επίπτωση της παραγωγής αυξημένης περιφερικής κυτοκίνης μπορεί έτσι περαιτέρω να ενισχυθεί από ενδογενή επαγωγή κυτοκινών στον εγκέφαλο, θέτοντας το πλαίσιο για μια κλιμάκωση της εγκεφαλικής φλεγμονώδους αντίδρασης.

Γνωστική δυσλειτουργία και μικροβίωμα στη νόσο Alzheimer

Η νόσος Alzheimer (AD) (Alzheimer's Disease) είναι μια νόσος σχετιζόμενη με την ηλικία και ακόμη και σήμερα είναι ανίατη, νευροεκφυλιστική νόσος, με φτωχά κατανοητή αιτιολογία. Κλινικά, η νόσος του Alzheimer, επί του παρόντος, διαγιγνώσκεται αργά, δεκαετίες μετά την έναρξη της παθολογίας. Είναι η πιο κοινή αιτία της άνοιας και ο αριθμός των προσβεβλημένων ανθρώπων αυξάνεται ταχύτατα, καθιστώντας την σοβαρότατη ανησυχία για τη δημόσια υγεία. Ο αριθμός των ασθενών με άνοια παγκοσμίως εκτιμήθηκε στα 50.000.000 το 2020 και αυτή η επικράτηση προβλέπεται να διπλασιάζεται κάθε 20 χρόνια και τελικά να προσεγγίσει τα 82.000.000 το 2030 και τα 152.000.000 το 2050 (Dementia Statistics, Alzheimer's Disease Internationals, available online).

Οι ασθενείς εμφανίζουν προοδευτική μείωση στη μνήμη και γνωστική πτώση, τα οποία συσχετίζονται με συναπτική δυσλειτουργία και απώλεια νευρώνων. Αυτές οι μεταβολές λαμβάνουν χώρα νωρίς σε δύο στάδια: Υποκειμενική γνωστική έκπτωση (Subjective Cognitive Decline) (SCD) και ήπια γνωστική εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment) (MCI). Η πρώτη είναι κλινικά μη ανιχνεύσιμη, λαμβάνει χώρα με μορφή μικροπερισπασμών και συμβαίνει κατά τη διάρκεια του προκλινικού σταδίου. Η SCD μπορεί να εξελιχθεί στο προδρομικό στάδιο της νόσου Alzheimer, το οποίο είναι κλινικά ποσοτικοποιήσιμο και το νωρίτερο στάδιο, επί του παρόντος, στο οποίο η νόσος Alzheimer διαγιγνώσκεται. Η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται από ποικίλα βιολογικά γεγονότα συμπεριλαμβανομένης της συσσώρευσης των δύο παθολογικών πρωτεϊνών, οι οποίες συσσωρεύονται σε εξωκυτταρικές αμυλοειδείς πλάκες και ενδοκυτταρικά νευροϊνιδικά δεμάτια (Αμυλοειδές β πεπτίδιο και υπερφωσφοριζόμενη tau πρωτεΐνη) (Sperling et al., 2013). Η συσσώρευση αυτών των νευροτοξικών ειδών ξεκινά μερικά χρόνια και ακόμη και δεκαετίες πριν την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων, όταν η διάγνωση δεν μπορεί ακόμη να εδραιωθεί.

Χρησιμοποιώντας ζωικά μοντέλα, έχει δείχτει ότι η συσσώρευση των Αβ στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, γνωστή ως αμυλοείδωση, μπορεί να διακόψει τη νευρωνική σηματοδότηση και προοδευτικά να καταστρέψει τη γνωστική λειτουργία. Τα αποθέματα αμυλοειδούς και NFT επίσης πυροδοτούν μια χρόνια φυσική νευροφλεγμονώδη απόκριση όπως αντικατοπτρίζεται από την ενεργοποίηση των παρακείμενων μικρογλοιακών και αστροκυττάρων (Schain et al., 2017; Dansokho et al., 2018). Τα μικρογλοιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από τα Αβ πεπτίδια και παθολογικά Tau είδη, τα οποία συνδέονται με ποικίλους PPRs όπως TLRs και υποδοχείς μακροφάγων (Hemonnot et al., 2019). Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, η οποία με τη σειρά της είναι συνδεδεμένη με τροποποιημένη έκφραση των γονιδίων που συνδέονται με τη φαγοκυττάρωση, συμπεριλαμβανομένων CD33, CR1 και Abca7 (Hemonnot et al., 2019).

Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, η υπερβολική και χρόνια νευροφλεγμονώδης σηματοδότηση οδηγεί σε θάνατο νευρώνων και νευρογλοιακών κυττάρων. Η συνολική κάθαρση του Αβ παρεμποδίζεται ενώ η παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών από τη

μικρογλοία παραμένει υψηλή. Αυτό προάγει τον νευροεκφυλισμό και τη νευροφλεγμονή (Kinney et al., 2018).

Στα προχωρημένα στάδια της AD, τα περιφερικά μακροφάγα μπορεί να στρατολογούνται στον εγκέφαλο σε μια προσπάθεια να καθαρίσουν τις πλάκες καθώς η κάθαρση των μικρογλοιακών κυττάρων ελαττώνεται. Σε αυτά τα προχωρημένα στάδια, η διήθηση των περιφερικών ανοσιακών κυττάρων, διευκολύνεται από την αλλαγμένη διαπερατότητα και ακεραιότητα του BBB (Blood-brain barrier). Επιπρόσθετα, η περιφερική φλεγμονή συνεισφέρει στην εξέλιξη της AD και είναι συνδεδεμένη με γνωστικά ελλείματα, ειδικότερα στο στάδιο MCI και αυξημένη περιφερική παραγωγή της IL1β και TNFα, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο της AD (Cavanagh et al., 2011; Prokop et al., 2015). Είναι ενδιαφέρον ότι προηγούμενες μελέτες υπέδειξαν ότι τα MSAF μπορεί να μειώσουν την επίπτωση της ανάπτυξης της AD σε μακροχρόνιους λήπτες, ειδικότερα όταν η θεραπεία εφαρμόζεται νωρίς, πχ σε προσυμπτωματικούς αρρώστους, αλλά κανένα ευεργετικό αποτέλεσμα δεν θα μπορούσε να αποδειχθεί αν χορηγούνταν αργότερα πχ σε συμπτωματικούς ασθενείς (McManus et al., 2017).

Γενικά, πρόσφατες πειραματικές αποδείξεις υποδεικνύουν μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση ανάμεσα σε κεντρική νευροφλεγμονή, περιφερική νευροφλεγμονή και γνωστικές διαταραχές συνδεόμενες με τη νόσο Alzheimer (Bairamian et al., 2022).

Εξασθένηση της συναπτικής διεγερσιμότητας και πλαστικότητας συνδεόμενη με τη νόσο Alzheimer. Εστίαση στην LTP και σύνδεση με νευροφλεγμονή.

Σύμφωνα με την τρέχουσα υπόθεση της παθογένεσης της νόσου Alzheimer, συναπτικές δυσλειτουργίες προηγούνται από την εμφάνιση της γνωστικής βλάβης (Selkoe et al., 2016). Μεταβολή της συναπτικής δραστηριότητας ισχύει ήδη κατά τη διάρκεια της προσυμπτωματικής φάσης της AD και έχει συνδεθεί με αυξημένο γλουταμινεργικό τόνο και διεγερσιμότητα των πυραμιδικών νευρώνων σε ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο. Αύξηση στην γλουταμινεργική μετάδοση αποδίδει υπερδιεγερσιμότητα και θα μπορούσε να έχει αποτέλεσμα είτε από την ελάττωση στην αναστολή της GABAεργικής νευρομεταφοράς, είτε άμεσα από την αυξημένη αποδοτικότητα του γλουταμινικού. Οι μηχανισμοί της υπερδιεγερσιμότητας βασισμένοι στην αυξημένη γλουταμινεργική μετάδοση εμπλέκουν τους α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) και N-methyl-D-aspartate (NMDA), τύποι υποδοχέων του ionotropic glutamate: AMPA υποδοχείς και NMDA υποδοχείς αντίστοιχα. Η υπερδιεγερσιμότητα μεταφράζεται σε αυξημένη AMPAR μεσολαβούμενη απόκριση κατά τη διάρκεια της βασικής συναπτικής μετάδοσης, όπως κατοπτρίζεται από αυξημένο διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό, τουλάχιστον στον ιππόκαμπο (Cuestas et al., 2020).

Εξασθενημένη μεταφορά ιπποκαμικών GABA υποδοχέων, επίσης συνεισφέρει στην υπερδιεγερσιμότητα της AD παθολογίας στα αρχικά στάδια, τουλάχιστον σε ζωικά μοντέλα.

Απώλεια των GABAεργικών νευρώνων, παρατηρείται σε όλες τις ιπποκαμπικές περιοχές εκτός από το στέλεχος σε μοντέλο ποντικού με AD και είναι ανιχνεύσιμη από τα αρχικά στάδια της ασθένειας (Goutagny et al., 2013). Είναι ενδιαφέρον ότι σ' αυτό το μοντέλο AD ποντικού, οι GABAεργικοί νευρώνες εμφανίζονται να είναι προσβεβλημένοι πριν από τους γλουταμινεργικούς ή χολινεργικούς νευρώνες (Goutagny et al., 2013; Albuquerque et al., 2015).

Η ανισορροπία ανάμεσα στο νευρωνικό δίκτυο αναστολής και διέγερσης, αποδίδει ανώμαλη διεγερτική δραστηριότητα και συγχρονισμό και αυξάνει την ευαισθησία στις επιληπτικές κρίσεις. Αυτές οι συναπτικές δυσλειτουργίες έχουν αποτέλεσμα τις βλάβες στα κυκλώματα μάθησης και μνήμης, τα οποία φαίνονται σαν μια εξασθενημένη, μακροπρόθεσμη, ενδυνάμωση (LTP) (Long Term Potentiation) και μια αυξημένη, μακροπρόθεσμη κατάθλιψη (LTD) (Long Term Depression/ Disability) και είναι και οι δύο στενά σχετιζόμενες με τη συναπτική πλαστικότητα. Η LTP προκαλείται πειραματικά, από επαναλαμβανόμενη, υψηλής συχνότητας διέγερση δημιουργώντας μια ενίσχυση της ικανότητας μετάδοσης ανάμεσα στις συνάψεις. Τώρα είναι αποδεκτό ότι στην παρουσία του Αβ, υπάρχει μια αποτυχία ή ανωμαλία στην επαγωγή LTP, η οποία έχει αποτέλεσμα μειωμένη συναπτική πλαστικότητα διαμέσου της γλουταμινικής διεγερτοτοξικότητας (Findley et al., 2019). Εξάλλου, η ικανότητα μετάδοσης ανάμεσα στις συνάψεις ελαττώνεται σε χαμηλής συχνότητας διέγερση. Αυτά τα πρωτόκολλα σκοπεύουν στην επαγωγή LTD. Ανώμαλη LTP/LTD συνδέονται με Αβ ρυθμιζόμενη βελτιστοποίηση στη σηματοδότηση των NMDA υποδοχέων, μειωμένη έκφραση των AMPARs στην μετασυναπτική μεμβράνη, αραιωμένη GABA αναστολή και/ή βλάβη των προσυναπτικών και μετασυναπτικών καναλιών ασβεστίου. Τα ελλείματα που προκύπτουν στο ιπποκαμπικό LTP σε ποντίκια με AD και ανθρώπινα συναπτοσώματα μαζί με εξασθενημένη LTP σε ζωικά μοντέλα είναι σε συμφωνία με τα προοδευτικά χαρακτηριστικά των γνωστικών δυσλειτουργιών στην AD. Το ηλικιακά εξαρτώμενο έλλειμα στην LTP είναι επίσης συνδεδεμένο με τη συσσώρευση του ROS και νευροφλεγμονή, ειδικά η αύξηση της IL1β και TNFα. Επίσης, αποδείχθηκε ότι η IL1β και ο TNFα παρεμποδίζουν την επαγωγή LTP σε CA1 και στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου. Επιπλέον η ορχηστρωμένη ρύθμιση των υποδοχέων γλουταμινικού και GABA, οι οποίοι είναι αντίστοιχα αυξημένοι και ελαττωμένοι από τις κυτοκίνες TNFα και IL1β, μπορεί περαιτέρω να ενισχύσει τις βλάβες LTP/LTD (Cavanagh et al., 2011).

Σύγκριση της AD και ηλικίας εξαρτώμενης δυσβίωσης σε ανθρώπινα μοντέλα και σε τρωκτικά

Σε ασθενείς με κλινικά συμπτώματα της AD, μια μελέτη αποκάλυψε ελάττωση στο είδος Firmicutes, όμοια με τις μεταβολές που φαίνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Stojanov et al., 2020). Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε μια μείωση του *Faecalibacterium prausnitzii*, ένα αντιφλεγμονώδες βακτήριο, σε ασθενείς με MCI (Mild Cognitive Impairment), συγκρινόμενη με υγιείς ανθρώπους (Ueda et al., 2021). Αλλαγή στο μικροβίωμα επίσης ακολουθείται από αύξηση στο *Bacteroidetes* phylum, το οποίο

σχετίζεται με αύξηση στα επίπεδα CSF της chitinase 3 like protein 1, η οποία είναι δείκτης μικρογλοιακής ενεργότητας (Vogt et al., 2017). Αυξημένη αφθονία Gram αρνητικών εντερικών βακτηρίων όπως το *Bacteroides* σε AD ασθενείς, μπορεί να έχει αποτέλεσμα σε αυξημένη LSP μετατόπιση από το έντερο στη συστηματική κυκλοφορία, γεγονός το οποίο μπορεί να συνεισφέρει στην AD παθολογία, διαμέσου της διέγερσης της συστηματικής φλεγμονής. Επιπρόσθετες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει AD σχετιζόμενες ελαττώσεις στην ποικιλότητα και στην αφθονία μικροβιώματος και διαφορετικές συγκεντρώσεις μικροοργανισμών σε ασθενείς, όταν συγκρίνονται με γνωστικά υγιείς ανθρώπους ή MCI (Wu et al., 2021).

Επειδή ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την AD είναι η ηλικία, η μελέτη των μεταβολών του μικροβιώματος σχετιζόμενων με την ηλικία μπορεί να συμβάλλει στην αποκρυπτογράφηση των μηχανισμών, που συνδέουν την εντερική δυσβίωση και την AD παθογένεση. Μια θεμελιώδης μελέτη Ιταλικής ομάδας ερευνητών που συνέκρινε τη μικροχλωρίδα νεαρών ενηλίκων, μεσηλικών και ηλικιωμένων, αποκάλυψε ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ενήλικες εμφάνιζαν περισσότερη προ-φλεγμονώδη μικροχλωρίδα από τους νεότερους (Biagi et al., 2010).

Αναφορικά με τις μεταβολές της σύστασης των μικροβιώματος κατά την εξέλιξη της AD παθολογίας, μερικές μελέτες ανέφεραν ότι ορισμένα μικροβιακά στελέχη αναπτύσσονται ανάμεσα σε προσυμπτωματικά και συμπτωματικά στάδια της παθογένεσης, ενώ άλλα στελέχη είναι συνεχώς παρόντα από το προσυμπτωματικό στάδιο και διατηρούνται κατά τη διάρκεια όλης της παθογένεσης. Για παράδειγμα μια σημαντική αύξηση σε *Lactobacillus* παρατηρείται σε Tg2576 ποντίκια, ενώ μια σημαντική ελάττωση σε *Ruminiclostridium*, που βρέθηκε σε προσυμπτωματικά Tg2576 ποντίκια επιμένει αργότερα στο συμπτωματικό στάδιο (Honarpisheh et al., 2020). Μια πιο πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι η ελάττωση στη σχετική αφθονία του Firmicutes και του *Bifidobacterium* και η αύξηση στη σχετική αφθονία του *Bacteroidetes*, ήδη παρόντα σε ποντίκια 5 μηνών, σε σύγκριση με μη διαγονιδιακά μοντέλα επιμένουν καθ'όλη τη διάρκεια της ενηλικίωσης. Ανάλογες αλλαγές είναι ακόμη εμφανείς κατά την εκδήλωση της παθολογίας.

Επιπρόσθετα μια ακόμη προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει, πως η ηλικία επηρεάζει την εδραίωση της δυσβίωσης σε δύο διαφορετικούς τύπους μοντέλων ποντικών με AD. Στο APP/PS1 μοντέλο αμυλοείδωσης, μελέτες στους 3, 6 και 24 μήνες της ηλικίας, έδειξαν απουσία δυσβίωσης στους 3 μήνες, ενώ η δυσβίωση ήταν εμφανής σε 6 μηνών APP/PS1 ποντικούς συγκρινόμενα με υγιή μοντέλα (Bauerl et al., 2018).

Ωστόσο, σε μοντέλα τρωκτικών, με μεταβολές στο μικροβίωμα σχετιζόμενες με την ηλικία, το πρότυπο της αλλαγής, ήταν αντεστραμμένο σε σύγκριση με τους ανθρώπους, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να είναι species-specific. Η αφθονία σε Firmicutes ήταν υψηλότερη, ενώ η αφθονία σε *Bacteroidetes* ήταν χαμηλότερη σε ηλικιωμένα (15 μηνών) έναντι νεαρών (2 μηνών) C57B16 ποντικών (Wu et al., 2021). Αυτές οι μεταβολές στο μικροβίωμα σε ηλικιωμένα ποντίκια ήταν συνακόλουθες με αυξημένη προφλεγμονώδη (TNF α , IL1 β και IL6) έκφραση σε κυτοκίνες στο πλάσμα, έντερο και εγκέφαλο, ταυτόχρονα με αυξημένα επίπεδα της LPS στο πλάσμα και στον εγκέφαλο, αυξημένη εγκεφαλική έκφραση του Iba1, TLR4 και πυρηνική

μετατόπιση του NK-κΒ, υποδηλώνοντας προς τη μικρογλοιακή ενεργοποίηση. Οι παρατηρούμενες αλλαγές στο μικροβίωμα, συσχετίστηκαν περαιτέρω με γνωστικές βλάβες και ελαττωμένες νευρωνικές δραστηριότητες σε κατάσταση ηρεμίας fMRI (Li et al., 2020).

Η προσέγγιση στην κοπρανώδη μεταμόσχευση μικροβιώματος (FMT) (Fecal Microbiota Transplantation), χρησιμοποιώντας νεαρά ποντίκια σαν παραλήπτες και ηλικιωμένα ποντίκια σαν δότες μικροβιώματος υπέδειξε ότι η FMT, ανέπλασε τα εντερικά μικροβίωμα των νέων ποντικιών, προς αυτά των ηλικιωμένων ποντικιών, οδηγώντας σε εξασθενημένη γνωστική συμπεριφορά, σε νεαρά ποντίκια παραλήπτες, όπως και ελαττωμένη νευρωνική δραστηριότητα σε στάδιο ηρεμίας fMRI, αλλοιωμένα μορφολογικά και δομικά συναπτικά χαρακτηριστικά και αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό και στον ιππόκαμπο fMRI (Li et al., 2020). Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μια αιτιολογική σχέση ανάμεσα σε μια ηλικιακά εξαρτώμενη μεταβολή στα μικροβίωμα του εντέρου και στη νευροφλεγμονή, νευρωνική δυσλειτουργία και γνωστική βλάβη.

Όταν η αντίθετη προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε σε ποντικούς, δηλαδή FMT μικροχλωρίδα νέων ποντικών σε ηλικιωμένους αποδέκτες, εξουδετέρωσε τη σχετιζόμενη με την ηλικία νευροφλεγμονή του ιππόκαμπου, οδήγησε σε μεταβολές του μεταβολισμού και του μεταγραφώματος και διέσωσε επιλεκτικά γνωστικά ελλείμματα (Boehme et al., 2021). Πρέπει να τονιστεί ότι η σύγκριση μεταξύ των αναφερόμενων αλλοιώσεων φύλων σε μοντέλα τρωκτικών παραμένει δύσκολη, καθώς η αντιστοιχία μεταξύ των σταδίων της παθογένεσης της AD, σε διαφορετικά μοντέλα, δεν είναι ακόμη τυποποιημένη (Hoanpishheh et al., 2020; Chen et al., 2020; Bello-Medina et al., 2021). Επιπλέον, ο τρόπος με τον οποίο αυτές οι μεταβολές της μικροχλωρίδας, σχετιζόμενες με την ηλικία και την AD, αλληλεπιδρούν αμοιβαία παραμένει να διερευνηθεί περαιτέρω. Εκτός του ότι η δυσβίωση εμφανίζεται ως ένα κοινό χαρακτηριστικό της γένεσης της AD, σε ανθρώπους και τρωκτικά, διαφορετικά είδη θα μπορούσαν να επηρεαστούν με διαφορετικό τρόπο, σχετιζόμενο με το συγκεκριμένο είδος. Θα απαιτηθούν εκτενείς και διευρυμένες μελέτες σε ανθρώπους, ακόμα κι αν είναι δύσκολο να υλοποιηθούν, για να διευρύνουν τη γνώση μας στην AD και στην ηλικιακά εξαρτώμενη δυσβίωση (Bairamian et al., 2022).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - Ο ΑΞΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ-ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ (ASD)

Μικροβίωμα του εντέρου και ASD συμπτωματολογία

Μικροβίωμα του εντέρου και βλάβη του ΓΕ σε ASD

Συμπτώματα του ΓΕ (κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα και διάρροια ιδιαίτερα) έχουν αναφερθεί στο 46-84% των ατόμων με αυτισμό, γεγονός το οποίο έχει οδηγήσει στην υπόθεση

ότι η δυσβίωση του εντέρου μπορεί να είναι ιδιαίτερα σχετική με ASD (Autism spectrum disorder) ασθενείς και ΓΕ δυσφορία. Μελέτες που διερευνούν το μικροβίωμα του εντέρου σε παιδιά με ASD έχουν βρει μη φυσιολογικά πρότυπα μεταβολιτών που προέρχονται από το έντερο καθώς και ορισμένα είδη που διαφέρουν σημαντικά σε σχετική αφθονία από υγιή άτομα και συνδέονται έντονα με ΓΕ συμπτώματα (Parracho et al., 2005; Tomova et al., 2015; Hughes et al., 2018; Kang et al., 2018; Dan et al., 2020; Needham et al., 2020; Mortera et al., 2021).

Μέχρι σήμερα η ακριβής μικροβιακή σύσταση, η οποία είναι συνδεδεμένη με ASD δεν έχει ακόμη καθοριστεί, με αντιφατικά ευρήματα, τα οποία υπάρχουν στη ταξινομική διαίρεση, στο γένος και στάδια του είδους, όπως επίσης στην άλφα και βήτα ποικιλομορφία (Hughes et al., 2018). Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι αυτή η έλλειψη ομοφωνίας μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των διαφορών στις μεθόδους συλλογής, προεπεξεργασία, στατιστική ανάλυση, ηλικία, φύλο, διατροφή του συμμετέχοντος, τύπος του δείγματος, ASD ετερογένεια και παρουσία ΓΕ διαταραχών.

Εντερικό μικροβίωμα και ASD σχετιζόμενη συμπεριφορά

Θεωρείται ότι μια μακρά ιστορία συνεξέλιξης συνδέει την κοινωνική συμπεριφορά και το εντερικό μικροβίωμα μέσα στο ζωικό βασίλειο (Archie et al., 2015; Sherwin et al., 2019). Μια αμφίδρομη σχέση έχει παρατηρηθεί σε ζωικά μοντέλα, στα οποία το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει την κοινωνική συμπεριφορά, ενώ κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και κοινωνικές δομές επίσης επιδρούν στη σύσταση και τη λειτουργία του μικροβιώματος (Archie et al., 2015; Munger et al., 2018; Sherwin et al., 2019). Οι μελέτες που συνδέουν το εντερικό μικροβίωμα με την κοινωνική συμπεριφορά έχουν πραγματοποιηθεί σε μοντέλα τρωκτικών, συμπεριλαμβανομένων germ farms ποντικών γνωστά για τις φαινοτυπικές τους ομοιότητες με ανθρώπους με ASD.

Σε πειράματα τα οποία έγιναν από τους Desbonnet et al., αρσενικά ποντίκια κάτω από συνθήκες ελεύθερες μικροβίων υποβλήθηκαν σε κοινωνική αποφυγή και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και αναδείχθηκε έλλειψη ενδιαφέροντος στην κοινωνική επικοινωνία και κίνητρο, τα οποία θεωρούνται ASD συμπεριφορές. Όταν το μικροβίωμα μιας δεύτερης ομάδας ελεύθερων σε μικρόβια ποντικών αποικίστηκε με βακτήρια κοπράνων από νευροτυπικά ποντίκια με φυσιολογική συμπεριφορά, πολλά από αυτά τα ελλείματα συμπεριφοράς αναστράφηκαν, δείχνοντας τη σημαντικότητα υγιούς μικροβιώματος για τυπική κοινωνική λειτουργικότητα σε μοντέλα ποντικών. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την έννοια ότι βακτήρια του εντέρου τροποποιούν τα ASD συμπτώματα (Desbonnet et al., 2014).

Σε ανθρώπινες μελέτες και μοντέλα ποντικών με ASD, μεταβολίτες εντερικού μικροβιώματος έχουν συνδεθεί με συμπτώματα ASD και συνυπάρχουσες ΓΕ ανωμαλίες (Hughes et al., 2018; Kang et al., 2018; Dan et al., 2020; Needham et al., 2020). Οι Needham et al., ωστόσο, ανέφεραν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε μεταβολίτες κοπράνων και πλάσματος φυσιολογικά αναπτυσσόμενων και ASD παιδιών ανεξάρτητα της παρουσίας ΓΕ συμπτωμάτων

στην ASD ομάδα, δείχνοντας ότι μικροβιακές ανωμαλίες και η επιρροή τους στη συμπεριφορά μπορεί να μην είναι μοναδικές σε ASD ασθενείς με ΓΕ δυσλειτουργία. Έχει ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα των μεταβολιτών ήταν συνδεδεμένα με κλινικές συμπεριφορές, όπως μετρήθηκε από δύο κλινικές ASD αξιολογήσεις (ADOS) και (ADI-R) υποδεικνύοντας σημαντικές σχέσεις ανάμεσα σε μεταβολίτες, ΓΕ λειτουργία και συμπεριφορά (Needham et al., 2020). Σε μια άλλη μελέτη με ανθρώπους και μοντέλα ποντικών, οι Sharon et al μετέφεραν εντερικό μικροβίωμα από ASD και φυσιολογικά αναπτυσσόμενους ξενιστές σε ελεύθερα μικροβίων άγρια ποντίκια. Μετά τον αποικισμό του ASD, τα ποντίκια εμφάνισαν ποικίλες ASD συμπεριφορές, όπως αυξημένη επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά και ελαττωμένη κινητικότητα και επικοινωνία, όπως επίσης διαφορετικά μεταβολικά προφίλ συγκρινόμενα με ποντίκια απογόνους αποίκων με μικροβίωμα από TD (Sharon et al., 2019). Επιπρόσθετα με αυτές τις συμπεριφορές, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν βρει ελαττωμένη κοινωνικότητα, ελαττωμένη ευαισθησία σε κοινωνικές οσμές και απορυθμισμένα μεταβολικά μονοπάτια και μεταβολίτες σε ποντίκια ελεύθερα μικροβίων αποικισμένα με ASD βακτήρια (Needham et al., 2020; Xiao et al., 2021). Λαμβάνοντας όλα αυτά υπόψιν τις παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι το εντερικό μικροβίωμα και μερικοί από τους μεταβολίτες του επηρεάζουν ASD συμπεριφορές σε μοντέλα τρωκτικών με ASD συμπτώματα σε ασθενείς.

Θεραπεία εντερικού μικροβιώματος και μείωση της ASD συμπτωματολογίας

Προβιοτική θεραπεία

Δεδομένων προγενέστερων ευρημάτων ανάμεσα στο μικροβίωμα και στα συμπτώματα της ASD, ένας αριθμός μελετών έχουν ερευνήσει τη χρήση των προβιοτικών σαν μια δυναμική θεραπεία. Στην πραγματικότητα, τα προβιοτικά μπορούν να ανακουφίσουν τα ΓΕ συμπτώματα σε ASD (Autism spectrum disorder) και φυσιολογικά αναπτυσσόμενους πληθυσμούς (Isolauri et al., 2016; Wilkins et al., 2017; Partty et al., 2018; Patusco al, 2018). Έτσι τίθεται η ερώτηση εάν τα προβιοτικά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να θεραπεύσουν συμπτώματα συμπεριφοράς του ASD, ειδικότερα σε μοντέλα τρωκτικών. Οι Hsiao et al., χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο ποντικών ενεργοποίησης του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος (MIA), των οποίων οι απόγονοι εμφανίζουν πολλούς βασικούς φαινοτύπους ASD (π.χ., τροποποιημένη επικοινωνία, ανωμαλίες στην κοινωνική συμπεριφορά, στερεοτυπικές συμπεριφορές), μετά από προγεννητική μητρική θεραπεία με ιικό πολυϊτηνικό-πολυκυτιδυλικό οξύ (poly I:C) κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων σημείων της νευροανάπτυξής της. Παρατηρήθηκε ότι MIA απόγονοι εμφάνισαν ASD συσχετιζόμενες ανωμαλίες συμπεριφοράς, ενώ έχουν επίσης αυξημένη εντερική διαπερατότητα, μικροβιακές αλλαγές και μεταβολικές μεταβολές. Η από του στόματος χορήγηση του εντερικού κοινού *Bacteroides fragilis* διόρθωσε την εντερική διαπερατότητα, προήγαγε το εντερικό μικροβίωμα και τα προφίλ αιματολογικών μεταβολιτών και βελτίωσε την άνοια, τα συμπτώματα επικοινωνίας και

αισθητικο-κινητικότητα, αλλά όχι την κοινωνικότητα ή την κοινωνική προτίμηση σε ΜΙΑ απογόνους (Hsiao et al., 2013).

Αν και η βελτίωση όλων των κοινωνικών συμπτωμάτων δεν παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα μελέτη, προκλινική απόδειξη υποδεικνύει ότι άλλα στελέχη ή τύποι μικροβίων μπορούν να προάγουν την κοινωνική συμπεριφορά. Στην πραγματικότητα, διάφορες μελέτες έχουν επιδείξει ότι ποικίλα στελέχη του *Lactobacillus* μειώνουν τις κοινωνικές ελλείψεις σε ζωικά μοντέλα. Οι Buffington et al π.χ. βρήκαν ότι η χορήγηση του *L. reuteri* μείωσε τα κοινωνικά ελλείματα σε απογόνους τρωκτικών με υψηλών λιπαρών διατροφή, οι οποίες γεννιούνται με εντερικές μικροβιακές μεταβολές, επιβλαβείς στην κοινωνική τους λειτουργικότητα. Σε υποστήριξη της χρήσης στελεχών *Lactobacillus* σαν μέσο για τη θεραπεία των ASD συμπτωμάτων, μια πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η παρέμβαση με *L. plantarum* PS128 σε παιδιά με ASD μείωσε ανώμαλες συμπεριφορές και βελτίωσε κοινωνικές επικοινωνιακές διαταραχές (Liu et al., 2019).

Θεραπεία με μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων

Η μικροβιακή μεταμόσχευση κοπράνων έχει δείχτει ότι βελτιώνει τα συμπτώματα συμπεριφοράς ποικίλων νευροψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της ASD. Μια ερευνητική, μη-τυφλή και μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, με 18 παιδιά με ASD και 20 TD παιδιά, κατηγοριοποιημένα με την ηλικία και το φύλο, χωρίς ΓΕ διαταραχές αξιολόγησε τις επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης θεραπείας με μεταφορά μικροβιώματος (MTT), πάνω στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος και ΓΕ και ASD σχετιζόμενων συμπτωμάτων. Η MTT, η οποία συνδύασε θεραπεία με αντιβιοτικά, καθαρισμό του εντέρου, αντιόξινα του στομάχου και μια εκτεταμένη μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων, οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις σε ΓΕ και ASD συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων βελτιώσεων σε ελλείματα κοινωνικών δεξιοτήτων (Kang et al., 2017). Οι περισσότερες από αυτές τις αλλαγές διατηρήθηκαν και μάλιστα βελτιώθηκαν σημαντικά δύο χρόνια μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας. Επιπρόσθετα δείχτηκε ότι τα δύο προφίλ μεταβολιτών στο πλάσμα και τα κόπρανα της ομάδας ASD έγιναν πιο όμοια με αυτά των φυσιολογικά αναπτυσσόμενων αντίστοιχα που ακολούθησαν την MTT. Οι επιπτώσεις της FMT έχουν επίσης αξιολογηθεί σε ενήλικους ποντικούς ελεύθερους παθογόνων, χρησιμοποιώντας μικροχλωρίδα ανθρώπινου εντέρου από δότη, όπως και καλλιεργημένη σε εργαστήριο. Οι Chen et al., ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις σε διαταραχές συμπεριφοράς συνδεδεμένες με ASD, ειδικότερα συνδεδεμένες με άνοια και επαναληπτικές συμπεριφορές, όπως επίσης και μέτριες βελτιώσεις στην κοινωνική συμπεριφορά (Chen et al., 2020). Λαμβάνοντας όλα αυτά υπόψιν, δεδομένα μοντέλα τρωκτικών και προκαταρκτικές κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι παρεμβάσεις που εμπλέκουν προβιοτικά και FMT μπορούν να προσφέρουν στην κατανόηση της ASD και μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη θεραπειών.

Θεωρούμενοι μηχανισμοί του άξονα μικροβιώματος εντέρου-εγκεφάλου (BGM - Brain-Gut-Microbiome Axis) σχετιζόμενοι με ASD

Βιολογικές οδοί της Τρυπτοφάνης

Η τρυπτοφάνη μεταβολίζεται διαμέσου τριών βασικών βιολογικών οδών: της σεροτονίνης, της κυνουρενίνης (ΚΥΝ) και της ινδόλης. Πάνω από το 95% της τρυπτοφάνης οξειδώνεται και διασπάται σε μεταβολίτες ακολουθώντας το ΚΥΝ μονοπάτι (Cervenka et al., 2017). Είναι σημαντικό το ότι η τρυπτοφάνη είναι επίσης ο αποκλειστικός πρόδρομος στο νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη στον εγκέφαλο και στο έντερο(συντίθεται από τη δράση του ενζύμου τρυπτοφανική υδροξυλάση). Ενώ το μικροβίωμα του εντέρου παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην ισορροπία ανάμεσα στη σεροτονίνη και στην παραγωγή ΚΥΝ, η βιοσύνθεση της ινδόλης και των παραγώγων της ινδόλης από την τρυπτοφάνη είναι ολοκληρωτικά εξαρτώμενη από το ένζυμο τρυπτοφανάση, το οποίο βρίσκεται μόνο σε επιλεγμένα μικρόβια (Taleb, 2019). Πως οι αλλαγές στη σχετική αφθονία συγκεκριμένου μικροβιώματος του εντέρου συνεισφέρουν σε ρυθμίσεις αυτών των μονοπατιών, στον κεντρικό μεταβολισμό της τρυπτοφάνης και τελικά στη λειτουργία του εγκεφάλου και στη συμπεριφορά είναι ένα σημαντικό πεδίο έρευνας. Πολλά από αυτά τα ευρήματα επίσης απαιτούν διερεύνηση της σχέσης που ρυθμίζει κλινικά χαρακτηριστικά συμπτώματα νευροαναπτυξιακών διαταραχών, όπως η ASD (Autism spectrum disorder).

Βιολογικό μονοπάτι της ινδόλης και ASD

Η σύνθεση της ινδόλης καθοδηγείται από συγκεκριμένα βακτήρια, τα οποία μετατρέπουν την άπεπτη τρυπτοφάνη από τον αυλό του εντέρου σε ινδόλη και παράγωγα της ινδόλης, αποτελώντας ένα εξαιρετικό μικροβιακά εξαρτώμενο βιολογικό μονοπάτι (Taleb, 2019). Πολλές από τις μικροβιακές κατηγορίες, γένη και είδη συνδεδεμένα με την παραγωγή της ινδόλης και μεταβαλλόμενων προϊόντων της ινδόλης, τα οποία εμπλέκονται στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη της ASD και συσχετισμένων νευροψυχιατρικών διαταραχών. Ποντίκια από το μοντέλο MIA έχουν δείξει ανώμαλα υψηλά επίπεδα σε κρίσιμους μεταβολίτες του ορού, που παράγονται από μικρόβια του εντέρου, συμπεριλαμβανομένων 4-ethylphenylsulfate, serum indolpyruvate, indole-3-acryloylglycine, οι οποίοι ήταν τροποποιημένοι από θεραπεία με *B. Fragilis* (Hsiao et al., 2013). Σε σύγκριση, μια ανθρώπινη μελέτη επίσης βρήκε ότι οι ουρικοί μεταβολίτες σε ASD και παιδιά φυσιολογικά ανταπυσσόμενα σημαντικά διέφεραν κατά μήκος των μεταβολικών οδών της τρυπτοφάνης και της πουρίνης, υποδεικνύοντας ότι το εντερικό μικροβίωμα συνεισφέρει στον ανώμαλο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης στην ASD (Gevi et al., 2016). Ειδικότερα οι μεταβολίτες, προερχόμενοι από τα εντερικά βακτήρια indolyl-3-acetic acid και indolyl lactate, ήταν

περισσότεροι στην ομάδα ASD, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα. Αυτά τα μεταβαλλόμενα ανθρώπινα μονοπάτια επικαλύπτονται με αυτά από μοντέλα ποντικών, παρουσιάζοντας μια δυναμική παθοφυσιολογική εξήγηση για πολλές συμπεριφορικές μεταβολές του αυτισμού.

Βιολογικό μονοπάτι της Κυνουρενίνης και ASD

Το ΚΥΝ βιολογικό μονοπάτι, το οποίο επίσης προέρχεται από την τρυπτοφάνη και ρυθμίζεται από το μικροβίωμα του εντέρου, εξαρτάται από την indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) και σε μικρότερο βαθμό από την tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) για μεταβολισμό (Kennedy et al., 2017). Η IDO, η οποία εκφράζεται σε όλους τους ιστούς του σώματος, είναι τυπικά ενεργοποιημένη στην παρουσία προφλεγμονωδών κυτοκινών, ενώ η TDO, η οποία εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, είναι ενεργοποιημένη από γλυκοκορτικοειδή. Όταν μεταφέρεται από την τρυπτοφάνη, το ΚΥΝ μεταβολίζεται σε δύο μεταβολίτες, το νευροπροστατευτικό κυνουρενικό οξύ (KA) και το νευροτοξικό κυνολονικό οξύ (QA). Πρόσφατη απόδειξη υποδεικνύει ότι τροποποιημένος μεταβολισμός του ΚΥΝ είναι ενδεικτικός μεγαλύτερης τρυπτοφανικής εξάντλησης και ελαττωματικού σεροτονινεργικού μονοπατιού στην ASD (Lim et al., 2015).

Αν και υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία που συνδέει το μικροβίωμα του εντέρου με το ΚΥΝ βιολογικό μονοπάτι σε ανθρώπινους πληθυσμούς με ASD, μελέτες έχουν παράσχει απόδειξη που υποστηρίζει αυτή τη σχέση. Είναι ενδιαφέρον ότι οι Luna et al., βρήκαν στη μελέτη τους για ASD μικροβίωμα, ότι μαζί με τα επίπεδα τρυπτοφάνης και σεροτονίνη, τα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών είναι σχετιζόμενα με συγκεκριμένα βακτηριακά είδη, σε παιδιά με ASD, και λειτουργικές ΓΕ συννοσηρότητες (Luna et al., 2016). Δεν υπήρξε άμεση σύνδεση στο ΚΥΝ μονοπάτι. Ωστόσο, επειδή η IDO ενεργοποιείται τυπικά σε αντίδραση στις κυτοκίνες, υπάρχει λόγος να ερευνηθεί εάν το ανώμαλο μικροβιακό προφίλ των ατόμων με ASD εμπλέκεται στην απορρύθμιση του ΚΥΝ μονοπατιού.

Το μονοπάτι της σεροτονίνης και η ASD

Η σεροτονίνη είναι σημαντική για τη ρύθμιση της διάθεσης, υψηλότερη γνωστική λειτουργία και για τη νευροανάπτυξη τόσο του ΚΝΣ όσο και του ΕΝΣ (Enteric Nervous System). Αν και η πλειοψηφία της σεροτονίνης (>90%), προέρχεται από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα στο ΓΕ σωλήνα, σεροτονίνη συντίθεται επίσης στους νευρώνες του ΕΝΣ και του ΚΝΣ, ειδικότερα στους πυρήνες ράχης στο στέλεχος. Το εντερικό μικροβίωμα και οι μεταβολίτες του μπορούν να επηρεάσουν την κεντρική και την περιφερική παραγωγή σεροτονίνης και τον μεταβολισμό διαμέσου μιας ποικιλίας μηχανισμών. Επειδή μόνο ένα μικρό ποσοστό τρυπτοφάνης μετατρέπεται σε σεροτονίνη, όποια μεταβολή στο μεταβολισμό της και διαθεσιμότητα μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό κίνδυνο στην υγεία (Palego et al., 2016).

Περίπου το 30% ασθενών με ASD, έχουν υπερσεροτονιναιμία, ή αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στο ολικό αίμα, το οποίο οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή σεροτονίνης από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα στο έντερο (Muller et al., 2015). Βασισμένοι σε όμοια και επαναλαμβανόμενα ευρήματα, θεωρείται ότι η υπερσεροτονιναιμία μπορεί να εκπροσωπεί ένα υψηλό κληρονομικό βιοδείκτη της ASD και έτσι το μονοπάτι της σεροτονίνης μπορεί να είναι ολοκληρωτικά δυσλειτουργικό σε μία τουλάχιστον υποομάδα ατόμων με ASD (Anderson et al., 1990; Muller et al., 2015). Σε προκλινικά μοντέλα, η υπερσεροτονιναιμία, έχει συνδεθεί με ελλείματα στην κοινωνική συμπεριφορά, τα οποία είναι χαρακτηριστικά του ASD. Οι Tanaka et al., βρήκαν πχ ότι η διατροφή πτωχή σε τρυπτοφάνη, η οποία ελαττώνει τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο και ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων μέσα στο σεροτονινικό σύστημα βελτίωσε κοινωνικές διαταραχές γενετικά ρυθμισμένων ποντικών με ASD (Tanaka et al., 2018). Οι Lim et al., αναφέρουν αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης σε μοντέλα περιβαλλοντικού παράγοντα κινδύνου ποντικών με ASD που σχετίστηκαν με αλλαγές σε βακτήρια τα οποία είναι γνωστό ότι διεγείρουν την παραγωγή σεροτονίνης, υποδηλώνουν ότι οι αλλαγές στη σεροτονίνη και η υπερσεροτονιναιμία γενικότερα μπορούν να έχουν μικροβιακή προέλευση (Lim et al., 2017). Η σύνδεση ανάμεσα στη σεροτονίνη και το μικροβίωμα έχει παρατηρηθεί σε ανθρώπους, όπως δείχτηκε από μια σύνδεση ανάμεσα σε αυξημένη ποικιλία συμπτωμάτων στον ΓΕ σωλήνα και υπερσεροτονιναιμία σε ASD (Marler et al., 2015). Άλλες μελέτες που ερευνούν τη δυσλειτουργία που συνδέεται με σεροτονίνη σε παιδιά με ASD και συμπτώματα που συμβαίνουν στο ΓΕ σωλήνα, έχουν εμπλέξει μεταβολίτες κοπράνων στο μεταβολικό δίκτυο ποικίλων νευροδιαβιβαστών, συμπεριλαμβανομένης και της σεροτονίνης και έχουν βρει αυξημένα επίπεδα σεροτονινεργικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου του 5-HIAA, που είναι ο βασικός μεταβολίτης της σεροτονίνης, στο παχύ έντερο σε ASD νέους με συνυπάρχουσες λειτουργικές διαταραχές του ΓΕ (Luna et al., 2016). Αυτά τα επίπεδα μεταβολιτών, που είναι συνδεδεμένα με τη δυσβίωση ποικίλων βακτηριακών ειδών, δημιουργούν ένα δυναμικό μικροβιακό προφίλ για την ASD.

Η SERT Ala56, η πιο κοινή παραλλαγή του εκλεκτικού για τη σεροτονίνη μεταφορέα, που είναι υπεύθυνος για την επαναπρόσληψη σεροτονίνης στον εγκέφαλο και το έντερο, έχει βρεθεί να υπερεκφράζεται σε ASD ασθενείς και συνδέεται με νευροβιολογικά και ΓΕ συμπτώματα σε ένα γενετικά ρυθμισμένο μοντέλο ποντικού με ASD (Israelyan et al., 2018). SERT Ala56 ποντίκια εμφανίζουν δυσλειτουργία που συνδέεται με σεροτονίνη, συμπεριλαμβανομένης υπερβολικής κάθαρσης της κεντρικής σεροτονίνης, επαυξημένη ευαισθησία του σεροτονινικού υποδοχέα και υπερσεροτονιναιμία. Μελέτη αναφέρει θετική σχέση της σεροτονίνης και των επιπέδων SERT με ποικιλία συμπτωμάτων αυτισμού σε ανθρώπους (Abdulamir et al., 2018). Επιπλέον πολυάριθμες ζωικές μελέτες, έχουν εμπλέξει γονιδιακούς πολυμορφισμούς του SERT, όπως επίσης και γενετική και επιφανειακή έκφραση και λειτουργία μεταφορέων, σε επαναληπτικές συμπεριφορές και κοινωνικά ελλείματα συμπεριφοράς της ASD (Garbarino et al., 2018).

Συνεισφέροντας στη σύνδεση ανάμεσα στη σεροτονίνη, το μικροβίωμα του εντέρου και την ASD, το BTBR μικροβιακό στέλεχος έχει δείχτει να εμφανίζει μειωμένη SERT συγκέντρωση

και δέσμευση σε όλο τον εγκέφαλο και αυξημένη σεροτονινική δραστηριότητα στον ιππόκαμπο, αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα συνδεδεμένες με αργή ΓΕ κινητικότητα και εξασθενημένη εντερική παραγωγή σεροτονίνης και αυξημένη κοινωνικότητα, η οποία συνοδεύει τη σύντομη έκθεση σε σεροτονινεργικούς υποδοχείς επαναπρόσληψης και τρυπτοφανικού συμπληρώματος (Gould et al., 2010; Chadman, 2011; American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013; Golubeva et al., 2017; Gould et al., 2013; Zhang et al., 2014; Banker et al., 2021). Μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι μεταβαλλόμενο εντερικό μικροβίωμα, εμπλέκεται στο τρυπτοφάνη-σεροτονίνη μεταβολικό μονοπάτι στο ASD και παρέχει μια βάση για μελλοντικές έρευνες στοχεύοντας να ανακουφίσουν τη ΓΕ οδό και κατά συνέπεια συμπτώματα συμπεριφοράς ασθενών με ASD.

Οι Fung et al., έδειξαν ότι το εντερικό βακτήριο *Turicibacter sanguinis*, εκφράζει ένα νευροδιαβιβαστή sodium symporter related protein, με αλληλουχία και δομική ομολογία προς τον SERT των θηλαστικών. Αυτό το μικρόβιο εισάγει σεροτονίνη, διαμέσου ενός μηχανισμού, ο οποίος όπως ο ομόλογός του ξενιστής, αναστέλλεται από τον εκλεκτικό αναστολέα της επαναπρόσληψης ινσουλίνης, της φλουοξετίνης (Fung et al., 2019). Η σεροτονίνη μειώνει την έκφραση των παραγόντων σπορίωσης και των μεμβρανικών μεταφορέων στο *T. sanguinis*, η οποία αναστρέφεται από την έκθεση στη φλουοξετίνη. Θεραπεύοντας τον *T. sanguinis* με σεροτονίνη ή φλουοξετίνη τροποποιείται ο ανταγωνιστικός αποικισμός στη ΓΕ οδό ποντικών που θεραπεύτηκαν με αντιβιοτικά. Μεταβολές στις αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις μικροβίου ξενιστή στους μεταβολίτες της τρυπτοφάνης φαίνεται να παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της ASD, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του εντέρου (Chernikova et al., 2021).

Η σεροτονίνη στον εγκέφαλο και σχέσεις με τη συμπεριφορά

Ποικίλες λειτουργικές νευροαπεικονιστικές μελέτες υποδεικνύουν ότι το «μικροβιωματικά» ρυθμιζόμενο σεροτονινεργικό σύστημα, επηρεάζει τη νευρική λειτουργικότητα στο ASD. Για παράδειγμα μελέτες που έγιναν με τομογραφία εκπομπής ποσιτρονίων (PET), έχουν παρατηρήσει άτυπη σεροτονινεργική λειτουργικότητα, καθ' όλο τον εγκέφαλο, η οποία ήταν συνδεδεμένη με μεγαλύτερα κοινωνικά ελλείματα σε άτομα με ASD (Nakamura et al., 2010; Beversdorf et al., 2012). Μια μελέτη αναφέρει ότι συμμετέχοντες με ASD, είχαν σημαντικά λιγότερη σύνδεση των υποδοχέων της θαλαμικής σεροτονίνης σε σύγκριση με τους μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και αυτό το δυναμικό σύνδεσης στην ομάδα ASD ήταν αρνητικά συνδεδεμένο με διαταραχές της κοινωνικής συμπεριφοράς (Beversdorf et al., 2012). Μια άλλη PET μελέτη βρήκε μια καθολική μείωση στη δέσμευση σεροτονίνης σε ενήλικες με ASD (Fung et al., 2019). Εξάλλου, μειωμένη σύνδεση σεροτονίνης στον πρόσθιο και οπίσθιο κυκλικό φλοιό, συσχετίστηκε με εξασθενημένη γνωστική λειτουργικότητα, ενώ η μειωμένη σύνδεση στο θάλαμο ήταν συνδεδεμένη με επαναληπτικές συμπεριφορές (Nakamura et al., 2010). Μια πιο πρόσφατη PET μελέτη βρήκε χαμηλότερη διαθεσιμότητα του μεταφορέα σεροτονίνης, στη συνολική φαϊά ουσία και στο στέλεχος ενηλίκων με ASD (Andersson et al.,

2020). Η διαθεσιμότητα του σεροτονινεργικού υποδοχέα στον επικλινή πυρήνα και στον φακοειδή πυρήνα, ήταν θετικά συνδεδεμένη με κοινωνική γνωστική λειτουργία, υποδεικνύοντας ότι ο σεροτονινεργικός υποδοχέας, μπορεί να είναι δείκτης, που μπορεί να στοχευτεί σε φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

Επιπρόσθετα, ένας πολυμορφισμός του γονιδίου του σεροτονινικού μεταφορέα (5HTTLPR), έχει δειχτεί να επηρεάζει τη λειτουργία του εγκεφάλου στην ASD. Βραχείες παραλλαγές του 5HTTLPR, οι οποίες μειώνουν την έκφραση του σεροτονινικού μεταφορέα, συσχετίζονται με διαταραχή της κοινωνικής επικοινωνίας και αλληλεπιδράσεων σε άτομα με ASD (Lesch et al., 1996; Tordjman et al., 2001; Brune et al., 2006). Αυτό είναι σε συμφωνία με άλλα ευρήματα, τα οποία έχουν συνδέσει τον 5HTTLPR με το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας (DMN), ένα νευρωνικό δίκτυο, που πυροδοτείται κατά τη διάρκεια παθητικής, αυτοαναφορικής, γνωστικής διαδικασίας και συνδεδεμένο με την κοινωνική γνωστική λειτουργία (Buckner et al., 2008). Οι Wiggins et al., αναφέρουν ότι ενώ νέοι με ASD που είχαν χαμηλά εκφραζόμενα 5HTTLPR αλληλόμορφα είχαν δυνατότερη οπίσθια-πρόσθια DMN συνδετικότητα από εκείνους με υψηλά εκφραζόμενους γονότυπους, το αντίθετο ήταν αληθές για μάρτυρες. Έτσι η επικοινωνία σε κατάσταση ηρεμίας, δείχτηκε να επηρεάζεται από τον 5HTTLPR από ένα διαφορετικό πρότυπο σε ASD σε σχέση με μάρτυρες, δείχνοντας ότι άτομα με χαμηλά εκφραζόμενους 5HTTLPR γονότυπους μπορεί να περιλαμβάνουν ένα υπότυπο της ASD (Wiggins et al., 2012).

Οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι νέοι με ASD με χαμηλή έκφραση των 5HTTLPR γονότυπων είχαν επίσης άτυπη λειτουργία αμυγδαλής κατά την εκτέλεση κοινωνικών καθηκόντων. Κατά τη διάρκεια της παρατήρησης της εργασίας επεξεργασίας προσώπου, νέοι με χαμηλή έκφραση 5HTTLPR γονότυπων απέτυχαν να δείξουν «αμυγδαλοειδή» εξοικείωση σε επαναλαμβανόμενη παρατήρηση λυπημένων προσώπων σε σύγκριση με μάρτυρες και ASD νέους με υψηλή έκφραση γονοτύπων (Wiggins et al., 2013; Velasquez et al., 2016). Βασιζόμενοι πάνω σε αυτά τα ευρήματα οι Velasquez et al., έδειξαν ότι όταν βλέπουμε ευτυχισμένα πρόσωπα, η ομάδα ASD με τη χαμηλή έκφραση γονοτύπων είχε ανώμαλα υψηλούς ρυθμούς λειτουργικής συνδετικότητας ανάμεσα στην αμυγδαλή και στην υπογενή ACC (anterior cingulate cortex) συνδετικότητα, σε σχέση με ASD άτομα με υψηλή έκφραση γονοτύπων και μάρτυρες υψηλότερης και χαμηλότερης έκφρασης γονοτύπων. Οι ASD συμμετέχοντες με αυξημένη αμυγδαλή-υπογενή ACC συνδετικότητα, περιοχές κλειδιά εμπλέκονταν σε συναισθηματική διέγερση και ρύθμιση, επίσης έδειξαν υψηλότερη έκφραση γονοτύπων του 5HTTLPR και λιγότερη κοινωνική δυσλειτουργία. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι στην ASD, είναι πιθανό κάποια κοινωνικο-συναισθηματική λειτουργία κατά τη διάρκεια της ηρεμίας, να επηρεάζεται από ατυπικότητες στο σεροτονινεργικό σύστημα. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν περαιτέρω τη σημαντικότητα του 5HTTLPR, στην εξέταση της ετερογένειας της κοινωνικής λειτουργίας στην ASD. Παρόλα αυτά μια πρόσφατη μετά ανάλυση βρήκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση για άμεση επίδραση του 5HTTLPR πολυμορφισμού στον κίνδυνο για ASD (Wang et al., 2019). Περαιτέρω αναλύσεις σε μεγαλύτερο εύρος δειγμάτων με πιο ομοιογενείς υποομάδες της ASD είναι απαραίτητες.

Η έρευνα επίσης συστήνει ότι υπάρχουν διαφορές στις ομάδες ανάμεσα σε ASD και φυσιολογικά αναπτυσσόμενες νευρωνικές αποκρίσεις προς τη σεροτονινεργική διαθεσιμότητα. Μία fMRI μελέτη αναφέρει ότι αυξημένη σεροτονίνη (διαμέσου αναστολέα της επιλεκτικής επαναπρόσληψης σεροτονίνης), συσχετίζεται με παρατεταμένη νευρική ενεργοποίηση σε περιοχές του εγκεφάλου συνδεδεμένες με το συναίσθημα κατά τη διάρκεια προσωπο-συναισθηματικής εργασίας σε ενήλικες με ASD, σε σύγκριση με νευροτυπικούς μάρτυρες, οι οποίοι εκτέθηκαν σε μια αναμενόμενη εξοικειωμένη απόκριση (Wong et al., 2020). Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι ο ομοιοστατικός έλεγχος αυτών των περιοχών μεταβάλλεται από τη σεροτονίνη σε ASD. Δύο άλλες fMRI μελέτες βρήκαν ότι η οξεία τρυπτοφανική εξάντληση (η οποία ελαττώνει τα τρυπτοφανικά επίπεδα) συσχετίζεται με διαταραχή στο πρόσωπο και ανασταλτική διαδικασία στην ASD (Daly et al., 2012; Daly et al., 2014).

Παρά την εκτενή απόδειξη, η οποία δείχνει μεταβολές στο μονοπάτι της τρυπτοφάνης και στο σεροτονινεργικό σύστημα της ASD, δεν υπάρχει ομοφωνία στην τρέχουσα βιβλιογραφία στην τρυπτοφανική διαθεσιμότητα και στην επιρροή της στη συμπεριφορά σε ασθενείς με ASD. Ενώ μελέτες έχουν υποδείξει ότι μειωμένα επίπεδα τρυπτοφάνης και μειωμένος τρυπτοφανικός μεταβολισμός είναι μόνιμα χαρακτηριστικά της ASD, μια μεταγενέστερη μελέτη έδειξε αυξημένα και ελαττωμένα επίπεδα τρυπτοφάνης σε νέους με ASD, τα οποία πάλι μπορεί να συνδέονται με ASD ετερογένεια και σημειώνει την ανάγκη για ASD υπο-ομαδοποίηση (Kaluzna-Czaplinska et al., 2010; Adams et al., 2011; Naushad et al., 2013; Boccuto et al., 2013; Kaluzna-Czaplinska et al., 2017). Οι δυνητικοί ρόλοι της οξυτοσίνης και άλλων δεικτών στην ASD έχουν επίσης συζητηθεί και είναι πιθανόν ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην οξυτοσίνη και τη σεροτονίνη μπορούν περαιτέρω να επηρεάσουν την παθοφυσιολογική διαδικασία της ASD (Ooi et al., 2016; Maes et al., 2020). Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για την κατανόηση των πολύπλοκων νευροχημικών διαδικασιών που συσχετίζουν τον άξονα μικροβιώματος εντέρου-εγκεφάλου με τον τρυπτοφανικό μεταβολισμό και την ASD.

Μικροβίωμα και Κοινωνικός εγκέφαλος: Δομή και λειτουργία

Προκλινικές μελέτες, οι οποίες δείχνουν μια αλληλεπίδραση ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και την κοινωνική συμπεριφορά, δίνουν έμφαση στο ρόλο των μικροβιώματος στη λειτουργία του εγκεφάλου (Liu et al., 2019; Izuno et al., 2021). Πρόσφατες μελέτες, οι οποίες συνδέουν τη νευροαπεικόνιση με το προφίλ του μικροβιώματος του εντέρου σε ανθρώπους έχουν αποσαφηνίσει τη σχέση ανάμεσα στο εντερικό μικροβίωμα και τη δομή και τη λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου και δικτύων που είναι γνωστό ότι μεταβάλλονται στην ASD. Δεν υπάρχουν μελέτες ως σήμερα, οι οποίες να έχουν εστιάσει στο μικροβίωμα του εντέρου και τη νευρική λειτουργία σε άτομα με ASD. Παρόλα αυτά, ένας μεγάλος αριθμός παρατηρήσεων συστήνει ότι η λειτουργία του εγκεφάλου μπορεί να ρυθμίζεται από αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα διαμέσου μεταβολικών και σηματοδοτικών μονοπατιών. Ειδικότερα η αμυγδαλή,

ο προσαγωγίος φλοιός και η νησίδα (ίνσουλα), τα οποία είναι σημαντικά για τη γνωστική λειτουργία και τη συναισθηματική ρύθμιση, λαμβάνουν προσαγωγική σπλαγγνική είσοδο και είναι γνωστά ότι έχουν ανώμαλη εξέλιξη στην ASD (Baron-Cohen et al., 2000; Silani et al., 2008; di Martino et al., 2009; Senju and Johnson, 2009; Uddin and Menon, 2009; Kliemann et al., 2018; Tottenham et al., 2013; Richey et al., 2015; Rosenblau et al., 2016; Francis et al., 2018; Leung et al., 2018; Nomi et al., 2018). Αυτές οι περιοχές είναι επίσης ένα μέρος μεγαλύτερων νευρονικών δικτύων τα οποία εμπλέκουν κοινωνικο-συναισθηματική διαδικασία, η οποία πιστεύεται ότι μεταβάλλεται στην ASD (Ogai et al., 2003; Ebisch et al., 2010; Hagen et al., 2012; Pitskel et al., 2014; Fishmanetal et al., 2018; Odriozola et al., 2018).

Αμυγδαλή και μικροβίωμα

Η αμυγδαλή αποτελείται από διμερείς πυρήνες, οι οποίοι συσχετίζονται με την υψηλού επιπέδου επεξεργασία πληροφορίας, συναισθηματικές διαδικασίες και συμπεριφορές, τη λήψη αποφάσεων και την κοινωνική συμπεριφορά. Πρόσφατη μελέτη εστιάζει στο πώς το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει τη λειτουργία της αμυγδαλής καθώς και τις πιθανές επιπτώσεις στη θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών, οι οποίες είναι συνδεδεμένες με την απορρύθμιση της αμυγδαλής (Cowan et al., 2017). Μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι η κατάσταση του μικροβιώματος επηρεάζει την αμυγδαλή σε όγκο, μορφολογία, πυκνότητα, κλπ (Stilling et al., 2015; Luczynski et al., 2016; Hoban et al., 2017). Η ποικιλομορφία του μικροβιώματος, συσχετίζεται αρνητικά με τη λειτουργία της αμυγδαλής κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων ανάπτυξης του ανθρώπινου εγκεφάλου (Gao et al., 2019).

Δεδομένης της στενής σχέσης ανάμεσα στις διαταραχές της αμυγδαλής σε περίπτωση ASD και στην πρόσφατη έρευνα, η οποία δείχνει τη σχέση του εντερικού μικροβιώματος και της αμυγδαλής, γίνεται κατανοητό πως η επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στη δομή και λειτουργία της αμυγδαλής σε περίπτωση ASD, υποδηλώνει κοινωνικές και συναισθηματικές διαταραχές. Περαιτέρω έρευνα, η οποία εξετάζει την κοινωνικότητα και το εντερικό μικροβίωμα σε άτομα με ASD μπορεί να βοηθήσει προς στοχευμένη θεραπεία (Gadad et al., 2013; Gibbard et al., 2017; Weir et al., 2017; Avino et al., 2018).

Νησίδα (ίνσουλα) και μικροβίωμα

Υποπεριοχές του φλοιού της νησίδας (ίνσουλα), παίζουν σημαντικούς ρόλους στην επεξεργασία πληροφοριών από τα αισθητήρια όργανα, όπως και της αυτόνομης και ενδοδεκτικής πληροφορίας από τα σπλάγγνα και πιστεύεται ότι εμπλέκονται σε κοινωνικο-συναισθηματικές διαδικασίες (Uddin et al., 2017). Η πρόσθια νησίδα (ίνσουλα), ιδιαίτερα, χρησιμεύει σαν κρίσιμος κόμβος ενός δικτύου που ανιχνεύει εξέχοντα γεγονότα και επεξεργάζεται εσωτερικά φυσιολογικά σήματα (συμπεριλαμβανομένων των εντερικών

σημάτων) και εξωτερικά αισθητικά ερεθίσματα που ορίζουν την συμπεριφορά (Menon et al., 2010; Mayer et al., 2011). Μειωμένη συνδετικότητα στην πρόσθια νησίδα και δυσλειτουργία αυτού του δικτύου συσχετίζονται με την ASD (Uddin et al., 2009).

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν μελέτες επάνω στη σχέση της νησίδας με το μικροβίωμα σε άτομα με ASD, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις από υγιή άτομα και από άτομα με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου που υποδηλώνουν ότι η δομή της νησίδας επηρεάζεται από διαταραχές στο μικροβίωμα (Chong et al., 2019; Ianiri et al., 2019).

Πληθώρα μελετών έχουν δώσει ευρήματα που συσχετίζουν τις αλλαγές στο μικροβίωμα με τις αλλαγές σε επίπεδο φλοιού της νησίδας (Finegold et al., 2010; Kang et al., 2013; Hong et al., 2013; Biedermann et al., 2013; Hong et al., 2014; Liu et al., 2015; Qi et al., 2015; Weng et al., 2016; Tillisch et al., 2017; Labus et al., 2017; Curtis et al., 2018; Osadchiy et al., 2018; Xu et al., 2019). Κατά συνέπεια δημιουργείται η ανάγκη για μελέτη επάνω στη ποικιλομορφία του μικροβιώματος και στο πώς η ρύθμιση του επηρεάζει τη δραστηριότητα του εγκεφάλου ώστε να συμβάλλει στη θεραπεία νευροψυχιατρικών διαταραχών συνδεδεμένων με ανωμαλίες της νησίδας, συμπεριλαμβανομένης της ASD.

Εντερικό μικροβίωμα και περιοχές του εγκεφάλου συνδεδεμένες με το συναίσθημα

Μελέτες έχουν αναφέρει συσχέτιση ανάμεσα στο εντερικό μικροβίωμα και στη λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με το συναίσθημα, κυρίως με την αμυγδαλή και την νησίδα (ίνσουλα) (Tillisch et al., 2013). Μία παρόμοια συσχέτιση έχει δείξει ότι η θεραπεία με *Bifidobacterium* συνδέεται με μειωμένα επίπεδα κατάθλιψης και μειωμένη δραστηριότητα στην αμυγδαλή, καθώς και στις πρόσθιες λιμβικές περιοχές σε IBS (Irritable Bowel Syndrome) ασθενείς (Pinto-Sanchez et al., 2017).

Πιο πρόσφατα, αρνητική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στην άλφα ποικιλομορφία και συνδετικότητα της αμυγδαλής με το θάλαμο, όπως επίσης και της δεξιάς πρόσθιας νησίδας (ίνσουλα) με τη ACC, υποδηλώνοντας ότι υψηλότερα επίπεδα ποικιλομορφίας του μικροβιώματος μπορεί να σχετίζονται με λιγότερο αποτελεσματικούς μηχανισμούς επεξεργασίας του συναισθήματος και της αίσθησης απειλής (Gao et al., 2019).

Το μικροβίωμα έχει επίσης συνδεθεί με τη μικροδομή της λευκής ουσίας και το πάχος του φλοιού σε περιοχές του εγκεφάλου σχετιζόμενες με το συναίσθημα και τη γνωστική λειτουργία. Μία μελέτη πάνω σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους βρήκε ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ποικιλομορφία του μικροβιώματος κοπράνων και σε κλασματική ανισοτροπία (fractional anisotropy) (Green et al., 2018; Chen et al., 2020).

Νευροαπεικονιστικές μελέτες υποδεικνύουν ότι παράμετροι του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να είναι συνδεδεμένες με την κοινωνική και συναισθηματική δομή και λειτουργία του εγκεφάλου σε μια μεγάλη ποικιλία πληθυσμών, ιδιαίτερα σε άτομα με IBS (Fernandez-Real et al., 2015; Tillisch et al., 2017). Ερευνητές χρησιμοποιούν αυτήν τη

συσχέτιση για την καλύτερη κατανόηση των νευροψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων της ADHD, της άνοιας, της κατάθλιψης και της σχιζοφρένειας (Pinto-Sanchez et al., 2017; Aarts et al., 2017; He et al., 2018; Li et al., 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 - ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

8.1 Διατροφή και Μικροβίωμα

Πολλοί παράγοντες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη σύνθεση και/ή την ενεργητικότητα του εντερικού μικροβιώματος από τον πρώτο αποικισμό μετά τη γέννηση και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (περιβάλλον, φαρμακευτική θεραπεία, διατροφή, φυσική δραστηριότητα, στρες, κλπ.). Η δίαιτα ενεργεί ως ο πιο σημαντικός παράγοντας στο εντερικό μικροβίωμα, του οποίου η σύνθεση ποικίλει ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς, πολιτισμούς και διαιτητικές συνήθειες (Delzenne and Rodriguez, 2022). Αποδείξεις για το ρόλο της δίαιτας και των συνηθειών διατροφής στο μικροβίωμα προέκυψαν με τη σύγκριση μικροβιώματος κοπράνων ανθρώπων και άλλων θηλαστικών ειδών τα οποία ζουν σε ζωολογικούς κήπους αλλά και στη φύση (Ley et al., 2008). Η διατροφή επηρεάζει τη βακτηριακή ποικιλομορφία, η οποία σταδιακά αυξάνει από τα σαρκοφάγα σε παμφάγα και φυτοφάγα είδη. Το εντερικό μικροβίωμα των ανθρώπων, οι οποίοι ζουν ένα σύγχρονο τρόπο ζωής είναι τυπικά των παμφάγων πρωτευόντων ζώων. Μια μελέτη, πρότεινε ότι οι μακροπρόθεσμες δίαιτες μπορούν να συνδεθούν με διαφορετική εντερική μικροβιακή συμμετοχή, στις οποίες επικρατούν είτε τα *Bacteroides* (για δίαιτες πλούσιες σε ζωικά λίπη και πρωτεΐνες) ή *Prevotella* (για δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες) (Wu et al., 2011). Εκτός από τις συνήθειες φαγητού, η βραχυπρόθεσμη κατανάλωση αποκλειστικά ζωικών προϊόντων επίσης μεταβάλλει τη σύνθεση του μικροβιώματος αυξάνοντας την αφθονία των *Alistipes*, *Bifidobacteria* και *Bacteroides* και ελαττώνοντας τα επίπεδα κάποιων ειδών που μεταβολίζουν φυτικούς πολυσακχαρίτες (*Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus bromii*). Το μικροβίωμα από κατοίκους των ΗΠΑ με μια τυπική δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες εμφανίζεται λιγότερο πλούσιο σε σχέση με το μικροβίωμα από Μαλαισιανούς και Αμερικανούς οι οποίοι καταναλώνουν δίαιτες στις οποίες κυριαρχεί το καλαμπόκι και η κασάβα (Yatsunenko et al., 2012).

Επιπρόσθετα με τις επιπτώσεις της στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, η διατροφή επίσης επηρεάζει την παραγωγή εντερικών μικροβιακών μεταβολιτών και άρα τη λειτουργία του μικροβιώματος (Delzenne et al., 2020). Για παράδειγμα, το μεταβολικό προφίλ από χορτοφάγα άτομα περιέχει ένα υψηλότερο επίπεδο μεταβολιτών, οι οποίοι παράγονται από το εντερικό μικροβίωμα και διαφέρει από το αντίστοιχο των παμφάγων. Αυτό προτείνει ότι το μικροβίωμα μπορεί ταχέως να προσαρμόζει τη δομή του και τη λειτουργία του σε ανταπόκριση στη δίαιτα. Οι πιο καλά περιγραφέντες βιοενεργοί μεταβολίτες, που παράγονται από το εντερικό μικροβίωμα είναι τα βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα, παραγόμενα από μικροβιακή ζύμωση των τροφικών πολυσακχαριτών και έχουν ποικίλες ωφέλιμες ιδιότητες

(πηγή ενέργειας για τα κύτταρα του εντερικού βλενογόνου, τροποποίηση της εντερικής φλεγμονής, ρύθμιση του μεταβολισμού) (Samuel et al., 2008; Donohoe et al., 2011). Δυστυχώς, κάποιες άλλες βιοενεργείς ενώσεις οι οποίες προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις μικροβιώματος-διατροφής μπορούν να έχουν βλαπτικές επιδράσεις για τη φυσιολογία του ξενιστή, ενώ οι επιδράσεις ενός μεγάλου ποσοστού εντερικά προερχόμενων μεταβολιτών είναι ακόμη άγνωστες (Rodriguez et al., 2021).

Διατροφικές και Μεταβολικές διαταραχές σχετίζονται με αλλαγές του μικροβιώματος

Ποικίλα δεδομένα υποστηρίζουν ότι αλλαγές στη σύνθεση του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος επηρεάζουν το μεταβολισμό του ξενιστή και συνδέονται με μια ποικιλία ασθενειών. Δύο σημαντικές μελέτες υπογράμμισαν τη σχέση ανάμεσα στην αφθονία των βακτηρίων του εντέρου και των μεταβολικών αλλαγών που προκύπτουν από διατροφικές διαταραχές, οι οποίες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της παχυσαρκίας (Cotillard et al., 2013; Le Chatelier et al., 2013). Οι Cotillard et al. παρατήρησαν ότι δίαιτα που προκάλεσε απώλεια βάρους (υψηλή πρωτεΐνη και υψηλές ίνες κατά τη διάρκεια έξι εβδομάδων και 20% αύξηση στη συνολική ενέργεια), βελτίωσε τη γονιδιακή «αφθονία» και τον κλινικό φαινότυπο σε παχύσαρκους ή ανθρώπους με αυξημένο βάρος. Το εντερικό μικροβίωμα κοπράνων αυτών των ατόμων χαρακτηρίζονταν επίσης από ελαττωμένη αναλογία του Bacteroidetes έναντι του Firmicutes phylum σε σύγκριση με λεπτούς ανθρώπους και αυτή η αναλογία αυξάνει με την απώλεια βάρους (Ley et al., 2006). Ωστόσο διαφορές στη μείζονα ζωολογική σύσταση δεν παρατηρείται σε άλλες κοόρτες παχύσαρκων ατόμων (Duncan et al., 2008). Στην πραγματικότητα, φαίνεται πολύπλοκο να φτάσουμε σε συμπέρασμα βασισμένο στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος ανάμεσα σε αδύνατους έναντι παχύσαρκων καθώς οι διαιτητικές συνήθειες είναι διαφορετικές ανάμεσα στους συμμετέχοντες. Επιπρόσθετα, πολλοί άλλοι δυνητικοί παράγοντες (φάρμακα, φυσική δραστηριότητα) μπορούν να επεμβαίνουν με την ερμηνεία των δεδομένων τα οποία είναι σχετιζόμενα με το μικροβίωμα.

Εκτός από την επίπτωση στη βακτηριακή «αφθονία» ή στη μείζονα ζωική συγκέντρωση, μια ρύθμιση στην αφθονία συγκεκριμένων γενών ή ειδών του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να παρατηρηθεί σε παθολογίες συνδεδεμένες με μεταβολικές διαταραχές. Για παράδειγμα, η σύγκριση του μικροβιώματος κοπράνων ανάμεσα σε παχύσαρκα και λεπτά παιδιά/εφήβους έδειξε μια ελαττωμένη αφθονία για μερικά βακτήρια που παράγουν βουτυρικό, τα οποία ανήκουν στα είδη Ruminococcus, Eubacterium ή Roseburia (Zhu et al., 2013). Η αφθονία του Bacteroides ήταν σημαντικά αυξημένη και η αφθονία της Prevotella ήταν ελαττωμένη σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) έναντι ασθενών με μη NASH, ενώ η υψηλότερη αφθονία του Ruminococcus βρίσκεται σε ασθενείς με σημαντική ίνωση (Boursier et al., 2016). Αυξημένα επίπεδα σε E.coli παρατηρήθηκε επίσης σε παχύσαρκους ασθενείς με NASH έναντι αυτών χωρίς NASH (Zhu et al., 2013). Οι Lanthier et al. πρόσφατα τόνισαν μια μειωμένη αφθονία του Clostridium sensu stricto σε παχύσαρκα άτομα με σοβαρή ίνωση, σε

σύγκριση με ασθενείς με ήπια/μέτρια ίνωση και η αφθονία αυτού του γένους αρνητικά συνδέθηκε με μετρήσεις ελάστωσης (Lanthier et al., 2021). Ένα άλλο παράδειγμα είναι η μειωμένη αφθονία ποικίλων βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό και ένας εμπλουτισμός ευκαιριακών παθογόνων.

Είναι ενδιαφέρον ότι χαμηλότερη πρόσληψη σε υδατάνθρακες οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης του βουτυρικού και των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό (*Roseburia spp* και *Eubacterium rectale*) σε περιττώματα παχύσαρκων ανθρώπων (Duncan et al., 2007). Υψηλότερη αφθονία σε *A. muciniphila* συσχετίζεται με υγιέστερη μεταβολική κατάσταση σε παχύσαρκους ή σε ανθρώπους με αυξημένο βάρος (Dao et al., 2016).

Τα ανωτέρω δεδομένα υποδεικνύουν ότι είναι δύσκολο να προσδιορίσουμε μια ακριβή και επαναλαμβανόμενη βακτηριακή υπογραφή για παθολογίες που προκύπτουν από διατροφικές διαταραχές μιας και επιπρόσθετα στις διαφορές στις διατροφικές συνήθειες, πολλοί άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, είναι ξεκάθαρο ότι η εντερική δυσβίωση (αναφέρεται σε μια μεταβολή της σύνθεσης του μικροβιώματος και της λειτουργίας του), περιλαμβάνει μια σημαντική μείωση των βακτηρίων, τα οποία έχουν τις ικανότητες να ζυμώνουν υδατάνθρακες και να παράγουν βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα.

Προκειμένου να εξηγήσουμε την πρόοδο των μεταβολικών διαταραχών ακολουθώντας την εντερική δυσβίωση, συνδεδεμένη με διατροφικές διαταραχές, προκλινικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι ποντίκια που ακολούθησαν δίαιτα με υψηλά λιπαρά είχαν υψηλότερο επίπεδο πολυσακχαριτών στο πλάσμα, συνδεδεμένο με αλλαγές στα μικροβίωμα του εντέρου, υψηλότερη φλεγμονή, λιπώδες ήπαρ και αντίσταση στην ινσουλίνη (Canli et al., 2007). Πράγματι, οι λιποπολυσακχαρίτες είναι σημαντικά συστατικά της εξωτερικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηρίων και η αύξησή τους στην συστηματική κυκλοφορία δημιουργεί ένα χαμηλό τόνο φλεγμονής, ο οποίος ονομάζεται «μεταβολική ενδοτοξαιμία». Είναι μια διαδικασία που συνδέεται με μια μεταβολή του εντερικού μικροβιώματος και απώλεια της λειτουργίας του εντερικού φραγμού. Επομένως, οι αλλαγές του εντερικού μικροβιώματος και η απώλεια της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού θα μπορούσε να είναι το σημείο εκκίνησης προς την ανάπτυξη των μεταβολικών διαταραχών στα περιφερικά όργανα σε ανταπόκριση στη διατροφή (Rodríguez and Delzenne, 2021).

Στοχεύοντας το μικροβίωμα για τη βελτίωση της μεταβολικής υγείας στους ανθρώπους

Είναι πλέον γνωστό ότι μία στρατηγική για τη βελτίωση του βάρους του σώματος και των μεταβολικών μεταβολών που προκύπτουν από ανεπαρκή διατροφή είναι ο χειρισμός του ανθρώπινου μικροβιώματος με ειδικές διαιτητικές συμβουλές. Η χρήση των πρεβιοτικών, καθορισμένα ως υπόστρωμα, τα οποία επιλεκτικά λαμβάνονται από ξενιστές μικροοργανισμούς, προσφέροντας ένα όφελος για την υγεία, αντιπροσωπεύει ένα πολύ ενδιαφέρον τομέα (Gibson et al., 2017). Η πλειοψηφία των μελετών αξιολογεί την επίπτωση

των πρεβιοτικών στη μεταβολική υγεία ως συμπληρώματα με διαιτητικές ίνες υψηλής ζύμωσης αλλά επίσης και σύνθετα συστατικά του φαγητού όπως οι πολυφαινόλες.

Φρουκτάνες τύπου ινουλίνης

Οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης (ITF), είναι βεβαίως τα πιο μελετημένα πρεβιοτικά. Αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες φρουκτοσυλομάδες συνδεδεμένες από β(2,1) δεσμούς που διασπώνται από εντερικά βακτήρια. Η πρόσληψή τους έχει προταθεί να ανακουφίζει ποικίλα χαρακτηριστικά των μεταβολικών μεταβολών σε προκλινικά μοντέλα (συμπεριλαμβανομένων της εντερικής διαπερατότητας, συστηματικής φλεγμονής ή συσσώρευσης των περιφερικών λιπιδίων). Μέχρι σήμερα, λίγες μελέτες αξιολόγησαν το όφελός τους στην ανθρώπινη υγεία και συγκεκριμένα στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και στο μεταβολισμό (Rodríguez and Delzenne, 2021).

Υγιείς ενήλικες με καθημερινή λήψη ινουλίνης από λαχανικά, όπως η αγκινάρα και τα ραδίκια, σημείωσαν αύξηση των διφιδοβακτηρίων (*bifidobacteria*) μετά από 2-3 εβδομάδες (Costabile et al., 2010; Healey et al., 2018; Baxter et al., 2019). Βέβαια, οι ITF δεν αυξήθηκαν παρά μόνο ως σύνολο και μόνο από την κατανάλωση ραδικιών. Οι εθελοντές που κατανάλωναν λαχανικά πλούσια σε ITF έδειξαν βελτίωση στη διατροφική συμπεριφορά, όπως μεγαλύτερο κορεσμό και μειωμένη επιθυμία για γλυκεία και αλμυρή τροφή (Hiel et al., 2019). Υπέρβαρα παιδιά που κατανάλωναν καθημερινά ινουλίνη πλούσια σε ολιγοφρουκτόζη, βελτίωσαν το ποσοστό λίπους στο σώμα τους, το επίπεδο της ιντερλευκίνης-6 όπως και τα τριγλυκερίδια. Η χορήγηση του ίδιου πρεβιοτικού βελτίωσε τα *bifidobacteria* και το πεπτίδιο C, όπως και τη διαπερατότητα του φραγμού του εντέρου όταν υπήρχε υποκείμενο νόσημα διαβήτη τύπου 1 (Ho et al., 2019). Έρευνες με εικονικά φάρμακα σε υπέρβαρους εθελοντές επιβεβαίωσαν την αύξηση των επιπέδων του *bifidobacterium* από λαχανικά πλούσια σε ITF μετά από 3 μήνες λήψης. Βέβαια, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, το πρεβιοτικό προκάλεσε μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους, μεγαλύτερη μείωση αρτηριακής πίεσης, AST και ινσουλιναϊμίας. Εντούτοις, η συγκεκριμένη έρευνα επισημαίνει την παράλληλη χορήγηση φαρμάκων ως σημαντικό παράγοντα στο αποτέλεσμα της παρέμβασης με πρεβιοτικά, αφού η χρήση μετφορμίνης επηρεάζει τη δράση των πρεβιοτικών και τις θετικές αλλαγές στο μεταβολισμό που συνδέονται με πρεβιοτικά (Neyrinck et al., 2021).

Γαλακτοολιγοσακχαρίτες

Οι πρεβιοτικοί γαλακτοολιγοσακχαρίτες, GOS, είναι πολυμερή της γαλακτόζης με τελικό μονομερές τη γλυκόζη. Σε ηλικιωμένους ανθρώπους, χορήγηση του βGOS μίγματος (5,5 gr/ημερησίως) βελτίωσε την ανάπτυξη των *bacteroides* και *bifidobacterium* και είχε ως αποτέλεσμα την υψηλότερη παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL10, όπως επίσης

χαμηλότερη σύνθεση της προφλεγμονώδους κυτοκίνης IL1β, συγκρινόμενη στην placebo ομάδα (Pedersen et al., 2016). Η ίδια δόση χορηγούμενη για 12 εβδομάδες σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, δεν είχε σημαντικές επιδράσεις σε κλινικά αποτελέσματα ή βακτηριακές αφθονίες σε σύγκριση με placebo. Μια υψηλότερη δόση GOS(15gr/ημερησίως) σε ανθρώπους με υψηλότερο βάρος ή παχύσαρκους οδήγησε σε αύξηση του bifidobacterium χωρίς κάποια βελτίωση των μεταβολικών δεικτών (Canfora et al., 2017). Αυτό προτείνει ότι η αλλαγή της μικροβιακής σύστασης υπέρ των bifidobacteria, δεν συνδέεται αυτόματα με ωφέλιμες επιδράσεις στον ανθρώπινο μεταβολισμό.

B γλυκάνες

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου, 4 εβδομάδες χορήγησης συμπληρωμάτων με κριθάρι β γλυκανών χαμήλωσε την ολική χοληστερόλη του πλάσματος (Velikonja et al., 2019). Αυτές οι β γλυκάνες επίσης μείωσαν τη μικροβιακή ποικιλομορφία και αύξησαν την παραγωγή προπιονικού οξέος.

Οι πρεβιοτικές ιδιότητες μιας νέας αδιάλυτης ίνας χιτίνης-γλυκάνης CG, που αποτελείται από διακλαδισμένη β-1,3/1,6 γλυκάνη, η οποία συνδέεται με τη χιτίνη μέσω μιας σύνδεσης β-1,4, διερευνήθηκαν επίσης σε υγιείς ανθρώπους (Rodríguez et al., 2020b). Μετά από 3 εβδομάδες συμπληρωμάτων, η CG μείωσε τη σχετική αφθονία του Dorea και αύξησε τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ και ανήκουν στα γένη Roseburia και Eubacterium.

Αραβινοξυλάνες

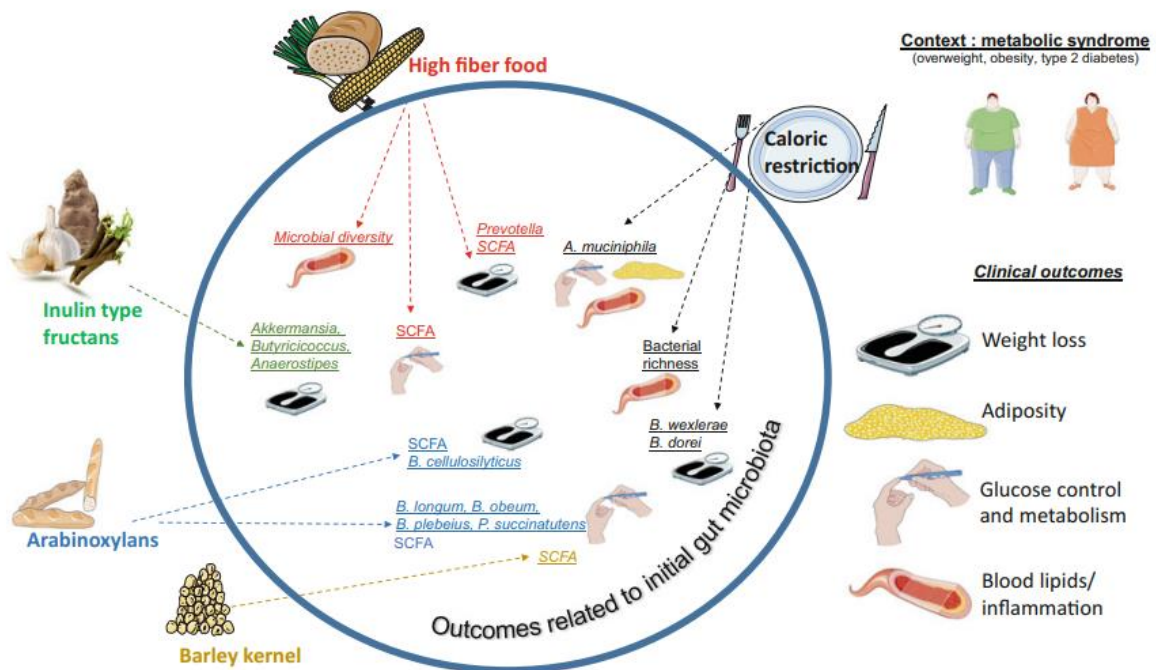
Οι αραβινοξυλάνες είναι οι πιο άφθονοι μη εύπεπτοι υδατάνθρακες που περιέχονται στο σιτάρι. Μια πρόσληψη 15gr/ημερησίως των αραβινοξυλανών κατά τη διάρκεια 6 εβδομάδων μείωσε την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος σε άτομα με αυξημένο βάρος και προκάλεσε την παραγωγή των ολικών SCFA (Short-Chain Fatty Acids) (Salden et al., 2018). Δυστυχώς, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στους μεταβολικούς δείκτες (χοληστερολαιμία, τριγλυκεριδαιμία, γλυκαιμία ή ινσουλιναίμια). Παρόμοια αποτελέσματα (σύνθεση bifidobacterium χωρίς μεταβολικές βελτιώσεις), παρατηρήθηκαν μετά από 4 εβδομάδες με συμπληρώματα αραβινοξυλικών ολιγοσακχαριτών σε ανθρώπους με μεγαλύτερο βάρος (Kjolbaek et al., 2020).

Ανθεκτικό άμυλο

Το ανθεκτικό άμυλο είναι ένα είδος διατροφικής ίνας, η οποία μπορεί να διαιρεθεί σε πολλούς υπότυπους (RS1 άμυλο φυτικών ινών, RS2 διαμόρφωση αμύλου, RS3 ζελατινοποιημένο άμυλο, RS4 χημικά τροποποιημένο ή RS5 σύμπλοκο αμύλου-λιπιδίων), οι οποίοι θεωρούνται ως πρεβιοτικά (Gill et al., 2021). Σε υγιείς ενήλικες, 8 μέρες πρόσληψης RS2 τύπου εμπλουτισμένου σιταριού μετέβαλε τη συνολική σύνθεση των μικροβιώματος του εντέρου (δείκτες β ποικιλομορφίας) και μείωσε την α ποικιλομορφία (Hughes et al., 2021). Τα *Ruminococcus*, *Gemmiger*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* και *Bifidobacterium* αυξήθηκαν συγκριτικά, ενώ μετά από 1 εβδομάδα όπου χορηγήθηκε και επιπλέον πρωινό πλούσιο με σιτάρι RS-2, παρατηρήθηκαν επιπλέον βελτιώσεις σε μεταβολικές διαδικασίες (Zhang et al., 2019). Άλλη μελέτη παρατήρησε αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα τριμεθυλαμινο-N-οξειδίου που σχετίζεται με κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, σε άτομα υπέρβαρα, αλλά με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όταν ακολουθήθηκε διατροφή RS πλούσια, όπου υπήρχε όμως χαμηλή λήψη υδατανθράκων (Bergeron et al., 2016), Χορήγηση RS3 σε εθελοντές που ήθελαν να διατηρήσουν το βάρος τους μετά από απώλεια βάρους, βελτίωσε τη γλυκόζη του πλάσματος σε περιόδους νηστείας συγκρινόμενη με εθελοντές που δεν έλαβαν RS (Johnstone et al., 2020). Επομένως, κρίνεται σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η σύσταση μιας διατροφής πλούσιας σε ίνες αφού επηρεάζει το μικροβίωμα του εντέρου με διαφορετικούς τρόπους, όταν λαμβάνεται χημικά τροποποιημένη RS (Deehan et al., 2020).

Μπορεί το εντερικό μικροβίωμα να προβλέπει την αποτελεσματικότητα της διατροφής στους ανθρώπους;

Ο προσδιορισμός προβλεπτικών δεικτών για την επίδραση της διατροφής στην απώλεια βάρους είναι θέμα μελέτης στο οποίο το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα (Εικόνα 9).



Εικόνα 9: Η μικροχλωρίδα του εντέρου είναι ένας σημαντικός παράγοντας που προβλέπει τις μεταβολικές βελτιώσεις στα παχύσαρκα άτομα. Το σχήμα υπογραμμίζει τα βασικά χαρακτηριστικά της μικροχλωρίδας του εντέρου (παρουσία συγκεκριμένων βακτηρίων και εντεροτύπων, προφίλ SCFA που συνδέονται με μεταβλητές αποκρίσεις σε διατροφικές παρεμβάσεις. Οι μεταβολικές βελτιώσεις περιλαμβάνουν έλεγχο σωματικού βάρους, συσσώρευση σωματικού λίπους, ομοιοστάση γλυκόζης και λιπίδια του αίματος ή φλεγμονή. Το είδος της διατροφικής παρέμβασης συνδέεται με τα μεταβολικά αποτελέσματα και τα σχετικά χαρακτηριστικά της μικροχλωρίδας του εντέρου (Delzenne and Rodriguez, 2022).

Η άποψη ότι η εξατομικευμένη αντίδραση στη διαιτητική παρέμβαση μπορεί να είναι εξαρτημένη από το εντερικό μικροβίωμα, προήλθε από την παρατήρηση ότι οι υδατάνθρακες που δεν πέπτονται μπορούν να παράγουν αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα και αυτές οι αλλαγές είναι εξαρτημένες από την αρχική σύσταση του μικροβιώματος. Για παράδειγμα, συμπλήρωση με RS σε άτομα με αυξημένο βάρος, έδειξε ότι μια μεγάλη διαφορά στην αναλογία του RS των κοπράνων μπορεί να βρεθεί ανάμεσα σε συμμετέχοντες υποδεικνύοντας ότι η αρχική σύσταση του μικροβιώματος μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική μικροβιακή ζύμωση των RS και έτσι σε διαφορετική μικροβιακή απόκριση. Ποικίλη απόκριση του ανθρώπινου μικροβιώματος επίσης παρατηρήθηκε σε μια άλλη μελέτη με RS συμπληρώματα, οδηγώντας σε ετερογενείς αποκρίσεις στις συγκεντρώσεις του βουτυρικού (Venkataraman et al., 2016).

Επίσης ένα γραμμικό μοντέλο που εφαρμόστηκε σε τρεις διαφορετικές ομάδες παχύσαρκων ατόμων (Βέλγιο, Φιλανδία, Μ. Βρετανία) βασισμένο σε διαιτητικές παρεμβάσεις υπέδειξε ότι οι βασικές συγκεντρώσεις ορισμένων ειδών (κυρίως Firmicutes) μπορούν να προβλέπουν την ολική απόκριση του μικροβιώματος στις παρεμβάσεις (Jie et al., 2021).

Εξαμηνιαίο πρόγραμμα μείωσης βάρους και αξιολόγησης διατροφής, φυσικής δραστηριότητας, βάρους σώματος, γονιδίων παχυσαρκίας και δειγμάτων κοπράνων ανέδειξε το αρχικό εντερικό μικροβίωμα ως τον κύριο ατομικό παράγοντα πρόβλεψης της ατομικής απώλειας βάρους (Jie et al., 2021). Σε αυτή την τελευταία μελέτη, *Blautia wexlerae* και *Bacteroides dorei* αναγνωρίστηκαν ως οι πιο ισχυροί δείκτες για την απώλεια βάρους όταν αυτοί ήταν σε υψηλή αφθονία στη γραμμή βάσης. Παχύσαρκοι/ άνθρωποι με μεγάλο βάρος και ορισμένοι αδύνατοι άνθρωποι συνέστησαν την ομάδα (κοόρτη) και αυτό επέτρεψε στους συγγραφείς να δείξουν ότι συγκεκριμένα είδη ήταν εμπλουτισμένα σε παχύσαρκους ανθρώπους και η ελαττωμένη τους αφθονία συσχετίστηκε με απώλεια βάρους. Εν αντιθέσει, *Coprobacter* sp, *Bacteroides intestinalis*, *Akkermansia muciniphila*, *Alistipes obesi* και είδη *Tanerella* ήταν σημαντικά εμπλουτισμένα σε λεπτά άτομα και η αύξησή τους κατά τη διάρκεια της δίαιτας συσχετίστηκε με την απώλεια βάρους (*Coprococcus* sp., *Holdemanella bififormis*, *Solobacterium moorei*, *Ruminococcus gnavus* and *Clostridium* sp.). Σε συμφωνία με αυτές τις παρατηρήσεις μία άλλη μελέτη επιβεβαίωσε ότι οι αρχικές αφθονίες συγκεκριμένων εντερικών βακτηρίων μπορούν να οδηγήσουν την επιτυχία διαιτητικών παρεμβάσεων (Dao et al., 2016). Υψηλότερη βασική αφθονία της *Akkermansia muciniphila* ήταν συνδεδεμένη με μεγαλύτερες βελτιώσεις του ελέγχου γλυκόζης, λιπιδίων του αίματος ή της σύστασης του σώματος μετά από θερμιδικό περιορισμό.

Η υπόθεση ότι η σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου πριν την παρέμβαση μπορεί να επηρεάσει την απόκριση στη διαιτητική παρέμβαση και να προβλέπει την απώλεια βάρους ή τη μεταβολική βελτίωση, ενισχύθηκε με κάποια δεδομένα σχετικά με τον έλεγχο γλυκόζης. Μελέτη έδειξε έντονη απόκλιση στη μεταγευματική γλυκόζη σε μια ομάδα 800 ατόμων με τη χρήση προσωπικών και μικροβιακών χαρακτηριστικών να επιτρέπει την ακριβή απόκριση στη γλυκόζη (Zeevi et al., 2015). Οι Korem et al., έδειξαν ότι το αρχικό εντερικό μικροβίωμα μπορεί να προβλέψει την γλυκαιμική απόκριση στο ψωμί (Korem et al., 2017). Οι Johnson et al., αναφέρουν ότι η κατανάλωση ίδιων τροφών σε υγιείς ανθρώπους οδηγεί σε διαφορετικές επιδράσεις στο μικροβίωμα, υποδηλώνοντας ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ διατροφής και μικροβιώματος είναι εξατομικευμένες (Johnson et al., 2019). Οι Wastyk et al., 2021 σε πρόσφατη μελέτη τους ανέδειξαν εξατομικευμένη ανοσιακή απόκριση σε υγιείς ενήλικες που ελάμβαναν συμπληρώματα με ίνες. Η διαφορετική ανοσιακή απόκριση σε δίαιτα υψηλή σε ίνες φαίνεται να είναι συνδεδεμένη σε ποικιλομορφία μικροβιώματος, με την υψηλότερη ποικιλία στη γραμμή βάσης να παρατηρείται στην ομάδα με τη λιγότερη φλεγμονή.

Μικροβιακοί εντερότυποι έχουν επίσης προταθεί σαν εργαλείο για να προλέγουμε την απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της θρεπτικής παρέμβασης. Για παράδειγμα, άνθρωποι με υψηλή αναλογία *Prevotella/Bacteroides* είχαν βελτιώσει την ενζυματική διάσπαση ινών και μεταβολισμό γλυκόζης μετά από 3 μέρες θρέψης με κριθαρένιο ψωμί, σε σύγκριση με ανθρώπους με χαμηλή την αντίστοιχη αναλογία (Kovatcheva-Datchary et al., 2015).

Σε συμφωνία με το γεγονός ότι ορισμένα βακτήρια ευθύνονται για την απάντηση σε διαφορετικούς παράγοντες, οι Zhao et al., πληροφορούν ότι μια ομάδα βακτηρίων που παράγουν SCFA (μέσω διατροφικών ινών) είναι σημαντικά για τον έλεγχο της γλυκόζης σε

ξενιστές (Zhao et al., 2018). Είναι ενδιαφέρον το ότι όταν αυτά τα βακτήρια που παράγουν SCFA ήταν παρόντα σε μεγαλύτερη αφθονία, οι T2D συμμετέχοντες είχαν καλύτερη βελτίωση στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης A1c. Μια άλλη μελέτη παρουσίασε μια διαφορετική μεταβολική απόκριση στη συμπλήρωση με ινουλίνη σε ποντίκια εμβολιασμένα με δείγματα κοπράνων από διαφορετικούς παχύσαρκους δότες με διαφορετικά χαρακτηριστικά εντερικού μικροβιώματος (Rodriguez et al., 2020a). Είναι ενδιαφέρον ότι το εντερικό μικροβίωμα από παχύσαρκα άτομα με βελτιωμένο BMI χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερη αφθονία σε *Akkermansia* και *Butyrivococcus* και χαμηλά επίπεδα σε *Anaerostipes*.

Τέλος, είναι επίσης αναπάντητο, αν οι μακροπρόθεσμες συνέπειες από τη δίαιτα στους όρους της συντήρησης της απώλειας βάρους, θα επηρεάζονταν από το εντερικό μικροβίωμα. Μια πρόσφατη μελέτη συνέκρινε την επίπτωση διαφορετικών διατροφών στον έλεγχο βάρους παχύσαρκων ή δυσλιπιδαιμικών ατόμων, τη σύνθεση του εντερικού τους μικροβιώματος αλλά επίσης και την ανάκτηση της απώλειας βάρους μετά την παρέμβαση (Rinott et al., 2021). Σε αυτή τη μελέτη, η Μεσογειακή δίαιτα υψηλή σε πολυφαινόλες ήταν η μόνη διατροφική στρατηγική που προκάλεσε μια σημαντική αλλαγή στη σύνθεση του μικροβιώματος κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της φάσης της απώλειας βάρους. Είναι ενδιαφέρον, χορηγώντας αυτόλογη μεταφορά κοπράνων η οποία έχει συλλεχθεί στο τέλος της παρέμβασης των 6 μηνών, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι συμμετέχοντες από την ομάδα της Μεσογειακής με υψηλές πολυφαινόλες είχαν μια μειωμένη ανάκτηση βάρους και μειωμένη επαναπρόσληψη ινουλίνης σε σύγκριση με χορήγηση placebo. Αυτό υποστηρίζει ότι η διατήρηση μιας άριστης σύνθεσης μικροβιώματος, η οποία παρατηρείται από τη διαιτητική παρέμβαση μπορεί να βοηθήσει επίσης στη διατήρηση της απώλειας βάρους και των μεταβολικών βελτιώσεων, οι οποίες αποκτώνται μετά το διατροφικό πρόγραμμα.

8.2 Αντιβιοτικά και η επίπτωσή τους στο ανθρώπινο μικροβίωμα και στην υγεία του ξενιστή

Το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην υγεία του ανθρώπου: αποτρέπει τον αποικισμό παθογόνων, ρυθμίζει την ανοσία του εντέρου, παρέχει βασικά θρεπτικά συστατικά και βιοενεργούς μεταβολίτες και συμμετέχει στην ενεργειακή ομοίωση (Mills et al., 2019). Στα βρέφη, το εντερικό μικροβίωμα αποκτάται κατά τη γέννηση και στη συνέχεια παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανοσία του βρέφους. Τα μέχρι σήμερα στοιχεία υποδηλώνουν έντονα ότι η ισορροπημένη σύνθεση μικροβιώματος και η πλούσια ποικιλία ειδών είναι απαραίτητα για τη βέλτιστη λειτουργία του (Heiman and Greenway, 2016), η οποία επηρεάζεται αρνητικά σε παθολογικές καταστάσεις (Mosca et al., 2016). Ομοίως, μειωμένη ποικιλομορφία και ανισορροπημένη σύνθεση εντερικού μικροβιώματος του βρέφους σχετίζονται με ασθένειες του εντέρου και με προδιάθεση σε ορισμένες ασθένειες αργότερα στη ζωή του (Milani et al., 2017; Volkova et al., 2021). Τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος μειώνουν την ποικιλότητα εντερικού μικροβιώματος (Dubourg et al., 2014) και μπορούν να εξαλείψουν ωφέλιμα μικρόβια (Blaser, 2011). Παρόλα αυτά, στις δυτικές χώρες,

35% των γυναικών εκτίθενται σε αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Επιπλέον, τα αντιβιοτικά αποτελούν το 80% των φαρμάκων τα οποία εκλαμβάνει μια εγκυμονούσα (Stokholm et al., 2013; Kuperman & Koren, 2016).

Τύποι αντιβιοτικών που χορηγούνται συνήθως

Η χρήση της αντιβιοτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας ποικίλει εξαρτώμενη από τις υποκείμενες συνθήκες, τη χώρα και τις ιατρικές διαδικασίες, αλλά μερικά από τα πιο κοινά συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι οι β λακτάμες (Petersen et al., 2010). Μερικές από τις άλλες ομάδες αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται περιλαμβάνουν σουλφοναμίδες/ τριμεθοπρίμη και μακρολίδες/ λινκοζαμίδες/ στρεπτογραμμίνες (de Jonge et al., 2014). Κοινές λοιμώξεις για τις οποίες τα αντιβιοτικά συνταγογραφούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν λοιμώξεις της ουροποιητικής οδού, λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, λοιμώξεις του δέρματος και του ωτός, βακτηριακή κολπίτιδα και πυρετός αγνώστου αιτιολογίας (Heikkila, 1993; Petersen et al., 2010). Αντιβιοτικά χορηγούνται συχνά σε μητέρες κατά τη διάρκεια εργασίας για να παρεμποδίσουν τη μετάδοση του Β στρεπτόκοκκου, να μειώσουν και να παρεμποδίσουν λοιμώξεις στο ενδομήτριο και να παρεμποδίσουν λοιμώξεις τραυμάτων αν και η WHO συμβουλεύει ενάντια στην προφυλακτική χρήση των αντιβιοτικών. Η έκθεση βρεφών σε αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια του τοκετού (intrapartum antibiotic prophylaxis – IAP) είναι ανησυχητική, διότι έχει αποδειχθεί ότι αλλάζει την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος του βρέφους (Tariainen et al., 2019). Επίσης, αντιβιοτικά συνταγογραφούνται σε νεογέννητα εξαιτίας της υψηλής τους ευαισθησίας σε λοιμώξεις και χαμηλή ανοσία, ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά (Vergnano et al., 2005; Clark, 2006).

Τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά για τα βρέφη περιλαμβάνουν αμοξικιλίνη, benzylpenicillin, κεφαλοσπορίνες, γενταμυκίνη, βανκομυκίνη, κλινδαμυκίνη και αζιθρομυκίνη. Αυτά τα αντιβιοτικά ενδείκνυνται σε αναπνευστικές λοιμώξεις και λοιμώξεις του ωτός, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα και σε υψηλή θερμοκρασία (πυρετό) (Patangia et al., 2021).

Επίπτωση των αντιβιοτικών στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος

Επίπτωση των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας

Περιγεννητική χρήση των αντιβιοτικών μπορεί να έχει επιπτώσεις στον αποικισμό του εντερικού μικροβιώματος και στο προφίλ της αντίστασης στα βρέφη. Για να καταλάβουμε το δυναμικό της επίπτωσης της χορήγησης αντιβιοτικών σε απογόνους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι επιστήμονες εξέτασαν την προσωρινή επίπτωση της cefoperazone στο

μικροβίωμα μητέρας και νεογνού σε μοντέλο ποντικών με ανερπακή IL-10 και κολίτιδα (Miyoshi et al., 2017). Απόγονοι από ζώα που εκτέθηκαν στην cefoperazone ανέπτυξαν τροποποιημένες εντερικές μικροβιακές κοινότητες στην ενήλικη ζωή και είχαν αυξημένη προδιάθεση στην αυτόματη και χημικά επαγόμενη κολίτιδα.

Μια άλλη μελέτη παρουσίασε ότι πρόσληψη των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές στην κολπική μικροβιακή σύσταση πριν τη γέννηση (Stokholm et al., 2014). Αυτό μπορεί να έχει επιπτώσεις στη μικροβιακή σύσταση των βρεφών κατά τη γέννηση. Μητρική πρόσληψη αντιβιοτικών κατά την εγκυμοσύνη έχει αναφερθεί να είναι συνδεδεμένη με τροποποιημένη μικροβιακή σύσταση εξαρτώμενη από τον τύπο του αντιβιοτικού. Επίσης είναι συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο άσθματος και αλλεργίας στα βρέφη αν και υπάρχει αντίθετη άποψη (Kim et al., 2019). Τέλος, αναφέρονται διαταραχές στην ανάπτυξη και γνωστική λειτουργία, ανοσολογικές μεταβολές και ανάπτυξη του διαβήτη.

Πολλές μελέτες έχουν παρουσιάσει ότι IAP εκτεινόντα βρέφη στις πρώτες εβδομάδες της ζωής έχουν χαμηλότερες αναλογίες σε Actinobacteria και Bacteroidetes, υψηλά στοματικά επίπεδα σε Proteobacteria και χαμηλότερα επίπεδα σε Bifidobacteria (Mazzola et al., 2016). Στους 3 μήνες έδειξαν, υποεκπροσώπηση των Bacteroides, Parabacteroides και υψηλότερη σε Enterococcus και Clostridium, όπως επίσης υψηλότερη αφθονία σε Enterobacteriaceae, όταν συγκρίνονται με βρέφη που δεν εκτέθηκαν σε αντιβιοτικά (Arbolea et al., 2016).

Μητρική χορήγηση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της γαλουχίας επίσης επηρεάζει τα μικροβίωμα του γάλακτος, το οποίο με τη σειρά του επηρεάζει τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος του βρέφους (Soto et al., 2014; Hermansson et al., 2019).

Επίπτωση της άμεσης χορήγησης αντιβιοτικών σε βρέφη στο εντερικό μικροβίωμα

Πρόωρα βρέφη θεραπεύονται πολύ συχνά με αντιβιοτικά. Πολλά από τα προφυλακτικά αντιβιοτικά είναι ευρέως φάσματος και έτσι επηρεάζουν μια τεράστια αναλογία της εντερικής βακτηριακής κοινότητας, οδηγώντας σε πολλές μεταβολές του αρχικού προτύπου του μικροβιώματος. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι πολλά πρόωρα βρέφη, τα οποία έλαβαν παρατεταμένη αντιβιοτική θεραπεία είχαν λιγότερο ποικίλους βακτηριακούς πληθυσμούς και μειωμένο εμπλουτισμό ειδών στο έντερό τους και έκφραση γονιδίων αντίστασης σε αντιβιοτικά (Gibson et al., 2016; Gasparri et al., 2019). Και η βραχυπρόθεσμη και η μακροπρόθεσμη έκθεση των πρόωρων βρεφών στα αντιβιοτικά μπορεί να μεταβάλλει το ΓΕ μικροβίωμα τους. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν μειώσεις σε Bifidobacteria και Bacteroidetes, δηλαδή στην αφθονία τους και μια αύξηση στην αφθονία του Enterococcus. Παρατεταμένη θεραπεία με αντιβιοτικά σε πρόωρα βρέφη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σήψης προκαλούμενη από ομάδας Β στρεπτόκοκκο, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και θνησιμότητα (Esaiassen et al., 2017).

Θεραπεία με αμοξικιλίνη σε βρέφη για 7 ημέρες, μπορεί να εκριζώσει ολοκληρωτικά το *Bifidobacterium adolescentis* αλλά συνοδεύεται από ελαττωμένη ποικιλομορφία του πληθυσμού των *Bifidobacteria* (Mangin et al., 2010). Μια μελέτη που αναφέρεται στις επιδράσεις της χορήγησης του ευρέως φάσματος αντιβιοτικού cefalexin, σε 26 βρέφη, στις πρώτες 4 ημέρες της ζωής αποκάλυψε ότι το εντερικό μικροβίωμα των βρεφών που θεραπεύτηκαν με το αντιβιοτικό έδειξαν λιγότερη ποικιλομορφία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Tanaka et al., 2009). Το αντιβιοτικό επίσης ανέστειλε την ανάπτυξη κάποιων βακτηριακών ειδών όπως τα *Bifidobacteria* και είχε ως αποτέλεσμα ασυνήθιστο αποικισμό από *Enterococcus* στην πρώτη εβδομάδα. Τα αντιβιοτικά αλλάζουν τα επικρατούντα μέλη της βακτηριακής κοινότητας με αποτέλεσμα επίδραση στην ανάπτυξη ανοσίας, του μεταβολισμού και της αύξησης του νεογνού. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και σε παιδιά. Η χρήση των αντιβιοτικών έχει συσχετισθεί με αλλαγή της μικροβιακής σύνθεσης, αλλαγή στο μεταβολισμό, υψηλό κίνδυνο άσθματος, αλλεργιών και παχυσαρκίας (Patangia et al., 2021).

Επίπτωση των αντιβιοτικών στο εντερικό και στοματικό μικροβίωμα των ενηλίκων

Για τη διερεύνηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων των αντιβιοτικών στη σύνθεση του μικροβιώματος, τα αντιβιοτικά amoxicillin, ciprofloxacin και cefprozil χορηγήθηκαν σε υγιή άτομα. Αυτές οι μελέτες ανέφεραν αλλαγές στη μικροβιακή σύσταση επιμένοντας για πάνω από 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με ημιτελή αποκατάσταση της μικροβιακής σύστασης και εμφάνιση στελεχών ανθεκτικών στα αντιβιοτικά. Μελέτη όπου οι συγγραφείς εξέτασαν το εντερικό μικροβίωμα του περιφερικού εντέρου σε τρία άτομα για 10 μήνες μετά τη χορήγηση του αντιβιοτικού ciprofloxacin (Les Dethlefsen et al., 2008), ανέφεραν ότι η επίδραση της ciprofloxacin στο μικροβίωμα του εντέρου ήταν προφανής με ελάττωση στην αφθονία και ποικιλομορφία του μικροβιώματος συνοδευόμενη από μεταβολές σε επίπεδα των *Bacteroidetes*, *Lachnospiraceae* και *Ruminococcaceae*. Μετά από 1 εβδομάδα μετά το τέλος κάθε κύκλου, οι κοινότητες άρχισαν να επιστρέφουν στην αρχική τους φάση, αλλά η επιστροφή ήταν ατελής και μεταβλητή από την αρχική φάση. Πολλές μελέτες έχουν ερευνήσει τη μακροπρόθεσμη επίπτωση στο εντερικό μικροβίωμα ακολουθώντας έναν κύκλο από αντιβιοτικά. Μια βραχυπρόθεσμη χρήση κλινδαμυκίνης (7 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές διαταραχές στη βακτηριακή κοινότητα όπως μια έντονη πτώση στα *Bacteroides* και στις εντεροκοκκικές αποικίες, η οποίας παρέμεινε για πάνω από δύο χρόνια μετά τη θεραπεία και συνοδευόταν από αυξημένα επίπεδα ARG και στελεχών (Lofmark et al., 2006; Jernberg et al., 2007).

Πολλά αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ως ρουτίνα για οδοντιατρικές εργασίες. Αυτά τα αντιβιοτικά μπορούν να αυξήσουν τον αριθμό των ανθεκτικών στελεχών που είναι παρόντα στη στοματική κοιλότητα και μπορούν επίσης να εξαλείψουν τα μη παθογόνα στελέχη, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν και συστηματικές λοιμώξεις και φλεγμονές (Harrison et al., 1985; Ready et al., 2004).

Συνέπειες των επαγόμενων από τα αντιβιοτικά αλλαγών του μικροβιώματος

Ενήλικη ζωή

Εξαιτίας του ρόλου των μικροβιώματος στο μεταβολισμό του ξενιστή και στη φυσιολογία, πολλές μελέτες αξιούν ότι μικροβιακές ανισορροπίες μπορούν να σχετιστούν με παχυσαρκία, διαβήτη και άσθμα (Kozytskyj et al., 2007; Riley et al., 2013; Boursi et al., 2015; Mikkelsen et al., 2015; Arrieta et al., 2015; Scott et al., 2016).

Μελέτες έχουν αναφέρει μια σύνδεση ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και στην παχυσαρκία. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι αυξημένη αναλογία Firmicutes προς Bacteroides είναι συνδεδεμένη με παχυσαρκία αν και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα.

Τα αντιβιοτικά μπορεί να οδηγήσουν σε διάρροια (Antibiotic-associated diarrhea - AAD) και μελέτες έχουν δείξει ότι η κλινδαμυκίνη προκαλεί αλλοίωση της μικροβιακής κοινότητας η οποία με τη σειρά της προάγει τον αποικισμό παθογόνων όπως το *C. difficile* που επίσης οδηγεί σε διάρροια και κολίτιδα (Buffie et al., 2012; McDonald, 2017).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της προωρότητας

Εξωτερικοί παράγοντες όπως τα αντιβιοτικά, μπορούν να μεταβάλλουν την ποικιλομορφία του μητρικού μικροβιώματος, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να επηρεάσει την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος του βρέφους, την ανοσία και την ανάπτυξη ασθενειών αργότερα στη ζωή, άμεσα και έμμεσα. Σύμφωνα με την «υπόθεση της υγιεινής», εάν ο ξενιστής δεν είναι εκτεθειμένος σε ένα ποικίλο εύρος μικροβιώματος νωρίς στην παιδική ηλικία ή στα στάδια της ανάπτυξης, είναι δυνατόν διαταραχές σχετιζόμενες με την ανοσία να αναπτυχθούν όπως άσθμα και αλλεργικές ευαισθησίες. Τα αντιβιοτικά μπορεί να έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα όταν χορηγούνται κατά τη διάρκεια της βρεφικής ζωής. Πρόωρα βρέφη είναι συχνά εκτεθειμένα σε αντιβιοτικά το οποίο οδηγεί σε μια μεταβαλλόμενη σύνθεση του μικροβιώματος, προδιαθέτοντας σε πιθανές λοιμώξεις όπως NEC, και μυκητικές λοιμώξεις (Esaiassen et al., 2017).

Η παχυσαρκία έχει συνδεθεί ευρέως με μεταβαλλόμενο αποικισμό μικροβιώματος κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της ζωής εξαιτίας του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στο μεταβολισμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση στα αντιβιοτικά νωρίς στη ζωή έχει πιθανές συνδέσεις στην αύξηση του δείκτη μάζας και του βάρους σώματος και αυτό μπορεί να είναι ειδικό του φύλου προσβάλλοντας περισσότερο τους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (Azad et al., 2014; Murphy et al., 2014). Και τα δύο μοντέλα ποντικών (Xo et al., 2012; Cox et al., 2014) όπως και μελέτες σε ανθρώπους έχουν αναφέρει ότι η έκθεση σε αντιβιοτικά κατά τους πρώτους μήνες της ζωής σχετίζεται με αυξήσεις στον δείκτη μάζας σώματος και

κίνδυνο παχυσαρκίας (Trasande et al., 2013; L. C. Bailey et al., 2014; Scott et al., 2016) όπως και εμφάνιση άσθματος (Kozyrskyj et al., 2007; Risnes et al., 2011) στην παιδική ηλικία. Ομοίως, μελέτες έχουν αναφέρει ότι η χορήγηση αντιβιοτικών στην πρώιμη ζωή μπορεί να σχετίζεται όχι μόνο με αυξημένο κίνδυνο άσθματος, αλλά και εμφάνιση αλλεργιών, ατοπικής δερματίτιδας και IBD (Johnson et al., 2005; Kronman et al., 2012; Yamamoto-Hanada et al., 2017; Ni et al., 2019).

Αλλαγές στην ανοσιακή απόκριση

Το ανοσολογικό σύστημα είναι εκπαιδευμένο να πολεμά παθογόνα κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας, ενώ κατά την περίοδο αυτή, ο μικροβιακός αποικισμός λαμβάνει χώρα. Οποιαδήποτε διαταραχή στον μικροβιακό αποικισμό έχει δείχτει ότι επηρεάζει την ωρίμανση του ανοσοποιητικού εξαιτίας αυτής της ταυτόχρονης αναπτυξιακής διαδικασίας.

Η θεραπεία με αντιβιοτικά έχει δείχτει ότι μειώνει το πάχος της βλέννης του εντέρου και έτσι αυξάνει τον κίνδυνο εισβολής παθογόνων και εντερικής φλεγμονής σε 8-10 εβδομάδων ηλικίας ποντίκια (Wlodarska et al., 2011).

Μια μελέτη έδειξε ότι συγκεκριμένα μόρια, τα οποία παράγονται από βακτήρια στο έντερο εμπλέκονται στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος (Mazmanian et al., 2005).

Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η έκκριση αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα ρυθμίζεται από το μικροβίωμα (Cash et al., 2006; Brandl et al., 2008; Natividad et al., 2013).

Μια μελέτη σε ποντίκια έδειξε ότι τα αντιβιοτικά όχι μόνο μετέβαλλαν το μοντέλο αποικισμού των μικροβίων σε νεογέννητα ποντίκια αλλά επίσης επηρέασαν αρνητικά τη δραστηριότητα των CD8T λεμφοκυττάρων έναντι ιικών λοιμώξεων επηρεάζοντας τις ανοσιακές τους αποκρίσεις (Gonzalez-Perez et al., 2016).

Όλες αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν την πολύπλοκη σχέση ανάμεσα στο μικροβίωμα και στην ανοσιακή απόκριση του ξενιστή καθώς και την επίπτωση των αντιβιοτικών σε αυτή την αλληλεπίδραση, η οποία χρειάζεται να μελετηθεί περαιτέρω. Μπορεί επίσης να έχει επίπτωση στην αποτελεσματικότητα των εμβολίων που χρησιμοποιούνται μετά από τη θεραπεία με αντιβιοτικά (Patangia et al., 2021).

Αλλαγές στους μεταβολίτες

Το εντερικό μικροβίωμα είναι υπεύθυνο για την παραγωγή πολλών βασικών μεταβολιτών συμπεριλαμβανομένων SCFAs (Short-Chain Fatty Acids) και αμινοξέων. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι το βουτυρικό και το προπιονικό έχουν αντιφλεγμονώδεις ρόλους,

προωθώντας τη δημιουργία και τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T κυττάρων, με ρόλους στον ενεργειακό μεταβολισμό. Αυτό συμβαίνει επηρεάζοντας τη σύσταση της μικροβιακής κοινότητας. Τα αντιβιοτικά επίσης μεταβάλλουν τη λειτουργικότητα των μικροβιώματος και τελικά την παραγωγή μεταβολιτών (Ferrer et al., 2017).

Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η πρόσληψη αντιβιοτικών μπορεί να έχει αποτέλεσμα σε αλλαγές στην έκφραση των πρωτεϊνών του μεταβολισμού του μικροβιώματος με μια μικρή αύξηση, η οποία ακολουθεί την αντιβιοτική θεραπεία, ως μηχανισμός αντιμετώπισης στο αντιβιοτικό στρες αλλά ελαττωμένη σε μεταγενέστερα στάδια και μετά την αντιβιοτική θεραπεία (Perez-Cobas and Artacho, 2013). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι τα αντιβιοτικά επηρεάζουν το μεταβολισμό του ξενιστή με βάση το φύλο. Ανέφεραν οι συγγραφείς ότι θεραπεία με Vancomycin και Ciprofloxacin-Metronidazole είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις σε Firmicutes και SCFAs σε θηλυκά ποντίκια. Αυτό το αποτέλεσμα παρατηρήθηκε μόνο μετά τη θεραπεία με βανκομυκίνη σε αρσενικά. Επίσης ανέφεραν ότι και οι δύο εκθέσεις σε αντιβιοτικά μείωσαν τα επίπεδα της αλανίνης, των αμινοξέων πλευρικής αλυσίδααρωματικών αμινοξέων στο κόλον θηλυκών ποντικίων αλλά όχι σε αρσενικά ποντίκια (Gao et al., 2019).

8.3 Ατμοσφαιρική ρύπανση και μικροβίωμα

Η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση όπως και τη λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου, όπως φαίνεται μέσα από σχετικές μελέτες. Ακόμα ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, όμως εισπνοή υψηλών επιπέδων όζοντος για 24 ώρες έχει συσχετιστεί με την αλλαγή πολλαπλών γονιδιακών οδών, αύξηση των *Bacteroides caecimuris* στο εντερικό μικροβίωμα, καθώς και αλλαγές σε σηματοδοτικά μονοπάτια, ενώ η έκθεση σε υψηλά επίπεδα οξειδίου του αζώτου έχει συσχετιστεί με αύξηση Firmicutes στο μικροβίωμα του εντέρου (Mutlu et al., 2011). Το ποσοστό επίδρασης από αυτόν τον ρύπο στη σύσταση του μικροβιώματος αγγίζει το 11,2%, γεγονός που καθιστά σαφές ότι το όζον μπορεί να επηρεάζει τη μικροχλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου (Fouladi et al., 2020). Πέραν από το όζον κι άλλοι ατμοσφαιρικοί ρύποι έχουν συσχετιστεί με μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου (αφθονία μικρόκοκκου και ακτινοβακτηρίων), όπως οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs) (Fouladi et al., 2020).

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι επηρεάζουν δυσμενώς τη γαστρεντερική οδό, καθώς μικρά σωματίδια φτάνουν στο έντερο μέσω της εισπνοής (Elder et al., 2006; Beamish et al., 2011; Salim et al., 2014) και ευνοούν την ανάπτυξη συγκεκριμένων βακτηρίων (Jia et al., 2018; Li et al., 2019; Yasuyuki et al., 2010). Μελέτες έχουν υποδείξει τη συσχέτιση των μεταβολών του μικροβιώματος εξαιτίας των μικροσωματιδίων PM 2.5 με μεταβολικές αλλαγές (Alderete et al., 2018), τύπου 2 διαβήτη (Liu et al., 2019), σκωληκοειδίτιδα (Kaplan et al., 2010) και καρκίνο του παχέος εντέρου (Lopez-Abente et al., 2012).

8.4 Άσκηση και μικροβίωμα

Η άσκηση επηρεάζει θετικά την βιοποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος, συσχετίζεται θετικά με την πρόσληψη πρωτεΐνης και τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης. (Clarke et al., 2014). Οι αθλητές έχουν χαμηλότερα επίπεδα βακτηροειδών και υψηλότερες ποσότητες Firmicutes. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι αθλητές ακολουθούν έναν υγιή τρόπο ζωής ο οποίος προάγει την καλή κατάσταση του εντερικού μικροβιώματος. Επομένως, βακτήρια όπως τα *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Akkermansia* αυξάνονται εξαιτίας της άσκησης ενώ τα *Proteobacteria*, *Turicibacter* και *Rikenellaceae* (Hughes, 2020).

Παράλληλα, οι εγγενείς μεταβολές λόγω της συστηματικής προπόνησης, όπως η μειωμένη αρτηριακή πίεση και η υποξία των ιστών, οδηγούν σε μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος (Rosa et al., 2005). Οι αθλητές εμφανίζουν επίσης και χαμηλότερους φλεγμονώδεις δείκτες ενώ έχουν καλύτερους μεταβολικούς δείκτες. Η άσκηση θεωρείται ότι σχετίζεται με μειωμένη νοσηρότητα λόγω ελάττωσης της χρόνιας φλεγμονής (Clarke et al., 2014).

Οι Mika και Fleshner, αναφέρουν ότι η άσκηση προστατεύει τον εγκέφαλο από ψυχιατρικές διαταραχές που επάγονται από το στρες, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, αργότερα στη ζωή (Mika and Fleshner, 2016). Οι Estaki et al., πρότειναν επιπλέον την άσκηση ως σύμμαχο στην αγωγή κατά των σχετιζόμενων με τη δυσβίωση του μικροβιώματος ασθενειών, όπως η παχυσαρκία και ορισμένες άλλες γαστροεντερικές παθήσεις (Estaki et al., 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Πολλές θεραπευτικές στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί για να επανισορροπήσουν το εντερικό οικοσύστημα και να θεραπεύσουν πολλές ασθένειες. Κατηγοριοποιούνται με τον ακόλουθο τρόπο:

- A. Προβιοτικά και συμβιωτικά
- B. Μεταφορά του μικροβιώματος των κοπράνων
- Γ. Θεραπεία με φάγους

- A. Προβιοτικά και συμβιωτικά

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί, οι οποίοι γενικά αναφέρονται σαν ασφαλείς και συμβάλλουν στις φυσιολογικές λειτουργίες στους ανθρώπους όταν προσλαμβάνονται σε επαρκείς ποσότητες. Αυτοί καταφέρνουν να παραμείνουν ενεργοί και ζωτικοί στο εντερικό περιβάλλον και αντιστέκονται όταν εκτίθενται στη χολή και τις παγκρεατικές εκκρίσεις (Raman et al., 2013). Τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα προβιοτικά είδη

είναι *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* και ζύμες όπως *Saccharomyces boulardii* (Kristensen et al., 2016). Τακτική κατανάλωση ζυμοθέντος γάλακτος ή γιαουρτιού προκάλεσε αύξηση των βακτηρίων γαλακτικού οξέος, ειδικά *lactobacilli* και *Bifidobacteria* (Singh et al., 2017). Εξαρτώμενα από την κλινική κατάσταση, τα προβιοτικά μπορούν να χορηγηθούν σαν φάρμακα ή συνδυαζόμενα με φαγητό όπως γιαούρτι και γαλακτοκομικά προϊόντα. Τα προβιοτικά είναι ευρέως αναφερόμενα ως συμπληρωματική και λειτουργική τροφή, όπως γιαούρτι, τυρί, σοκολάτες, παγωτό, καθώς επίσης και μη γαλακτοκομικά προϊόντα. Πολλές βιομηχανίες προβιοτικών χρησιμοποιούν την τεχνική της μικροενθυλάκωσης για να προστατεύουν τα βακτήρια από περιβαλλοντικούς παράγοντες και οι επιδράσεις τους ποικίλουν εξαρτώμενες από τον αριθμό και τον τύπο των βακτηρίων.

Οι λειτουργίες των προβιοτικών βακτηρίων είναι πολλαπλές και ποικίλες. Χαμηλώνουν το εντερικό pH παράγοντας SCFAs (Short-Chain Fatty Acids), συνθέτουν βιταμίνες όπως B και K, μεταβολίζουν καρκινογόνες ουσίες και παραθέτουν αντιμικροβιακή δραστηριότητα απέναντι σε παθογόνα μικρόβια διαμέσου της παραγωγής βακτηριοσίνης και άλλων ανασταλτικών ουσιών. Επιπροσθέτως διεγείρουν την ανοσιακή απόκριση είτε άμεσα αυξάνοντας τη δραστηριότητα των μακροφάγων και τροποποιώντας την έκκριση των ανοσοσφαιρινών ή κυτοκινών, είτε έμμεσα ενδυναμώνοντας τον εντερικό επιθηλιακό φραγμό και μεταβάλλοντας την έκκριση βλέννας (La Fata et al., 2017). Τα προβιοτικά μπορούν επίσης να παρεμποδίζουν την έναρξη της δυσβίωσης, η οποία λαμβάνει χώρα όταν ο ασθενής είναι εκτεθειμένος σε διαφορετικές καταστάσεις (παρατεταμένη θεραπεία με αντιβιοτικά, έντονο φυσικό ή πνευματικό στρες, χρόνιες ασθένειες, κλπ.). Τα προβιοτικά δρουν σαν θεραπευτικοί παράγοντες για να επανισορροπήσουν μια κατάσταση δυσβίωσης που είναι σε εξέλιξη. Όλα αυτά τα οφέλη των προβιοτικών εξαρτώνται από τη δόση και τη διάρκεια της χορήγησης, τη συλλογή στελεχών και τη διατήρηση στο ΓΕ σωλήνα.

Επιπροσθέτως, τα προβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία πολλών ασθενειών, όπως καρκίνος. Πιθανές ρυθμίσεις της αντικαρκινικής τους δράσης είναι: δέσμευση μεταλλαξιόγονου, αποδόμηση και αναστολή της μεταλλαξιόγένεσης, παρεμπόδιση της μετατροπής του μη-τοξικού προκαρκινογόνου σε καρκινογόνο, ελάττωση του εντερικού pH με παραγωγή των SCFAs, έκκριση αντιφλεγμονωδών μορίων, τα οποία ενδυναμώνουν τη φυσική ανοσιακή απόκριση (Ambalam et al., 2016). Άλλες ασθένειες που έχουν αναφερθεί ότι θεραπεύονται με προβιοτικά είναι διάρροια, παχυσαρκία, λοιμώξεις του ουροποιητικού, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και ΣΔ (Ikram et al., 2018).

Τα προβιοτικά έχουν επίσης αναφερθεί σαν εναλλακτική λύση για τη θεραπεία μερικών νευρολογικών και ψυχιατρικών ασθενειών. Συμπλήρωμα προβιοτικών, ειδικά *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Streptococcus* είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση σε συμπτώματα όπως κατάθλιψη, στρες και ανησυχία (Mc Kean et al., 2017). Η ρύθμιση της δράσης μπορεί να οφείλεται στη μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και στην επικοινωνία με τον εγκέφαλο, διαμέσου κάποιων νεύρων, οι οποίες οδηγούν σε αλλαγές στη λειτουργία των νευρομεταβιβαστών.

Παρά τη μεγάλη χρήση των προβιοτικών, μερικοί περιορισμοί παρεμποδίζουν την εφαρμογή τους σε ευρεία κλίμακα. Έτσι υπάρχει μια σημαντική ανάγκη για να βελτιστοποιηθούν οι λειτουργίες αυτών των βακτηριακών ειδών. Με τη γενετική μηχανική έχουν γίνει έρευνες για τη δημιουργία νέας γενιάς προβιοτικών. Ανασυνδυασμένα βακτήρια έχουν αναφερθεί να εκτελούν ειδικές λειτουργίες στη ΓΕ οδό όπως να εντοπίζουν ειδικά σήματα και να παράγουν μερικά θεραπευτικά μόρια (Le, 2017).

Τα πρεβιοτικά έχουν χαρακτηριστεί ως συστατικά τα οποία έχουν υποστεί ζύμωση και επιφέρουν αλλαγές στην οργάνωση και τις λειτουργίες του γαστρεντερικού μικροβιώματος προσφέροντας οφέλη στον ξενιστή. Πρεβιοτικά, όπως κυτταρίνη, σόγια, ολιγοσακχαρίτες, νιφάδες βρώμης, λιγνίνη και ρίζες ραδικιών, πρέπει να έχουν την δυνατότητα να αντιστέκονται στα γαστρικά οξέα, να μην αποικοδομούνται από πεπτικά ένζυμα και να απορροφούνται από το ανώτερο τμήμα του πεπτικού σωλήνα (Quraishi et al., 2014). Τα πρεβιοτικά προσφέρουν οφέλη στον ξενιστή συμπεριλαμβανομένων της βελτιστοποίησης της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, αυξημένη ανοσία του ξενιστή, ελάττωση του pH και παραγωγή SCFAs, όπως επίσης αναστολή της ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών.

Τα συμβιωτικά είναι ο συνεργιστικός συνδυασμός των προβιοτικών και πρεβιοτικών. Ο όρος είναι ειδικά αναφερόμενος για παράγωγα στα οποία οι πρεβιοτικές ενώσεις επιλεκτικά ευνοούν τους προβιοτικούς οργανισμούς. Από τότε που η σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου είναι συγκρίσιμη με ένα δακτυλικό αποτύπωμα και υπάρχουν διάφορα επίπεδα και τύποι δυσβίωσης, η ορθή χρήση των συμβιωτικών θα έπρεπε να λαμβάνεται υπόψιν πριν τον θεραπευτικό χειρισμό.

Τα συμβιωτικά έχουν αναφερθεί ότι εφαρμόζονται στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Για παράδειγμα, η ινουλίνη έχει ελεγχθεί σε επιτυχείς συμβιωτικές θεραπείες, όπως για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Επιπλέον συνδυασμός ινουλίνης και βουτυρικού έχει εφαρμοστεί στη χαμηλή διαστολική πίεση του αίματος (Plaza-Diaz et al., 2017). Επιπλέον μία από τις πιο υποσχόμενες εφαρμογές των συμβιωτικών είναι η προσθήκη της ινουλίνης στα προβιοτικά για τη μείωση του ορθοκολικού καρκίνου. Τα συμβιωτικά δρουν διαμέσου της δημιουργίας των SCFAs, ρυθμίζοντας την απόπτωση και την ενίσχυση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή. Επιπρόσθετα φρουκτοολιγοσακχαρίτες είναι ικανοί να διασχίζουν τον πεπτικό αυλό και χωρίς να έχουν υποστεί πέψη, προσεγγίζουν το ανιόν κόλον και εκεί επιλεκτικά θα μεταβολιστούν από τα προβιοτικά των μικροβιώματος. Η πέψη τους έχει αποτέλεσμα στη μείωση του pH, δημιουργώντας ακατάλληλο περιβάλλον για τη βακτηριακή ανάπτυξη (Markowiak et al., 2017).

Γενικά μεγαλύτερη προσπάθεια θα πρέπει να καταβληθεί για να γίνουν σαφείς οι μηχανισμοί, που υποστηρίζουν τις ωφέλιμες επιδράσεις των προβιοτικών. Λόγω της συνεργαστικής φύσης των μικροβιωμάτων του εντέρου σε υγιείς και ασθενείς ανθρώπους, θα πρέπει να αναπτυχθούν θεραπείες βασισμένες σε πολλαπλά προβιοτικά, τα οποία είναι ικανά να επηρεάζουν αυτό το δίκτυο των συνεργαζόμενων οργανισμών και αυτό μπορεί να εγγηθεί ένα δυνατότερο και πιο διαρκές επανισοροπούμενο αποτέλεσμα (Zmora et al., 2018).

B. Μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (FMT)

Η μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων είναι η διαδικασία της μεταμόσχευσης των μικροοργανισμών των κοπράνων από υγιείς ανθρώπους σε ασθενείς με εντερικές λοιμώξεις με σκοπό την ανάκτηση της κοινότητας και της λειτουργίας του μικροβιώματος του εντέρου (Khoruts and Sadowsky, 2016). Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν ότι η FMT (Fecal Microbiota Transplantation) είναι μια υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπευτική επιλογή για διάφορες εντερικές ασθένειες, η οποία χαρακτηρίζεται από την ικανότητα να επαναφέρει τη σύσταση και τη λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου, το οποίο είναι όμοιο με των παραληπτών (Li et al., 2016; Gomaa, 2020).

Η FMT έχει εντατικά χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πολλών ασθενειών συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, αντίστασης στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, αυτισμός, διάρροια, αλλεργικές διαταραχές, μεταβολικό σύνδρομο, καρκίνος του παχέος εντέρου, αντικαρκινική ανοσία, νευροψυχιατρικές καταστάσεις και νόσος του Parkinson (Holvoet et al., 2017; Johnsen et al., 2018; Aroniadis et al., 2018).

Ο ακριβής μηχανισμός της FMT στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών δεν είναι επαρκώς γνωστός. Θα μπορούσε να είναι εξαιτίας των αλλαγών στις βακτηριακές συγκεντρώσεις, τροποποιήσεις στα μεταβολικά προφίλ του ξενιστή, εμπλοκή νέων ειδών του εντερικού μικροβιώματος, τα οποία βρίσκονται σε υγιείς δότες και στην παρουσίαση των πεπτιδίων από τον δότη, τα οποία ρυθμίζουν τις ανοσιακές αποκρίσεις του ξενιστή (Gianoti et al., 2017).

Παρά όλα αυτά τα πλεονεκτήματα της εφαρμογής της FMT, υπάρχουν και πολλές μη επιθυμητές παρενέργειες και εμπόδια σ' αυτή τη μέθοδο. Μικροβίωμα θεραπευθέντων ασθενών έχει δείχτει ότι μοιάζουν με αυτά του δότη μετά τη θεραπεία. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι το πρόβλημα ασφάλειας της FMT, εξαιτίας της πολυπλοκότητας της μικροβιακής κοινότητας των κοπράνων. Ο κίνδυνος της μεταφοράς μικροβιακών παθογόνων, ή ανεπιθύμητων ασθενειών όπως παχυσαρκία, ΣΔ, καρδιαγγειακές νόσοι και μεταβολικό σύνδρομο, είναι ορατός σε πολλές μελέτες (Harsch et al., 2019).

Για να ξεπεραστούν αυτά τα μειονεκτήματα, συγκεκριμένες προετοιμασίες των μικροβιώματος των κοπράνων, με τους θεραπευτικούς τους παράγοντες θα μπορούσε να είναι μια κατάλληλη εναλλακτική. Επιπρόσθετα μίγματα καθορισμένων ειδών ή μορίων προερχόμενα από μικροβίωμα τα οποία στοχεύουν ειδικά μικροβιακά είδη ή βιοχημικές οδοί είναι μια προσπάθεια για τη θεραπεία ή την πρόληψη ποικίλων συνήθων ασθενειών (Langdon et al., 2016).

Γ. Θεραπεία με φάγους

Είναι πολύ γνωστό ότι τα βακτήρια δεν είναι οι μόνοι μικροοργανισμοί, οι οποίοι αποικίζουν το ανθρώπινο σώμα, αλλά μια ομάδα από ιούς επίσης προσβάλλουν διαφορετικά μέρη μέσα στο ίδιο οικοσύστημα. Οι φάγοι αντιπροσωπεύουν περίπου το 90% των ανθρώπινων ιών και έχουν μια μεγάλη επιρροή στους βακτηριακούς πληθυσμούς. Οι φάγοι έχουν ένα σπουδαίο θεραπευτικό δυναμικό και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν είτε για αντιμικροβιακούς σκοπούς είτε για να τροποποιήσουν τη σύσταση των μικροβιακών κοινοτήτων (Scarpellini et al., 2015).

Είναι γνωστό ότι οι φάγοι ενισχύονται εκθετικά μετά τη χορήγηση. Επιπλέον η κινητική της ενίσχυσης δεν είναι σταθερή και εξαρτάται από τη συγκέντρωση των υποκείμενων βακτηρίων και τις ανοσιακές αποκρίσεις του ανθρώπινου ξενιστή. Αυτοί οι παράγοντες δημιουργούν την ακριβή δοσολογία και το χρονικό σημείο της χορήγησης και είναι πολύ σπουδαίες σημασίες.

Περισσότερα δεδομένα για την έγκριση των φάγων σαν αντιβακτηριακά φάρμακα χρειάζονται καθώς επίσης και μελέτες για την εξαγωγή αυτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Ο ρόλος του μικροβιώματος στην υγεία του ξενιστή έχει ερευνηθεί και τονιστεί μέσα από πολυάριθμες μελέτες από την εποχή της ανακάλυψής του. Ανάλογα την περιοχή όπου εντοπίζεται, κατηγοριοποιείται σε εντερικό μικροβίωμα, μικροβίωμα των πνευμόνων, του δέρματος και του στόματος. Το μικροβίωμα γενικά είναι σε συμβίωση με τον ξενιστή, συμβάλλοντας στην ομοιόσταση και ρυθμίζοντας τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Αντιθέτως, η δυσβίωση του μικροβιώματος οδηγεί σε απορρύθμιση των λειτουργιών του οργανισμού όπως και σε διάφορες ασθένειες (καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνο, αναπνευστικές λοιμώξεις, κ.ά.).

Παράλληλα, αυξανόμενος αριθμός μελετών υποδεικνύει μια σημαντική και πολύπλοκη σύνδεση ανάμεσα στο έντερο και τον πνεύμονα, όπως επίσης ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και στην ανοσία του ξενιστή. Η μικροβιακή εντερική δυσβίωση, πιστεύεται ότι συνδέεται με την αιτιολογία ή/και την ανάπτυξη κοινών αναπνευστικών ασθενειών, όπως άσθμα, ΧΑΠ, κυστική ίνωση, καρκίνος του πνεύμονα και αναπνευστικές λοιμώξεις. Αναλυτικότερα, το μικροβίωμα του εντέρου είναι στενά συνδεδεμένο με το άσθμα και η όποια διαταραχή συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο και σοβαρότητα του άσθματος. Η κατάλληλη παρέμβαση στο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να συμβάλλει στη θεραπεία του άσθματος. Τα προβιοτικά χρησιμοποιούνται ήδη σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες, όπως η ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίες έχει αποδειχτεί ότι συνδέονται με το εντερικό μικροβίωμα. Μελλοντική έρευνα για τη μελέτη της ρύθμισης και τη βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος και την

ισορροπία της ανοσίας εντέρου-πνεύμονα διαμέσου διατροφής, προβιοτικών και FMT, είναι αναγκαία για να βελτιώσει την κατανόηση μας για το ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στον πνεύμονα αλλά και για να παράσχει αποτελεσματικές και νέες θεραπευτικές στρατηγικές για τις αναπνευστικές ασθένειες.

Επιπρόσθετα, στη δυσβίωση του μικροβιώματος του δέρματος οφείλονται πολλές παθολογίες του δέρματος. Το μικροβίωμα του δέρματος αποτελεί ένα φραγμό σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Υπό συνθήκες ομοιόστασης, υπάρχει μια εδραιωμένη συμμαχία ανοσίας και μικροβιώματος. Κάτω από συνθήκες άγχους, όμως, η συμβιωτική αυτή σχέση αλλάζει σε δυσβίωση. Απροσδόκητα, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών αποκάλυψε ότι οι παθολογίες του δέρματος δεν οφείλονται μόνο στη δυσβίωση του μικροβιώματος του δέρματος, αλλά επίσης συνοδεύονται από μεταβολές μέσα στο μικροβίωμα του εντέρου.

Η επικοινωνία ανάμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου και τον εγκέφαλο ονομάζεται άξονας εντέρου-εγκεφάλου. Η λειτουργία αυτού του άξονα είναι να συντονίζει τις εντερικές λειτουργίες και να συνδέει τα αισθητήρια κέντρα του εγκεφάλου με τις περιφερικές εντερικές λειτουργίες, όπως το εντερικό αντανακλαστικό, η εντερική διαπερατότητα, η ανοσοενεργοποίηση και η εντεροενδοκρινική σηματοδότηση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει τις λειτουργίες του εγκεφάλου έχουν μελετηθεί εκτενώς.

Ο άξονας μικροβιώματος εντέρου-εγκεφάλου είναι καίριος για την καλή υγεία ανθρώπων και ζώων. Η δυσλειτουργία του έχει συσχετιστεί με πολλές νευρολογικές και ψυχικές ασθένειες, ανάμεσά τους διαταραχές σχετικές με το άγχος όπως η κατάθλιψη, νευροαναπτυξιακές ασθένειες όπως ο αυτισμός, και νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος Alzheimer.

Ποικίλες θεραπευτικές στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί με στόχο την επαναφορά ισορροπίας στο εντερικό σύστημα, ώστε να αντιμετωπιστούν πολλές ασθένειες. Ανάμεσα σε αυτές τις στρατηγικές διακρίνουμε: τα προβιοτικά και συμβιοτικά, την κοπρανώδη μεταμόσχευση μικροβιώματος και τη θεραπεία με φάγους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aarts, E., Ederveen, T., Naaijen, J., Zwiefs, M.P., Boekhorst, J., Timmerman, H.M., Smeekens, S.P., Netea, M.G., Buitelaar, J.K., Franke, B., van Hijum, S.A.F.T., Vasquez, A.A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS ONE*, 12(9).
- Abdulmir, H.A., Rasheed, O.F.A., Abdulghani E.A. (2018). Serotonin and serotonin transporter levels in autistic children. *Saudi Medical Journal*, 39(5), 487-494.
- Abrahamsson, T.R., Jakobsson, H. E., Andersson, A. F., Björkstén, B., Engstrand, L., Jenmalm, M. C. (2014). Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical and Experimental Allergy*, 44(6), 842, 850.
- Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D., Rubin, R.A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, 11(22).
- Agus, A., Planchais, J., Sokol, H. (2018). Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6) 716–724.
- Ahmadizar, F., Vijverberg, S.J.H., Arets, H.G.M., de Boer, A., Grassen, J., Kraneveld, A.D., Maitland-van der Zee, A.H. (2017). Breastfeeding is associated with a decreased risk of childhood asthma exacerbations later in life. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(7), 649–654.
- Akour, A. (2020). Probiotics and COVID-19: is there any link? *Letters in Applied Microbiology*, 71(3), 229–234.
- Al Khodor, S., Shatat, I.F. (2017). Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatric Nephrology*, 32(6), 921–931.
- Albhaisi, S.A.M., Bajaj, J.S., Sanyal, A.J. (2020). Role of gut microbiota in liver disease. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*, 318(1), 84-98.
- Albuquerque, M.S., Mahar, I., Davoli, M.A., Chabot, J.G., Mechawar, N., Quirion, R., Krantic, S. (2015). Regional and sub-regional differences in hippocampal GABAergic neuronal vulnerability in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(30).
- Alderete, T.L., Jones, R.B., Chen, Z., Kim, J.S., Habre, R., Lurmann, F., Gilliland, F.D., Goran, M.I. (2018). Exposure to traffic-related air pollution and the composition of the gut microbiota in overweight and obese adolescents. *Environmental Research*, 161, 472–478.

Allais, F.M., Kerckhof, S., Verschuere, S., Bracke, K.R., De Sme, R., Laukens, D., Van den Abbeele, P., De Vos, M., Boon, N., Brusselle, G.G., Cuvelier, C.A., Van de Wiele, T. (2016). Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut. *Environmental Microbiology*, 18(5),1352–1363.

Alshehri, D., Saadah, O., Mosli, M., Edris, S., Alhindi, R., Bahieldin, A. (2021). Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(3), 270.

Ambalam, P., Raman, M., Purama, R.K., Doble, M. (2016). Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1),119–131.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Publishing Inc (Ed.).

Anand, S., Mande, S.S. (2018). Diet, microbiota and gut-lung connection. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2147.

Anderson, G.M., Horne, W.C., Chatterjee, D., Cohen, D.J. (1990). The Hyperserotonemia of Autism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 600, 331-340.

Andersson, M., Tangen, Ä., Farde, L., Bölte, S., Halldin, C., Borg, J., Lundberg, J. (2020). Serotonin transporter availability in adults with autism—a positron emission tomography study. *Molecular Psychiatry*, 26, 1647–1658.

Andoh, A., Nishida, A., Takahashi, K., Inatomi, O., Imaeda, H., Bamba, S., Kito, K., Sugimoto, M., Kobayashi, T. (2016). Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 59, 65–70.

Antosca, K.M., Chernikova, D. A., Price, C. E., Ruoff, K.L., Li, K., Guill, M.F., Sontag, N.R., Morrison, H.G., Hao, S., Drumm, M.L., MacKenzie, T.A., Dorman, D.B., Feenan, L.M., Williams, M.A., Dessaint, J., Yuan, I.H., Aldrich, B.J., Moulton, L.A., Ting, L., Martinez-Del Campo, A., Stewart, E.J., Karagas, M.R., O’Toole, G.A., Madan, J.C. (2019). Altered stool microbiota of infants with cystic fibrosis shows a reduction in genera associated with immune programming from birth. *Journal of Bacteriology*, 201(16).

Antunes, K.H., Fachi, J.L., de Paula, R., da Silva, E.F., Pral, L.P., dos Santos, A.Á., Dias, G.B.D., Vargas, J.E., Puga, R., Mayer, F.Q., Maito, F., Zarate-Blades, C.R., Ajami, N.J., Sant'Ana, M.R., Candreva, T., Rodrigues, H.G., Schmiele, M., Clerici, M.T.P.S., Proenca-Modena, J.L., Vieira, A.T., Mackay, C.R., Mansur, D., Caballero, M.T., Marzec, J., Li, J., Wang, X., Bell, D., Polack, F.P., Kleeberger, S.R., Stein, R.T., Vinolo, M.A.R., de Souza, A.P.D. (2019). Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nature Communications*, 10(1), 1–17.

Arboleya, S., Sánchez, B., Solís, G., Fernández, N., Suárez, M., Hernández Barranco, A. M., Milani C., Margolles, A., de Los Reyes-Gavilán, C. G., Ventura, M., Gueimonde, M. (2016). Impact of prematurity and perinatal antibiotics on the developing intestinal microbiota: A functional inference study. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 649.

Archie, E.A., Tung, J. (2015). Social behavior and the microbiome. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 6, 28-34.

Aroniadis, O., Brandt, L., Oneto, C., Feuerstadt, P., Sherman, A., Wolkoff, A., Downs, I., Zanetti, A., Ramos, Y., Cotto, C., Kassam, Z., Elliott, R.J., Rosenbaum, R., Budree, S., Sadovsky, R.G., Timberlake, S., Swanson, P., Kim, M., Keller, M.J. (2018) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fecal microbiota transplantation capsules (FMTc) for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology*, 154(6), 154–155.

Arrieta, M.C., Stiemsma, L.T., Dimitriu, P.A., Thorson, L., Russell, S., Yurist-Doutsch, S., Kuzeljevic, B., Gold, M.J., Britton, H. M., Lefebvre, D. L., Subbarao, P., Mandhane, P., Becker, A., McNagny, K.M., Sears, M.R., Kollmann, T., CHILD Study Investigators: Mohn, W. W., Turvey, S. E., Finlay, B. B. (2015). Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine*, 7(307), 152.

Avino, T.A., Barger, N., Vargas, M.V., Carlson, E.I., Amaral, D.G., Bauman, M.D., Schumann, C.M. (2018). Neuron numbers increase in the human amygdala from birth to adulthood, but not in autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 115, 3710-3715.

Azad, M. B., Bridgman, S. L., Becker, A. B., Kozyrskyj, A. L. (2014). Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *International Journal of Obesity*, 38(10), 1290–1298.

- Bailey, L.C., Forrest, C.B., Zhang, P., Richards, T.M., Livshits, A., DeRusso, P.A. (2014). Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatrics*, 168(11), 1063–1069.
- Bager, P., Wohlfahrt, J., Westergaard, T. (2008). Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and Experimental Allergy Journal*, 38(4), 634–642.
- Bairamian, D., Sha, S., Rolhion, N., Sokol, H., Guillaume, D., Lemere, C.A., Krantic, S. (2022). Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 17, 19.
- Balakrishnan, B., Selvaraju, V., Chen, J., Ayine, P., Yang, L., Ramesh Babu, J., Geetha, T., Taneja, V. (2021). Ethnic variability associating gut and oral microbiome with obesity in children. *Gut Microbes*, 13(1), 1–15.
- Balta, I., Ozuguz, P. (2014). Vitamin B12-induced acneiform eruption. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 33, 94–95.
- Banker, S.M., Gu, X., Schiller, D., Foss-Feig, J.H. (2021). Hippocampal contributions to social and cognitive deficits in autism spectrum disorder. *Trends in Neurosciences*, 44, 793-807.
- Barcik, W., Boutin, R.C.T., Sokolowska, M., Finlay, B.B. (2020). The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity*, 52(2), 241–255.
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Bullmore, E., Wheelwright, S., Ashwin, C., Williams, S. (2000). The amygdala theory of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(3), 355–364.
- Barrio, C., Arias-Sanchez, S., Martin-Monzon, I. (2021). The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour; A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 137, 105640.
- Bassis, C.M., Erb-Downward, J.R., Dickson, R.P., Freeman, C.M., Schmidt, T.M., Young, V.B., Beck, J.M., Curtis, J.L., Huffnagle, G.B. (2015). Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*, 6(2), 00037.
- Bath-Hextall, F. J., Birnie, A. J., Ravenscroft, J. C., Williams, H. C. (2010). Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *British Journal of Dermatology*, 163, 12–26.

Bäuerl, C., Collado, M.C., Cuevas, A.D., Vina, J., Perez-Martinez, G. (2018). Shifts in gut microbiota composition in an APP/PSS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease during lifespan. *Letters in Applied Microbiology*, 66, 464–471.

Baxter, N.T., Schmidt, A.W., Venkataraman, A., Kim, K.S., Waldron, C., Schmidt, T.M. (2019). Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers. *mBio*, 10(1).

Bazett, M., Bergeron, M. E., Haston, C. K. (2016). Streptomycin treatment alters the intestinal microbiome, pulmonary T cell profile and airway hyperresponsiveness in a cystic fibrosis mouse model. *Scientific Reports*, 6(1), 19189.

Beamish, L.A., Osornio-Vargas, A.R., Wine, E.J. (2011). Air Pollution: An environmental factor for contributing to intestinal disease. *Journal Crohn's Colitis*, 5, 279-286.

Belkaid, Y., Segre, J. A. (2014). Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*, 346, 954–959.

Bello-Medina, P.C., Hernández-Quiroz, F., Pérez-Morales, M., Gonzalez-Franco, D.A., Cruz-Pauseno, G., Garcia-Mena, J., Diaz-Cintra, S., Pacheco-Lopez, G. (2021). Spatial memory and gut microbiota alterations are already present in early adulthood in a pre-clinical transgenic model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 595583.

Belstrøm, D. (2020). The salivary microbiota in health and disease. *Journal of Oral Microbiology*, 12(1).

Bergeron, N., Williams, P.T., Lamendella, R., Faghihnia, N., Grube, A., Li, X., Wang, Z., Knight, R., Jansson, J.K., Hazen, S.L., Krauss, R.M. (2016). Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk. *British Journal of Nutrition*, 116(12), 2020–2029.

Betrapally, N., Gillevet, P., Bajaj, J. (2016). Changes in the intestinal microbiome and alcoholic and nonalcoholic liver diseases: causes or effects? *Gastroenterology*, 150, 1745–1770.

Beversdorf, D.Q., Nordgren, R.E., Bonab, A.A., Fischman, A.J., Weise, S.B., Dougherty, D.D., Felopulos, G.J., Zhou, F.C., Bauman, M.L. (2012). 5-HT₂ Receptor Distribution Shown by [18F] Setoperone PET in High-Functioning Autistic Adults. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24, 191–197.

Biagi, E., Nylund, L., Candela, M., Ostan, R., Bucci, L., Pini, E., Nikkila, J., Monti, D., Satokari, R., Franceschi, C., Brigidi, P., De Vos, W. (2010). Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE*, 5, 10.

Biancheri, P., Divekar, D., Watson, A. J. M. (2018). Could fecal transplantation become part of PD-1-based immunotherapy, due to effects of the intestinal microbiome? *Gastroenterology*, 154(6), 1845–1847.

Biedermann, L., Zeitz, J., Mwinyi, J., Sutter-Minder, E., Rehman, A., Ott, S.J., Steurer-Stey, C., Frei A., Frei, P., Scharl, M., Loessner, M.J., Vavricka, S.R., Fried, M., Schreiber, S., Schuppler, M., Rogler, G. (2013). Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PloS One*, 8(3), 59260.

Bingula, R., Filaire, M., Radosevic-Robin, N., Bey, M., Berthon, J.Y., Bernalier-Donadille, A., Vasson, M.P., Filaire, E. (2017). Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. *Journal of Oncology*, 2017, 5035371.

Blanco, A.J., Vélez, A.G., Solís-García, G., Posadas, A.S., Alonso, S.B. Cimadevilla, J.L.R. (2020). Comorbidities and course of lung function in patients with congenital esophageal atresia. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(1), 25–30.

Blaser, M. (2011). Stop the killing of beneficial bacteria. *Nature*, 476(7361), 393–394.

Boccutto, L., Chen, C.F., Pittman, A.R., Skinner, C.D., McCartney, H.J., Jones, K., Bochner, B.R., Stevenson, R.E., Schwartz, C.E. (2013). Decreased tryptophan metabolism in patients with autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 4, 16.

Boehme, M., Guzzetta, K.E., Bastiaanssen T.F.S., van de Wouw, M., Moloney G.M., Gual-Drau, A., Spichak, S., Olavarria-Ramirez, L., Fitzgerald, P., Morillas, E., Ritz, N.L., Jaggar, M., Cowan, C.S.M., Crispie, F., Donoso, F., Halitzki, E., Neto, M.C., Sichetti, M., Golubeva, A.V., Fitzgerald, R.S, Claesson, M.J., Cotter, P.D., O’Leary, O.F., Dian, T.G., Cryan, J.F. (2021). Microbiota from young mice counteracts selective age-associated behavioral deficits. *Nature Aging*, 1, 666–676.

Bohnhoff, M., Drake, B.L., Miller, C.P. (1955). The effect of an antibiotic on the susceptibility of the mouse’s intestinal tract to Salmonella infection. *Antibiotics Annual*, 3, 453–455.

Boskey, E.R., Telsch, K.M., Whaley, K.J, Moench, T.R., Cone, R.A. (1999). Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infection and Immunity*, 67(10), 5170–5175.

Boursi, B., Mamtani, R., Haynes, K., Yang, Y.X. (2015). The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *European Journal of Endocrinology*, 172(6), 639-648.

Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne L., Araujo-Perez, F., Guy, C.D., Seed, P.C., Rawls, J.F., David, L.A., Hunault, G., Oberti, F., Cales, P., Diehl, A.M. (2016). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, 63(3), 764–775.

Bouskra, D., Brezillon, C., Berard, M., Werts, C., Varona, R., Gomperts-Boneca, I., Eberl, G. (2008). Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*, 456, 507–510.

Bowerman, K.L., Rehman, S.F., Vaughan, A., Lachner, N., Budden, K.F., Kim, R.Y., Wood, D.L.A., Gellatly, S.L., Shukla, S.D., Wood, L.G., Yang, I.A., Wark, P.A., Hugenholtz, P., Hansbro, P.M. (2020). Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Communications*, 11(1), 1–15.

Bradley, K.C., Finsterbusch, K., Schnepf, D., Crotta, S., Llorian, M., Davidson, S., Fuchs, S.Y., Staeheli, P., Wack, A. (2019). Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep*, 28(1), 245-256.

Brandl, K., Plitas, G., Mihu, C.N., Ubeda, C., Jia, T., Fleisher, M., Schnabl, B., DeMatteo, R.P., Pamer, E.G. (2008). Vancomycin resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*, 455(7214), 804–807.

Braun-Falco, O., Lincke, H. (1976). The problem of vitamin B6/B12 acne. A contribution on acne medicamentosa [German]. *MMW Munchener Medizinische Wochenschrift*, 118, 155–160.

Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., Cryan, J.F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050–16055.

Brotman, R.M., Klebanoff, M.A., Nansel, T.R., Yu, K.F., Andrews, W.W., Zhang, J., Schwebke, J.R. (2010). Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1907–1915.

Brown, R.L., Sequeira, R. P., Clarke, T.B. (2017). The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nature Communications*, 8(1), 1512.

- Brune, C.W., Kim, S.J., Salt, J., Leventhal, B.I., Lord, C., Cook, E. (2006). 5-HTTLPR Genotype-Specific Phenotype in Children and Adolescents with Autism. *American Journal of Psychiatry*, 163(12), 2148-2156.
- Bryniarski, M.A., Hamarneh, F., Yacoub, R. (2019). The role of chronic kidney disease-associated dysbiosis in cardiovascular disease. *Experimental Biology and Medicine*, 244(6), 514-525.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, E.J.R., Schacter, D.L. (2018). The Brain's Defaults Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38.
- Buffie, C.G., Jarchum, I., Equinda, M., Lipuma, L., Gobourne, A., Viale, A., Ubeda, C., Xavier, J., Pamer, E.G. (2012). Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infection and Immunity*, 80(1), 62-73.
- Burcelin, R., Serino, M., Chabo, C., Blasco-Baque, V., Amar, J. (2011). Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetologica*, 48(4), 257-273.
- Byrd, A. L., Deming, C., Cassidy, S.K.B., Harrison, O.J., Ng, W.I., Conlan, S., NISC Comparative Sequencing Program: Belkaid, Y., Segre, J.A., Kong, H.H. (2017). *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Science Translational Medicine*, 9(397).
- Byrd, A.L., Belkaid, Y., Segre, J.A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143-155.
- Calder, P.C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(1), 74-92.
- Canfora, E.E., van der Beek, C.M., Hermes, G.D.A., Goossens, G.H., Jocken, J.W.E., Holst, J.J., van Eijk, H.M., Venema, K., Smidt, H., Zoetendal, E.G., Dejong, C.H.C., Lenaerts, K., Blaak, E.E. (2017). Supplementation of diet with galacto-oligosaccharides increases bifidobacteria, but not insulin sensitivity, in obese prediabetic individuals. *Gastroenterology*, 153(1), 87-97.
- Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Tuohy, K.M., Chabo, C., Waget, A., Delmee, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrieres, J., Tanti, J.F., Gibson, G.R., Casteilla, L., Delzenne, N.M., Alessi, M.C., Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772.

Cash, H.L., Whitham, C.V., Behrendt, C.L., Hooper, L.V. (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, 313(5790), 1126–1130.

Cavaleri, F., Bashar, E. (2018). Potential synergies of β -hydroxybutyrate and butyrate on the modulation of metabolism, inflammation, cognition, and general health. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2018, 1–13.

Cavanagh, C., Colby-Milley, J., Farso, M., (2011). Early molecular and synaptic dysfunctions in the prodromal stages of Alzheimer's disease: focus on TNF- α and IL-1 β . *Future Neurology*, 6(6), 757–769.

Cepeda, A. M., Thawer, S., Boyle, R.J., Villalba, S., Jaller, R., Tapias, E., Segura, A.M., Villegas, R., Garcia-Larsen, V, ISAAC Phase III Latin America Group (2017). Diet and respiratory health in children from 11 Latin American countries: evidence from ISAAC phase III. *Lung*, 195(6), 683–692.

Cervenka, I., Agudelo, L.Z., Ruas, J.L. (2017). Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*, 357(6349).

Chadman, K.K. (2011). Fluoxetine but not risperidone increases sociability in the BTBR mouse model of autism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(3), 586–594.

Charlson, E. S., Diamond, J.M., Bittinger, K., Fitzgerald, A.S., Yadav, A., Haas, A.R., Bushman, F.D., Collman, R.G. (2012). Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(6), 536–545.

Chattopadhyay, I., Shankar, E.M. (2021). SARS-CoV-2-indigenous microbiota nexus: does gut microbiota contribute to inflammation and disease severity in COVID-19? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11.

Chen, J.J., Zeng, B.H., Li, W.W., Zhou, C.J., Fan, S.H., Cheng, K., Zeng, L., Zheng, P., Fang, L., Wei, H., Xie, P. (2017). Effects of gut microbiota on the microRNA and mRNA expression in the hippocampus of mice. *Behavioural Brain Research*, 322(pt A), 34-41.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507–513.

Chen, Y., Fang, L., Chen, S., Zhou, H., Fan, Y., Lin L., Li, J., Xu, J., Chen, Y., Ma, Y., Chen, Y. (2020). Gut microbiome alterations precede cerebral amyloidosis and microglial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Biomed Research International*, 2020, 8456596.

Chen, J., Hall, S., Vitetta, L. (2021). Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Reviews in Medical Virology*, 31(5), 1-13.

Chernikova, M.A., Flores, G.D., Kilroy, E., Labus, J.S., Mayer, E.A., Aziz-Zadeh, L. (2021). The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder *Nutrients*, 13(12), 4497.

Cherpes, T.L., Meyn, L.A., Krohn, M.A., Lurie, J.G., Hillier, S.L. (2003). Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clinical Infectious Diseases*, 37(3), 319–325.

Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L., Methé, B.A., Zavadil, J., Li, K., Gao, Z., Mahana, D., Raju, K., Teitler, I., Li, H., Alekseyenko, A.V., Blaser, M.J. (2012). Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, 488(7413), 621–626.

Chng, K. R., Tay, A.S.L., Li, C., Ng, A.H.Q., Wang, J., Suri, B.K., Matta, S.A., McGovern, N., Janela, B., Wong, X.F.C.C., Sio, Y.Y., Au, B.V., Wilm A., De Sessions, P.F., Lim, T.C., Tang, M.B.Y., Ginhoux, F., Connolly, J.E., Lane, E.B., Chew, F.T., Common, J.E.A., Nagarajan, N. (2016). Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nature Microbiology*, 1(16106).

Chong, P.P., Chin, V.K., Looi, C.Y., Wong, W.F., Madhavan, P., Yong, V.C. (2019). The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome—A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1136.

Chong-Neto, H.J., D'amato, G., Filho, N.A.R. (2021). Impact of the environment on the microbiome. *Jornal de Pediatria*, 98(1), 32-37.

Chouzenoux, S., Jeljeli, M., Bourdon, M., Doridot, L., Thomas M., Barbeito A. (2021). A new strategy against endometriosis: Oral probiotic treatments. *Clinical Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine*, 7(1), 1–11.

Chunxi, L., Haiyue, L., Yanxia, L., Jianbing, P., Jin, S. (2020). The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence, *Journal of Immunology Research*, 2340670.

Clark, R.H. (2006). Reported medication use in the neonatal intensive care unit: Data from a large national data set. *Pediatrics*, 117(6), 1979–1987.

Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R.D., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2013). The microbiome gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, 18(6),666–673.

Clarke, S.F., Murphy, E.F., O’Sullivan, O., Lucey, A.J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O’Reilly, M., Jeffery, I.B., Wood-Martin, R., Kerins, D.M., Quingley, E., Ross, R.P., O’Toole, P.W., Molloy, M.G., Falvey, E., Shanahan, F., Cotter, P.D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913–1920.

Clarke, G., Sandhu, K.V., Griffin, B.T., Dinan T.G., Cryan, J.F., Hyland, N.P. (2019). Gut reactions: breaking down xenobiotic–microbiome interactions. *Pharmacological Reviews*, 71(2), 198–224.

Coffey, M.J., Nielsen, S., Wemheuer, B., Kaakoush, N.O., Grag, M., Needham, B., Pickford, R., Jaffe, A., Thomas, T., Ooi, C.Y. (2019). Gut microbiota in children with cystic fibrosis: a taxonomic and functional dysbiosis. *Scientific Reports*, 9(1), 18593.

Costabile, A., Kolida, S., Klinder, A., Gietl, E., Bauerlein, M., Frohberg, C., Landschutze, V., Gibson, G.R. (2010). A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition*, 104(7),1007–1017.

Cotillard, A., Kennedy, S.P., Kong, L.C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., Almeida, M., Quinquis, B., Levenez, F., Galleron, N., Gougis, S., Rizkalla, S., Batto, J.M., Renault, P., A. N. R. M. Consortium, Dore, J., Zucker, J.D., Clement, K., Ehrlich, S.D. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 500(7464),585–588.

Cougnoux, A., Dalmaso, G., Martinez, R., Buc, E., Delmas, J., Gibold, L., Sauvanet, P., Darcha, C., Dechelotte, P., Bonnet, M., Pezet, D., Wodrich, H., Darfeuille-Michaud, A., Boonnet, R. (2014). Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut*, 63(12),1932–1942.

Cowan, C.S.M., Hoban, A.E., Ventura-Silva, A.P., Dinan, T.G., Clarke, G., Cryan, J.F. (2017). Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *BioEssays*, 40(1).

Cox, L.M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A.V., Leung, J.M., Cho, I., Kim, S.G., Li, H., Gao, Z., Mahana, D., Zárata Rodríguez, J.G., Rogers, A.B., Robine, N., Loke, P., Blaser, M.J. (2014). Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 158(4), 705–721.

Cuestas Torres, D.M., Cardenas, F.P. (2020). Synaptic plasticity in Alzheimer's disease and healthy aging. *Reviews in the Neurosciences*, 31(3), 245–268.

Cueva, C., Silva, M., Pinillos, I., Bartolomé, B., Moreno-Arribas, M.V. (2020). Interplay between dietary polyphenols and oral and gut microbiota in the development of colorectal cancer. *Nutrition*, 12(3), 625.

Curtis, K., Stewart, C.J., Robinson, M., Molfese, D.L., Gosnell, S.N., Kosten, T.R., Petrosino, J.F., De La Garz, R. 2nd; Salas, R. (2018). Insular resting state functional connectivity is associated with gut microbiota diversity. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2446–2452.

Daley, D. (2014). The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 14(5), 390–396.

Daly, E.M., Deeley, Q., Ecker, C., Craig, M., Hallahan, B., Murphy, C.M., Johnston, P., Spain, D., Gillan, N., Brammer, M., Giampietro, V., Lamar, M., Page, L., Toal, F., Cleare, A., Surguladze, S., Murphy, D.G.M. (2012). Serotonin and the Neural Processing of Facial Emotions in Adults with Autism. *Archives of General Psychiatry*, 69(10), 1003-1013.

Daly, E.M., Ecker, C., Hallahan, B., Deeley, Q., Craig, M., Murphy, C.M., Johnston, P., Spain, D., Gillan, N., Gudbrandsen, M., Brammer, M., Giampietro, V., Lamar, M., Page, L., Toal, F., Schmitz, N., Cleare, A., Robertson, D., Rubia, K. Murphy, D.G.M. (2014). Response inhibition and serotonin in autism: A functional MRI study using acute tryptophan depletion. *Brain*, 137(9), 2600–2610.

Dan, Z., Mao, X., Liu, Q., Guo, M., Zhuang, Y., Liu, Z., Chen, K., Chen, J., Xu, R., Tang, J., Qin, L., Gu, B., Liu, K., Su, C., Zhang, F., Xia, Y., Hu, Z., Liu, X. (2020). Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of Autism Spectrum Disorder. *Gut Microbes*, 11(5), 1246–1267.

Dansokho, C., Heneka, M.T. (2018). Neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 125(5), 771–779.

Dao, M.C., Everard, A., Aron-Wisnewsky, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E.O., Kayser, B.D., Levenez, F., Chilloux, J., Hoyles, L., Consortium, M.I.O., Dumas, M.E., Rizkalla, S.W., Dore, J., Cani, P.D., Clement, K. (2016). Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 65(3), 426–436.

Dayama, G., Priya, S., Niccum, D.E., Khoruts, A. Blekhman, R. (2020). Interactions between the gut microbiome and host gene regulation in cystic fibrosis. *Genome Medicine*, 12(1), 12.

Deehan, E.C., Yang, C., Perez-Munoz, M.E., Nguyen, N.K., Cheng, C.C., Triador, L., Zhang, Z., Bakal, J.A., Walter, J. (2020). Precision microbiome modulation with discrete dietary fiber structures directs short-chain fatty acid production. *Cell Host & Microbe*, 27(3), 389–404.

Deepa, R., Lewis, M.G., Van Schayck, O.C.P., Babu, G.R. (2020). Food habits in pregnancy and its association with gestational diabetes mellitus: results from a prospective cohort study in public hospitals of urban India. *BMC Nutrition*, 6(1), 1–9.

Del Campo, R., Garriga, M., Pérez-Aragón, A., Guallarte P., Lamas, A., Maiz, L., Bayon, C., Roy, G., Canton, R., Zamora, J., Baquero, F., Suarez, L. (2014). Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a Lactobacillus reuteri probiotic preparation: A double blind prospective study. *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(6), 716–722.

Delzenne, N.M., Rodriguez, J., Olivares, M., Neyrinck, A.M. (2020). Microbiome response to diet: focus on obesity and related diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(3), 369–380.

Delzenne, N.M., Rodriguez, J. (2022). Nutrition and Microbiome, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 274, 57-73.

Derosa, L., Hellmann, M. D., Spaziano, M. (2018). Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 29(6), 1437–1444.

Desbonnet, L., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2014). Microbiota is essential for social development in the mouse. *Molecular Psychiatry*, 19, 146–148.

Dhar, D., Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Research*, 285, 198018.

Dickson, R.P., Singer, B.H., Newstead, M.W., Falkowski, N.R., Erb-Downward, J.R., Standiford, T.J., Huffnagle, G.B. (2016). Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nature Microbiology*, 1(10), 16113.

Dolan, K., Chang, E. (2017). Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(1).

Donati-Zeppa, S., Agostini, D., Piccoli, G., Stocchi, V., Sestili, P. (2020). Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 576551.

Donohoe, D.R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T.M., Bunger, M.K., Bultman, S.J. (2011). The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*, 13(5), 517–526.

Dreher, M.L. (2018). Whole fruits and fruit fiber emerging health effects. *Nutrients*, 10(12), 1833.

Dubourg, G., Lagier, J.C., Robert, C., Armougom, F., Hugon, P., Metidji, S., Dione, N., Dangui, N.P.M., Pfliegerer, A., Abrahao, J., Musso, D., Papazian, L., Brouqui, P., Bibi, F., Yasir, M., Vialettes B., Raoult, D. (2014). Culturomics and pyrosequencing evidence of the reduction in gut microbiota diversity in patients with broad-spectrum antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(2), 117–124.

Ducarmon, Q.R., Zwiittink, R.D., Hornung, B.V.H., van Schaik, W., Young, V.B., Kuijper, E.J. (2019). Gut Microbiota and colonization resistance against bacterial enteric infection. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 83(3), 7–19.

Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., Lugo-Villarino, G., Neyrolles, O. (2018). The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiology*, 20(12).

Duncan, S.H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A.M., Flint, H.J., Lopley, G.E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(4), 1073–1078.

Duncan, S.H., Lopley, G.E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A.M., Louis, P., Flint, H.J. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*, 32(11), 1720–1724.

- Dupraz, L., Magniez, A., Rolhion, N. (2021). Gut microbiota-derived short chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Cell Reports*, 36(1), 109332.
- Dupre, A., Albarel, N., Bonafe, J.L., Christol, B., Lassere, J. (1979). Vitamin B-12 induced acnes. *Cutis*, 24(2), 210–211.
- Durack, J., Kimes, N., Lin, D., Rauch, M., McKean, M., McCauley, K., Panzer, A., Mar, J., Cabana, M., Lynch, S.V. (2018). Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nature Communications*, 9, 707–720.
- Durand, P.Y., Nicco, C., Serateyn, D., Attaf, D., Edeas, M. (2018). Microbiota quality and mitochondrial activity link with occurrence of muscle cramps in hemodialysis patients using citrate dialysate: a pilot study. *Blood Purification*, 46(4), 301–308.
- Duran-Pinedo, A. E., Chen, T., Teles, R., Starr, J.R., Wang, X., Krishnan, K., Frias-Lopez, J. (2014). Community-wide transcriptome of the oral micro biome in subjects with and without periodontitis. *ISME Journal*, 8(8), 1659–1672.
- Ebisch, S.J., Gallese, V., Willems, R.M., Mantini, D., Groen, W.B., Romani, G.L., Buitelaar, J.K., Bekkering, H. (2010). Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*, 32(7), 1013–1028.
- Edwards, S.M., Cunningham, S.A., Dunlop, A.L., Corwin, E.J. (2017). The Maternal Gut Microbiome during Pregnancy. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 42(6), 310.
- Egert, M. (2018). Honor thy lodgers? – Structure and function of the human built environment microbiome. *Tenside Surfactants Detergents*, 55(5), 364–368.
- Elder, A., Oberdörster, G. (2006). Translocation and effects of ultrafine particles outside of the lung. *Clinical Occupational and Environmental Medicine*, 5(4), 785–796.
- Ellis, S.R., Nguyen, M., Vaughn, A.R., Notay, M., Burney, W.A., Sandhu, S. (2019). The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions. *Microorganisms*, 7(11), 550.
- Enaud, R., Hooks, K. B., Barre, A., (2019). Intestinal inflammation in children with cystic fibrosis is associated with Crohn’s-like microbiota disturbances. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 645.

- Engelhardt, B., Vajkoczy, P., Weller, R.O. (2017). The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nature Immunology*, 18(2), 123–131.
- Esaiassen, E., Fjalstad, J.W., Juvet, L.K., van den Anker, J.N., Klingenberg, C. (2017). Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(7), 1858–1870.
- Esposito, S., Polinori, I., Rigante, D. (2019). The gut microbiota-host partnership as a potential driver of Kawasaki syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 124.
- Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J.P., Gill, S.K., Ghosh, S., Ahmadi-Vand, Z., Marsden, K.R., Gibson, D.L. (2016). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions, *Microbiome*, 42(4).
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvado, J., Covas, M., Corella, D., Aros, F., Gomez-Gracia, E., Ruiz-Gutierrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R.M., Serra-Majem, L., Pinto, X., Basora, J., Munoz, M.A., Sorli, J.V., Martinez, J.A., Fito, M., Gea, A., Hernan, M.A., Martinez-Gonzalez, M.A. (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine*, 378(25), 34–50.
- Fan, Y., Pedersen, O. (2020). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55–71.
- Farmer, A.D., Aziz, Q. (2014). Mechanisms and management of functional abdominal pain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 107(9), 347–354.
- Feng, H., Shuda, M., Chang, Y., Moore, P. S. (2008). Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 319, 1096–1100.
- Fernandez-Real, J.M., Serino, M., Blasco, G., Puig, J., Daunis-I-Estadella, J., Ricart, W., Burcelin, R., Fernandez-Aranda, F., Portero-Otin, M. (2015). Gut microbiota interacts with brain microstructure and function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), 4505–4513.
- Ferreira, C., Viana, S.D., Reis, F. (2020). Gut microbiota dysbiosis-immune hyperresponse-inflammation triad in coronavirus disease 2019 (COVID-19): impact of pharmacological and nutraceutical approaches. *Microorganisms*, 8(10).
- Ferrer, M., Méndez-García, C., Rojo, D., Barbas, C., Moya, A. (2017). Antibiotic use and microbiome function. *Biochemical Pharmacology*, 134, 114–126.

Findley, K., Oh, J., Yang, J., Conlan, S., Deming, C., Meyer, J.A., Schoenfeld, D., Nomicos, E., Park, M., NIH Intramural Sequencing Center Comparative Sequencing Program, Kong, H.H., Segre, J.A. (2013). Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, 498, 367–370.

Findley, C.A., Bartke, A., Hascup, K.N., Hascup, E.R. (2019). Amyloid beta-related alterations to glutamate signaling dynamics during Alzheimer's disease progression. *ASN Neuro*, 11, 1–20.

Finegold, S.M., Dowd, S., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K.E., Wolcott, R.D., Youn, E., Summanen, P.H., Granpeesheh, D., Dixon, D. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16(4), 444–453.

Fishman, I., Linke, A.C., Hau, J., Carper, R.A., Müller, R.A. (2018). Atypical Functional Connectivity of Amygdala Related to Reduced Symptom Severity in Children with Autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57, 764–774.

Flint, H.J., Scott, K.P., Louis, P., Duncan, S.H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 577–589.

Fouladi, F., Bailey, M.J., Patterson, W.B., Sioda, M., Blakley, I.C., Fodor, A.A., Jones, R.B., Chen, Z., Kim, J.S., Lurmann, F., Martino, C., Knight, R., Gilliland, F.D., Alderete, T.L. (2020). Air pollution exposure is associated with the gut microbiome as revealed by shotgun metagenomic sequencing. *Environment International*, 138, 105604.

Francis, S.M., Camchong, J., Brickman, L., Goelkel-Garcia, L., Mueller, B.A., Tseng, A., Lim, K., Jacob, S. (2018). Hypoconnectivity of insular resting-state networks in adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 283, 104–112.

Fрати, F., Salvatori, C., Incorvaia, C., Bellucci, A., Di, G., Marcucci, F., Esposito, S. (2019). The role of the microbiome in asthma: the gut–lung axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 123–135.

Fung, T.C., Olson, C.A., Hsiao, E.Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, 20(2), 145–155.

Fung, T.C., Vuong, H.E., Luna, C.D.G., Pronovost, G.N., Aleksandrova, A., Riley, N.G., Vavilina, A., McGinn, J., Rendon, T., Forrest, L.R., Hsiao, E.Y. (2019). Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nature Microbiology*, 4(12), 2064–2073.

Fyhrquist, N., Ruokolainen, L., Suomalainen, A., Lehtimäki, S., Veckman, V., Vendelin, J., Karisola P., Lehto, M., Savinko, T., Jarva H., Kosunen, T.U., Corander, J., Auvinen, P., Paulin, L., von Hertzen, L., Laatikainen, T., Makela, M., Haahtela, T., Greco, D., Hanski, I., Alenius, H. (2014). Acinetobacter species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(6), 1301–1309.

Gadad, B., Hewitson, L., Young, K.A., German, D.C. (2013). Neuropathology and Animal Models of Autism: Genetic and Environmental Factors. *Autism Research & Treatment*, 2013, 731935.

Gajer, P., Brotman, R.M., Bai, G., Sakamoto, J., Schutte, U.M.E., Zhong, X., Koenig, S.S.K., Fu, L., Ma, Z.S., Zhou, X., Abdo, Z., Forney, L.J., Ravel, J. (2012). Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*, 4(132), 132-152.

Gao, H., Shu, Q., Chen, J., Fan, K., Xu, P., Zhou, Q., Li, C., Zheng, H. (2019). Antibiotic exposure has sex-dependent effects on the gut microbiota and metabolism of short-chain fatty acids and amino acids in mice. *mSystems*, 4(4), 1–16.

Garbarino, V.R., Gilman, T.L., Daws, L.C., Gould, G.G. (2018). Extreme enhancement or depletion of serotonin transporter function and serotonin availability in autism spectrum disorder. *Pharmacological Research*, 140, 85–99.

Gardner, S.E., Hillis, S.L., Heilmann, K., Segre, J.A., Grice, E.A. (2013). The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*, 62(3), 923–930.

Gasparrini, A.J., Wang, B., Sun, X., Kennedy, E.A., Hernandez-Leyva, A., Ndao, I.M., Tarr, P.I., Warner, B.B., Dantas, G. (2019). Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. *Nature Microbiology*, 4(12), 2285–2297.

Gaykema, R.P., Goehler, L.E., Lyte, M. (2004). Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni*: analysis with Fos immunohistochemistry. *Brain, Behavior and Immunity*, 18(3), 238–245.

Ge, Y., Wang, X., Guo, Y., Yan, J., Abuduwaili, A., Aximujiang, K., Yan, J., Wu, M. (2021). Gut microbiota influence tumor development and alter interactions with the human immune system. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40(1), 1–9.

Gevi, F., Zolla, L., Gabriele, S., Persico, A.M. (2016). Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. *Molecular Autism*, 7, 47.

Ghoshal, U., Shukla, R., Ghoshal, U., Gwee, K., Ng, S., Quigley, E. (2012). The gut microbiota and irritable bowel syndrome friend or foe? *International Journal Inflammatory*, 2012, 151085, 151–185.

Gianotti, R., Moss, A. (2017). Fecal microbiota transplantation from *Clostridium difficile* to inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 13(4), 209–213.

Gibbard, C.R., Ren, J., Skuse, D.H., Clayden, J.D., Clark, C.A. (2017). Structural connectivity of the amygdala in young adults with autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*, 39(3), 1270–1282.

Gibson, M.K., Wang, B., Ahmadi, S., Burnham, C.A.D., Tarr, P.I., Warner, B.B., Dantas, G. (2016). Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nature Microbiology*, 301903, 1–25.

Gibson, G.R., Hutkins, R., Sanders, M.E., Prescott, S.L., Reimer, R.A., Salminen, S.J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K.S., Cani, P.D., Verbeke, K., Reid, G. (2017). Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8), 491–502.

Gill, S.K., Rossi, M., Bajka, B., Whelan, K. (2021). Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(2), 101–116.

Gollwitzer, E.S., Saglani, S., Trompette, A., Yadava, K., Sherburn, R., McCoy, K.D., Nicod, L.P., Lloyd, C.M., Marsland, B.J. (2014). Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nature Medicine*, 20(6), 642–647.

Golubeva, A.V., Joyce, S.A., Moloney, G., Burokas, A., Sherwin, E., Arboleya, S., Flynn, I., Khochanskiy, D., Moya-Pérez, A., Peterson, V., Rea, K., Murphy, K., Makarova, O., Buravkov, S., Hyland, N.P., Stanton, C., Clarke, G., Gahan, C.G.M., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017). Microbiota-related Changes in Bile Acid & Tryptophan Metabolism are Associated with Gastrointestinal Dysfunction in a Mouse Model of Autism. *EBioMedicine*, 24, 166–178.

Gomaa, E.Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek, Journal of Microbiology*, 113(12), 2019-2040.

Gonzalez-Jimenez, D., Rodríguez-Belvis, M.V., Domínguez-Ortega, G., Segarra-Cantón, O., Diaz-Martin, J.J. (2021). Faecal calprotectin in children with multisystem inflammatory syndrome: a pilot case-control study. *Acta Paediatrica*, 110(7), 2246-2248.

Gonzalez-Perez, G., Hicks, A.L., Tekieli, T.M., Radens, C.M., Williams, B.L., Lamou  -Smith, E.S. (2016). Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *The Journal of Immunology*, 196(9), 3768–3779.

Gould, G.G., Hensler, J.G., Burke, T.F., Benno, R.H., Onaivi, E.S., Daws, L.C. (2010). Density and function of central serotonin (5-HT) transporters, 5-HT1A and 5-HT2A receptors, and effects of their targeting on BTBR T+tf/J mouse social behavior. *Journal of Neurochemistry*, 116(2), 291–303.

Gould, G.G., Burke, T.F., Osorio, M.D., Smolik, C.M., Zhang, W.Q., Onaivi, E.S., Gu, T.T., DeSilva, M.N., Hensler, J.G. (2013). Enhanced novelty-induced corticosterone spike and upregulated serotonin 5-HT1A and cannabinoid CB1 receptors in adolescent BTBR mice. *Psychoneuroendocrinology*, 39, 158–169.

Goutagny, R., Krantic, S. (2013). Hippocampal oscillatory activity in Alzheimer’s disease: toward the identification of early biomarkers? *Aging & Disease*, 4(3), 134–40.

Grace-Farfaglia, P., Frazier, H., Iversen, M.D. (2022). Essential Factors for a Healthy Microbiome: A Scoping Review, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), 8361.

Green, S.A., Hernandez, L.M., Bowman, H.C., Bookheimer, S.Y., Dapretto, M. (2018). Sensory over-responsivity and social cognition in ASD: Effects of aversive sensory stimuli and attentional modulation on neural responses to social cues. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 29, 127–139.

Grice, E.A. (2015). The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Research*, 25(10), 1514–1520.

Grier, A., McDavid, A., Wang, B., Qiu, X., Java, J., Bandyopadhyay, S., Yang, H., Holden-Wiltse, J., Kessler, H.A., Gill, A.L., Huyck, H., Falsey, A.R., Topham, D.J., Scheible, K. M., Caserta, M.T., Pryhuber, G.S., Gill, S.R. (2018). Neonatal gut and respiratory microbiota: Coordinated development through time and space. *Microbiome*, 6(1), 1–19.

Griffin, J., Wang, X., Stanley, E. (2015). Does our gut microbiome predict cardiovascular risk? A review of the evidence from metabolomics. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 8(1), 187–191.

Grivennikov, S., Wang, K., Mucida, D., Stewart, C., Schnabl, B., Jauch, D. (2012). Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/ IL-17-mediated tumour growth. *Nature*, 491(7423), 254–258.

Groves, H.T., Cuthbertson, L., James, P., Moffatt, M.F., Cox, M.J., Tregonin, J.S. (2018). Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Frontiers in Immunology*, 9, 182.

Gu, S., Chen, Y., Wu, Z., Chen, Y., Gao, H., Lv, L., Guo, F., Zhang, X., Luo, R., Huang, C., Lu, H., Zheng, B., Zhang, J., Yan, R., Zhang, H., Jiang, H., Xu, Q., Guo, J., Gong, Y., Tang, L., Li, L. (2020). Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 71(10), 2669–2678.

Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D.B., Morgun, A., Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590.

Hagen, E.A.H.V.D., Stoyanova, R.S., Baron-Cohen, S., Calder, A.J. (2012). Reduced functional connectivity within and between ‘social’ resting state networks in autism spectrum conditions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(6), 694–701.

Hakozaki, T., Okuma, Y., Omori, M., Hosomi, Y. (2019). Impact of prior antibiotic use on the efficacy of nivolumab for non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*, 17(3), 2946–2952.

Hand, T.W., Vujkovic-Cvijin, I., Ridaura, V.K., Belkaid, Y. Linking the microbiota, chronic disease, and the immune system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(12), 831–843.

Hanski, I., von Hertzen, L., Fyhrquist, N., Koskinen, K., Torppa, K., Laatikainen, T., Karisola, P., Auvinen, P., Paulin, L., Makela, M.J., Vartiainen, E., Kosunen, T.U., Alenius, H., Haahtela, T. (2012). Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 109(21), 8334–8339.

Harrison, G.A., Rubin, M.P., Davies, R.M., Speller, D.C. (1985). Resistance in oral streptococci after repetition of a single-dose amoxicillin prophylactic regimen. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 15(4), 501–503.

Harsch, I., Konturek, P. (2019). Adhesion ileus after fecal micro biota transplantation in longstanding radiation colitis. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, 6, 1–4.

Harte, A., Varma, M., Tripathi, G., McGee, K., Al-Daghri, N., Al Attas, O., Sabico, S., O’Hare, J., Ceriello, A., Saravanan, P. (2012). High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 35(2), 375–382.

Hasain, Z., Mokhtar, N.M., Kamaruddin, N.A., Mohamed Ismail, N.A., Razalli, N.H., Gnanou, J.V., Raja Ali, R.A. (2020). Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15(10), 188.

He, Y., Kosciolk, T., Tang, J., Zhou, Y., Li, Z., Ma, X., Zhu, Q., Yuan, N., Yuan, L., Li, C., (2018). Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. *European Psychiatry*, 53, 37–45.

Healey, G., Murphy, R., Butts, C., Brough, L., Whelan, K., Coad, J. (2018). Habitual dietary fibre intake influences gut microbiota response to an inulin-type fructan prebiotic: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, human intervention study. *British Journal of Nutrition*. 119(2), 176–189.

Heikkila, A.M. (1993). Antibiotics in pregnancy—a prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription. *Annals of Internal Medicine*, 25(5), 467–471.

Heiman, M.L., Greenway, F.L. (2016). A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Molecular Metabolism*, 5(5), 317–320.

Hemonnot, A., Hua, J., Ulmann, L., (2019). Microglia in Alzheimer disease: well-known targets and new opportunities. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 233.

Herbert, D., Franz, S., Popkova, Y., Anderegg, U., Schiller, J., Schwede, K., (2018). High-fat diet exacerbates early psoriatic skin inflammation independent of obesity: saturated fatty acids as key players. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(9), 1999–2009.

Hermansson, H., Kumar, H., Collado, M.C., Salminen, S., Isolauri, E., Rautava, S. (2019). Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. *Frontiers in Nutrition*, 6(4), 475.

Hiel, S., Bindels L.B., Pachikian, B.D., Kalala, G., Broers, V., Zamariola, G., Chang, B.P.I., Kambashi, B., Rodriguez, J., Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Thissen, J.P., Luminet, O., Bindelle, J., Delzenne, N.M. (2019). Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 109(6), 1683–1695.

Ho, J., Nicolucci, A.C., Virtanen, H., Schick, A., Meddings, J., Reimer, R.A., Huang, C. (2019). Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(10), 4427–4440.

Honarpisheh, P., Reynolds, C.R., Blasco Conesa, M.P., Moruno, Manchon, J.F., Putluri, N., Bhattacharjee, M.B., Urayama, A., McCullough, L.D., Ganesh, B.P. (2020). Dysregulated gut homeostasis observed prior to the accumulation of the brain Amyloid- β in Tg2576 mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1711.

Hoban, A.E., Stilling, R., Moloney, G., Moloney, R.D., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan J.F., Clarke, G. (2017). Microbial regulation of microRNA expression in the amygdala and prefrontal cortex. *Microbiome*, 5, 102.

Hoen, A. G., Li, J., Moulton, L. A., O'Toole, G.A., Housman, M.L., Koestler, D.C., Guill, M.F., Moore, J.H., Hibberd, P.L., Morrison, H.G., Sogin, M.L., Karagas, M.R., Madan, J.C. (2015). Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory out comes in cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*, 167(1), 138–147.

Hold, G. (2016). Gastrointestinal microbiota and colon cancer. *Digestive Diseases*, 34(3), 244–250.

Holvoet, T., Joossens, M., Wang, J., Boelens, J., Verhasselt, B., Laukens, D., Van Vlierberghe, H., Hindryckx, P., De Vos, M., DeLooze, D., Raes, J. (2017). Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut*, 66(5), 980–982.

Hong, J.Y., Kilpatrick, L.A., Labus, J., Gupta, A., Jiang, Z., Ashe-McNalley, C., Stains, J., Heendeniya, N., Ebrat, B., Smith, S., Tillisch, K., Naliboff, B., Mayer, E.A. (2013). Patients with Chronic Visceral Pain Show Sex-Related Alterations in Intrinsic Oscillations of the Resting Brain. *Journal of Neuroscience*, 33(29), 11994–12002.

Hong, J.Y., Kilpatrick, L.A., Labus, J.S., Gupta, A., Katibian, D., Ashe-McNalley, C., Stains, J., Heendeniya, N., Smith, S.R., Tillisch, K., Naliboff, B., Mayer, E.A. (2014). Sex and Disease-Related Alterations of Anterior Insula Functional Connectivity in Chronic Abdominal Pain. *Journal of Neuroscience*, 34(43), 14252–14259.

Hou, K., Wu, Z.X., Chen, X.Y., Wang, J.Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J.B., Wei, L., Li, J., Chen, Z.C. (2022). Microbiota in health and diseases, *Nature, Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 135.

Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E.R., McCue, T., Codelli, J.A., Chow, J., Reisman, S.E., Petrosino, J.F., Patterson, P.H., Mazmanian, S.K. (2013). Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*, 155(7), 1451–1463.

Hsu, D.K., Fung, M.A., Chen, H.L. (2020). Role of skin and gut microbiota in the pathogenesis of psoriasis, an inflammatory skin disease. *Medicine in Microecology*, 4(1), 100016.

Hsu, B.B., Plant, I.N., Lyon, L., Anastassacos, F.M., Way, J.C., Silver, P.A. (2020). In situ reprogramming of gut bacteria by oral delivery. *Nature Communications*, 11(1), 1–11.

- Huang, C.F., Chie, W.C., Wang, I.J. (2018). Efficacy of Lactobacillus administration in school-age children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 10(11), 1678.
- Hughes, R.L., Horn, W.H., Finnegan, P., Newman, J.W., Marco, M.L., Keim, N.L., Kable, M.E. (2021). Resistant starch type 2 from wheat reduces postprandial glycemic response with concurrent alterations in gut microbiota composition. *Nutrients*, 13(2), 645.
- Hughes, R.L. (2020). A review of the role of the gut microbiome in personalized sports nutrition. *Frontiers in Nutrition*, 6, 191–218.
- Ianiro, G., Eusebi, L.H., Black, C., Gasbarrini, A., Cammarota, G., Ford, A.C. (2019). Systematic review with meta-analysis: Efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 50(3), 240–248.
- Ikram, S., Hassan, N., Raffat, M., Mirza, S., Akram, Z. (2018). Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9(3), 123–138.
- Ilhan, Z.E., DiBaise, J.K., Dautel, S.E., Isern, N.G., Kim, Y.M., Hoyt, D.W. (2020). Temporospatial shifts in the human gut microbiome and metabolome after gastric bypass surgery. *Biofilms Microbiomes*, 6(1), 1–12.
- Isolauri, E., Salminen, S., Rautava, S. (2016). Early Microbe Contact and Obesity Risk. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(1), S3–S5.
- Israelyan, N., Margolis, K.G. (2018). Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacological Research*, 132, 1–6.
- Iwase, T., Uehara, Y., Shinji, H., Tajima, A., Seo, H., Takada, K., Agata, T., Mizunoe, Y. (2010). Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 465(7296), 346–349.
- Izuno, S., Yoshihara, K., Sudo, N. (2021). Role of Gut Microbiota in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders: Evidence from Neuroimaging Studies. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 77(2), 4–10.
- Jaglin, M., Rhimi, M., Philippe, C., Pons, N., Bruneau, A., Goustard, B., Dauge, V., Maguin, E., Naudon, L., Rabot, S. (2018). Indole, a signaling molecule produced by the gut microbiota, negatively impacts emotional behaviors in rats. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 216.
- Jahns, A.C., (2012). An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *British Journal of Dermatology*, 167(1), 50–58.

Janda, L., Mihalčín, M., Šťastná, M. (2020). Is a healthy microbiome responsible for lower mortality in COVID-19? *Biologia (Bratislava)*, 76(2), 1–11.

Jaworska, K., Bielinska, K., Gawrys-Kopczynska, M., Ufnal, M. (2019). TMA (tri methylamine), but not its oxide TMAO (trimethylamine-oxide), exerts haemodynamic effects: implications for interpretation of cardiovascular actions of gut microbiome. *Cardiovascular Research*, 115(14), 1948–1949.

Jaworska, K., Hering, D., Mosieniak, G., Bielak-Zmijewska, A., Pilz, M., Konwerski, M., Gasecka, A., Kaplon-Cieslicka, A., Filipiak, K., Sikora, E. (2019). TMA, A forgotten uremic toxin, but not TMAO, is involved in cardiovascular pathology. *Toxins*, 11(9), 490.

Jaworska, K., Konop, M., Hutsch, T., Perlejewski, K., Radkowski, M., Grochowska, M., (2020). Trimethylamine but not trimethylamine oxide increases with age in rat plasma and affects smooth muscle cells viability. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(7), 1276–1283.

Jazani, N.H., Savoj, J., Lustgarten, M., Lau, W.L., Vaziri, N.D. (2019). Impact of gut dysbiosis on neurohormonal pathways in chronic kidney disease. *Disease*, 7(1), 21.

Jeffery, I., O'Toole, P., Ohman, L., Claesson, M., Deane, J., Quigley, E., Simren, M. (2012). An irritable bowel syndrome subtype defined by species- specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 61(7), 997–1006.

Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., Jansson, J.K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME Journal*, 1(1), 56–66.

Jia, W., Rajani, C.A. (2018). The Influence of Gut Microbial Metabolism on the Development and Progression of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Experimental Biology and Medicine*, 1061, 95–110.

Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., Zhao, B. (2017). The gut microbiota and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58, 1–15.

Jie, Z., Yu, X., Liu, Y., Sun, L., Chen, P., Ding, Q., Gao, Y., Zhang, X., Yu, M., Liu, Y., Zhang, Y., Kristiansen, K., Jia, H., Brix, S., Cai, K. (2021). The baseline gut microbiota directs dieting-induced weight loss trajectories. *Gastroenterology*, 160(6), 2029–2042.

Jin, C., Lagoudas, G., Zhao, C., Bullmann, S., Bhutkar, A., Hu, B., Ameh, S., Sandel, D., Liang, X.S., Mazzilli, S., Whary, M.T., Meyerson, M., Germain, R., Blainey, P.C., Fox, J.G., Jacks, T. (2019). Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via $\gamma\delta$ T Cells. *Cell*, 176(5), 998–1013.

Johnsen, P., Hilpusch, F., Cavanagh, J., Leikanger, I., Kolstad, C., Valle, P., Goll, R. (2018). Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology Journal*, 3(1), 17–24.

Johnson, C.C., Ownby, D.R., Alford, S.H., Havstad, S.L., Williams, L.K., Zoratti, E.M., Peterson, E.L., Joseph, C.L. (2005). Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(6), 1218–1224.

Johnson, A.J., Vangay, P., Al-Ghalith, G.A., Hillmann, B.M., Ward, T.L., Shields-Cutler, R.R., Kim, A.D., Shmagel, A.K., Syed, A.N., S. Personalized Microbiome Class, Walter, J., Menon, R., Koecher, K., Knights, D. (2019). Daily sampling reveals personalized diet-microbiome associations in humans. *Cell Host & Microbe*. 25(6), 789–802.

Johnstone, A.M., Kelly, J., Ryan, S., Romero-Gonzalez, R., McKinnon, H., Fyfe, C., Naslund, E., Lopez Nicolas, R., Bosscher, D., Bonnema, A., Frontela-Saseta, C., Ros-Berruezo, G., Horgan, G., Ze, X., Harrold, J., Halford, J., Gratz, S.W., Duncan, S.H., Shirazi-Beechey, S., Flint, H.J. (2020). Nondigestible carbohydrates affect metabolic health and gut microbiota in overweight adults after weight loss. *Journal of Nutrition*, 150(7), 1859–1870.

de Jonge, L., Bos, H.J., van Langen, I.M., de Jong-van den Berg, L.T., Bakker, M.K. (2014). Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(1), 60–68.

Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., Okano, M., Kagoshima, M., Tsuchida, T. (2010). Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(6), 636–643.

Kaesler, S., Skabytska, Y., Chen, K.M., Kempf, W.E., Volz, T., Koberle, M., Wolbing, F., Hein, U., Hartung, T., Kirschning, C., Rocken, M., Biedermann, T. (2016). Staphylococcus aureus-derived lipoteichoic acid induces temporary T-cell paralysis independent of Toll-like receptor 2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(3), 780–790.

Kalan, L., Loesche, M., Hodkinson, B.P., Heilmann, K., Ruthel, G., Gardner, S.E., Grice, E.A. (2016). Redefining the chronic-wound microbiome: fungal communities are prevalent, dynamic, and associated with delayed healing. *mBio*, 7(5).

Kałużna-Czaplińska, J., Michalska, M., Rynkowski, J. (2010). Determination of tryptophan in urine of autistic and healthy children by gas chromatography/mass spectrometry. *Medical Science Monitor*, 16(10), CR488–CR492.

Kałuzna-Czaplinska, J., Józwik-Pruska, J., Chirumbolo, S., Bjørklund, G. (2017). Tryptophan status in autism spectrum disorder and the influence of supplementation on its level. *Metabolic Brain Disease*, 32(5), 1585–1593.

Kang, D.W., Park, J.G., Ilhan, Z.E., Wallstrom, G., LaBaer, J., Adams, J.B., Krajmalnik-Brown, R. (2013). Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. *PLoS ONE*, 8(7).

Kang, D., Shi, B., Erfe, M.C., Craft, N., Li, H. (2015). Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Science Translational Medicine*, 7(293).

Kang, D.W., Adams, J.B., Gregory, A.C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Polland, E.L., Roux, S., Sadowsky, M.J., Schwarzberg, Lipson, K., Sullivan, M.B., Caporaso, J.G., Krajmalnik-Brown, R. (2017). Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 5(1), 10–22.

Kang, D.W., Ilhan, Z.E., Isern, N.G., Hoyt, D.W., Howsmon, D.P., Shaffer, M., Lozupone, C.A., Hahn, J., Adams, J.B., Krajmalnik-Brown, R. (2018). Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*, 49, 121–131.

Kaplan, G.G., Hubbard, J., Korzenik, J., Sands, B.E., Panaccione, R., Ghosh, S. (2010). The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: A novel association. *American Journal of Gastroenterology*, 105(11), 2412–2419.

Kapur, R., Kim, M., Rebetz, J., Hallstrom, B., Bjorkman, J.T., Takabe-French, A., Kim, N., Liu, J., Shanmugabhavanathan, S., Milosevic, S., McVey, M.J., Speck, E.R., Semple, J.W. (2018). Gastrointestinal microbiota contributes to the development of murine transfusion related acute lung injury. *Blood Advances*, 2(13), 1651–1663.

Karlsson, F., Tremaroli, V., Nielsen, J., Backhed, F. (2013). Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*, 62(10), 3341–3349.

Karpiński, T.M. (2019). Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganism*, 7(1), 20.

Karpiński, T.M. (2019). The microbiota and pancreatic cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*, 48(3), 447–464.

Karstens, A.J., Tussing-Humphreys, L., Zhan, L., Rajendran, N., Cohen, J., Dion, C., Zhou, X.J., Lamar, M. (2019). Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 109(2), 361–368.

Kato-Kogoe, N., Sakaguchi, S., Kamiya, K., Omori, M., Gu, Y.H., Ito, Y., Nakamura, S., Nakano, T., Tamaki, J., Ueno, T., Hoshiga, M. (2021). Characterization of salivary microbiota in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a case-control study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 29(3), 403-421.

Kawahara, T., Takahashi, T., Oishi, K., Tanaka, H., Masuda, M., Takahashi, S., Takano, M., Kawakami, T., Fukushima, K., Kanazawa, H., Suzuki, T. (2015). Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiology and Immunology*, 59(1), 1-12.

Kelly, C., Zheng, L., Campbell, E., Saeedi, B., Scholz, C., Bayless, A., Wilson, K., Glover, L., Kominsky D., Magnuson, A., Weir, T., Ehrentraut, S.F., Pickel, C., Kuhn, K.A., Lanis, J.M., Nguyen, V., Taylor, C.T., Colgan, S.P. (2015a). Crosstalk between microbiota-derived short chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host & Microbe* 17(5), 662–671.

Kelly, J.R., Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G., Hyland, N.P. (2015b). Breaking down the barriers: the gut micro biome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 392–411.

Kelly, J.R., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P.J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A.E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2016). Transferring the blues: depression associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109–118.

Kennedy, E.A., Connolly, J., O'B Hourihane, J., Fallon, P.G., McLean, W.H.I., Murray, D., Jo, J.H., Segre, J.A., Kong, H.H., Irvine, A.D. (2017). Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(1), 166–172.

Keshavarzian, A., Engen, P., Bonvegna, S., Cilia, R. (2020). The gut microbiome in Parkinson's disease: a culprit or a bystander? *Progress in Brain Research*, 1(252), 357–450.

- Khan, S., Jena, G. (2016). Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: A comparative study with metformin. *Chemico-Biological Interactions*, 254, 124–134.
- Khatiwada, S., Subedi, A. (2020). Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. *Human Microbiome Journal*, 17, 100073.
- Khoruts, A., Sadowsky, M. (2016). Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(9), 508–516.
- Kim, H., Sitarik, A.R., Woodcroft, K., Johnson, C.C., Zoratti, E. (2019). Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: Associations with the gut microbiome and sensitization in children. *Current Allergy and Asthma Reports*, 19(4), 435.
- Kim, H.S. (2021). Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *mBio*, 12(1).
- Kim, N., Jeon, S.H., Ju, I.G., Gee, M.S., Do, J., Oh, M.S., Lee, J.K. (2021). Transplantation of gut microbiota derived from Alzheimer's disease mouse model impairs memory function and neurogenesis in C57BL/6 mice. *Brain Behavior, and Immunity*, 98, 357–365.
- Kinney, J.W., Bemiller, S.M., Murtishaw, A.S., Leisgang, A.M., Salazar, A.M., Lamb, B.T. (2018). Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia Journal*, 4, 575–590.
- Kjolbaek, L., Benitez-Paez, A., Gomez Del Pulgar, E.M., Brahe, L.K., Liebisch, G., Matysik, S., Rampelli, S., Vermeiren, J., Brigidi, P., Larsen, L.H., Astrup, A., Sanz, Y. (2020). Arabinoxylan oligosaccharides and polyunsaturated fatty acid effects on gut microbiota and metabolic markers in overweight individuals with signs of metabolic syndrome: a randomized cross-over trial. *Clinical Nutrition*, 39(1), 67–79.
- Kliemann, D., Dziobek, I., Hatri, A., Baudewig, J., Heekeren, H. (2012). The Role of the Amygdala in Atypical Gaze on Emotional Faces in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Neuroscience*, 32(28), 9469–9476.
- Knip, M., Siljander, H. (2016). The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(3), 154–167.
- Kong, H.H., (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*, 22(5), 850–859.

- Korem, T., Zeevi, D., Zmora, N., Weissbrod, O., Bar, N., Lotan-Pompan, M., Avnit-Sagi, T., Kosower N., Malka, G., Rein, M., Suez, J., Goldberg, B.Z., Weinberger, A., Levy, A.A., Elinav, E., Segal, E. (2017). Bread affects clinical parameters and induces gut microbiome-associated personal glycemic responses. *Cell Metabolism*, 25(6), 1243–1253.
- Kovatcheva-Datchary, P., Nilsson, A., Akrami, R., Lee, Y.S., De Vadder, F., Arora, T., Hallen, A., Martens, E., Bjorck, I., Backhed, F. (2015). Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of prevotella. *Cell Metabolism*, 22(6), 971–982.
- Kowalski, K., Mulak, A. (2019). Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer’s disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 25(1), 48–60.
- Kozakova, H., Schwarzer, M., Tuckova, L., Srutkova, D., Czarnowska, E., Rosiak, I., Hudcovic, T., Schabussova, I., Hermanova, P., Zakostelska, Z., Aleksandrak-Piekarczyk, T., Koryszewska-Baginska, A., Tlaskalova-Hogenova, H., Cukrowska, B. (2016). Colonization of germ-free mice with a mixture of three lactobacillus strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization. *Cellular & Molecular Immunology*, 13(2), 251–262.
- Kozyrskyj, A.L., Ernst, P., Becker, A.B. (2007). Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*, 131(6), 1753–1759.
- Kristensen, N., Bryrup, T., Allin, K., Nielsen, T., Hansen, T., Pedersen, O. (2016). Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of General Medicine*, 8(1), 52–63.
- Kronman, M.P., Zaoutis, T.E., Haynes, K., Feng, R., Coffin, S. E. (2012). Antibiotic exposure and IBD development among children: A population-based cohort study. *Pediatrics*, 130(4), 794–803.
- Kuang, Y.S., Lu, J.H., Li, S.H., Li, J.H., Yuan, M.Y., He, J.R., Chen, N.N., Xiao, W.Q., Shen, S.Y., Qiu, L., Wu, Y.F., Hu, C.Y., Wu, Y.Y., Li, W.D., Chen, Q.Z., Deng, H.W., Papasian, C.J., Xia, H.M., Qiu, X. (2017). Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus. *Gigascience*, 6(8), 1-12.
- Kuperman, A. A., Koren, O. (2016). Antibiotic use during pregnancy: How bad is it? *BMC Medicine*, 14(1), 1–7.
- La Fata, G., Weber, P., Mohajeri, M. (2017). Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics & Antimicrobial Proteins*, 10(1), 11–21.

Labus, J.S., Hollister, E.B., Jacobs, J., Kirbach, K., Oezguen, N., Gupta, A., Acosta, J., Luna, R.A., Aagaard, K., Versalovic, J., Savidge T., Hsia E., Tillisch K., Mayer E.A. (2017). Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome*, 5(1), 49.

Lakshmanan, A.P., Al Zaabi, M., Ali, B.H., Terranegra, A. (2021). The influence of the prebiotic gum acacia on the intestinal microbiome composition in rats with experimental chronic kidney disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110992.

Lamont, R.J., Koo, H., Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745–759.

Lane, E., Zisman, T., Suskind, D. (2017). The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *Journal of Inflammation Research*, 10, 63–73.

Langdon, A., Crook, N., Dantas, G. (2016). The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *International Journal of General Medicine*, 8(1), 39.

Lanthier, N., Rodriguez, J., Nachit, M., Hiel, S., Trefois, P., Neyrinck, A.M., Cani, P.D., Bindels, L.B., Thissen, J.P., Delzenne, N.M. (2021). Microbiota analysis and transient elastography reveal new extra hepatic components of liver steatosis and fibrosis in obese patients. *Scientific Reports – Nature*, 11(1), 659.

Laterza, L., Rizzati, G., Gaetani, E., Chiusolo, P., Gasbarrini, A. (2016). The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 8(1), 2016025.

Lau, K., Srivatsav V., Rizwan A., Nashed A., Liu R., Shen R., Akhtar M. (2017). Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*, 9(8), 859.

Lavelle, A., Sokol, H. (2020). Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(4), 223–237.

Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J.M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., Grarup, N., Jorgensen, T., Brandslund, I., Nielsen, H.B., Juncker, A.S., Bertalan, M., Levenez, F., Pons, N., Rasmussen, S., Sunagawa, S., Tap, J., Tims, S., Zoetendal, E.G., Brunak, S., Clement, K., Dore, J., Kleerebezem, M., Kristiansen K., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., de Vos, W.M., Zucker, J.D., Raes, J., Hansen, T., MetaHIT consortium, Bork, P., Wang, J., Dusko Ehrlirch, S., Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541–546.

Le, D. (2017). 4th microbiome R&D and business collaboration forum and probiotics congress, the Netherlands. *EBioMedicine*, 19, 2–3.

Lee, Y., Sugihara, K., Gilliland, M.G., Jon, S., Kamada, N., Moon, J.J. (2019). Hyaluronic acid–bilirubin nanomedicine for targeted modulation of dysregulated intestinal barrier, microbiome and immune responses in colitis. *Nature Materials*, 19(1), 118–126.

Lepeta, K., Lourenco, M.V., Schweitzer, B.C., Martino Adami, P.V., Banerjee, P., Catuara-Solarz, S., de La Fuente Revenga, M., Guillem, A.M., Haidar, M., Ijomone, O.M., Nadorp, B., Qi, L., Perera, N.D., Refsgaard, L.K., Reid, K.M., Sabbar, M., Sahoo, A., Schaefer, N., Sheean, R.K., Suska, A., Verma, R., Vicidomini, C., Wright, D., Zhang, X.D., Seidenbecher, C. (2017). Synaptopathies: synaptic dysfunction in neurological disorders – a review from students to students. *Journal of Neurochemistry*, 138(6), 785–805.

Les Dethlefsen, S.H., Sogin, M.L., Relman, D.A. (2008). The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biology*, 6(11), 280.

Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C.R., Hamer, D.H., Murphy, D.L. (1996). Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science*, 274(5292), 1527–1531.

Leung, C., Rivera, L., Furness, J., Angus, P. (2016). The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(7), 412–425.

Leung, R.C., Pang, E.W., Anagnostou, E., Taylor, M.J. (2018). Young Adults with Autism Spectrum Disorder Show Early Atypical Neural Activity during Emotional Face Processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 57.

Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S., Gordon, J.I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022–1023.

Ley, R.E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P.J., Ramey, R.R., Bircher, J.S., Schlegel, M.L., Tucker, T.A., Schrenzel, M.D., Knight, R., Gordon, J.I. (2008). Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, 320(5883), 1647–1651.

Li, L., Somerset, S. (2014). The clinical significance of the gut microbiota in cystic fibrosis and the potential for dietary therapies. *Clinical Nutrition*, 33(4), 571–580.

Li, S., Zhu, A., Benes, V., Costea, P., Hercog, R., Hildebrand, F., Huerta-Cepas, J., Nieuwdorp, M., Salojarvi, J., Voigt, A., Zeller, G., Sunagawa, S., de Vos, W., Bork, P. (2016). Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science*, 352(6285), 586–589.

Li, K.J., Chen, Z.L., Huang, Y., Zhang, R., Luan, X.Q., Lei, T.T. (2019). Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. *Respiratory Research*, 20, 272.

Li, B., Yin, G.F., Wang, Y.L., Tan, Y.M., Huang, C.L., Fan, X.M. (2020). Impact of fecal microbiota transplantation on TGF- β 1/Smads/ERK signaling pathway of endotoxic acute lung injury in rats, *3 Biotech*, 10(2), 52.

Li, S., Song, J., Ke, P., Kong, L., Lei, B., Zhou, J., Huang, Y., Li, H., Li, G., Chen, J., (2021). The gut microbiome is associated with brain structure and function in schizophrenia. *Scientific Reports*, 11(1), 9743.

Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J., Cheng, L., Li, J., Wang, X., Wang, F., Liu, L., Amit, I., Zhang, S., Zhang, Z. (2020). Single cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 842–844.

Lim, C.K. Essa, M.M., Martins, R.D.P., Lovejoy, D.B., Bilgin, A., Waly, M., Al-Farsi, Y.M., Al-Sharbati, M., Al-Shaffae, M.A., Guillemin, G. (2015). Altered kynurenine pathway metabolism in autism: Implication for immune-induced glutamatergic activity. *Autism Research*, 9(6), 621-631.

Lim, J.S., Lim, M.Y., Choi, Y., Ko, G. (2017). Modeling environmental risk factors of autism in mice induces IBD-related gut microbial dysbiosis and hyperserotonemia. *Molecular Brain*, 10(1), 14.

Liśkiewicz, P., Pełka-Wysiecka, J., Kaczmarczyk, M., Łoniewski, I., Wroński, M., Baba-Kubiś, A., Skonieczna-Zydecka, K., Marlicz, W., Misiak, B., Samochowiec, J. (2019). Fecal microbiota analysis in patients going through a depressive episode during treatment in a psychiatric hospital setting. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 164.

Liśkiewicz, P., Kaczmarczyk, M., Misiak, B., Wroński, M., Bąba-Kubiś, A., Skonieczna-Żydecka, K., Marlocz, W., Bienkowski, P., Misera, A., Pelka-Wysiecka, J., Kucharska-Mazur, J., Konopka, A., Loniewski, I., Samochowiec, J. (2021). Analysis of gut microbiota and intestinal integrity markers of inpatients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106, 110076.

Liu, X., Silverman, A., Kern, M., Ward, B.D., Li, S.-J., Shaker, R., Sood, M.R. (2015). Excessive coupling of the salience network with intrinsic neurocognitive brain networks during rectal distension in adolescents with irritable bowel syndrome: A preliminary report. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(1), 43–53.

Liu, P., Wu, L., Peng, G., Han, Y., Tang, R., Ge, J., Zhang, L., Jia, L., Yue, S., Zhou, K., Li, L., Luo, B., Wang, B. (2019). Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 633–643.

Loenen, W.A.M., Raleigh, E.A. (2014). The other face of restriction: modification dependent enzymes. *Nucleic Acids Research*, 42(1), 56–69.

Loesche, M. (2017). Temporal stability in chronic wound microbiota is associated with poor healing. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(1), 237–244.

López-Abente, G., García-Pérez, J., Fernández-Navarro, P., Boldo, E., Ramis, R. (2012). Colorectal cancer mortality and industrial pollution in Spain. *BMC Public Health*, 12, 589.

Löfmark, S., Jernberg, C., Jansson, J. K., Edlund, C. (2006). Clindamycin induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(6), 1160–1167.

Loverdos, K., Bellos, G., Kokolatou L., (2019). Lung microbiome in asthma: current perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 1967.

Luczynski, P., Whelan, S.O., O'Sullivan, C., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T., Cryan, J.F. (2016). Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: Differential effects in the amygdala and hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 44(9), 2654–2666.

Luna, R.A., Oezguen, N., Balderas, M., Venkatachalam, A., Runge, J.K., Versalovic, J., Veenstra-VanderWeele, J., Anderson, G.M., Savidge, T., Williams, K.C. (2016). Distinct Microbiome Neuroimmune Signatures Correlate with Functional Abdominal Pain in Children with Autism Spectrum Disorder. *Cellular and Molecular Gastroenterology & Hepatology*, 3(2), 218–230.

- Luo, M., Liu, Y., Wu, P., Luo, D.X., Sun, Q., Zheng, H., Hu, R., Pandol, S.J., Li, Q.F., Han, Y.P., Zeng, Y. (2017). Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Frontiers in Physiology*, 8, 822.
- Ly, G., Cheng, N., Wang, H. (2017). The gut microbiota, tumorigenesis, and liver diseases. *Engineering*, 3, 110–114.
- Lynch, S.V., Goldfarb, K.C., Wild, Y.K., Kong, W., De Lisle, R.C., Brodie, E.L. (2014). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator knockout mice exhibit aberrant gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 4, (1), 41–47.
- Ma, S., You, Y., Huang, L., Long, S., Zhang, J., Guo, C., (2020). Alterations in gut microbiota of gestational diabetes patients during the first trimester of pregnancy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 27(10), 58.
- McCarville, J.L., Chen, G.Y., Cuevas, V.D., Troha, K., Ayres, J.S. (2020). Microbiota metabolites in health and disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 147–170.
- Macedo, D., Filho, A.J.M.C., Soares de Sousa, C.N., Quevedo, J., Barichello, T., Nobre Júnior, H.V., Freitas de Lucena, D. (2017). Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *Journal of Affective Disorders*, 208, 22–32.
- Maekawa, T., Krauss, J.L., Abe, T., Jotwani, R., Triantafyllou, M., Triantafyllou, K., Hashim, A., Hoch, S., Curtis, M.A., Nussbaum, G., Lambris, J.D., Hajishengalis, G. (2014). Porphyromonas gingivalis manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. *Cell Host & Microbe* 15(6), 768–778.
- Maes, M., Anderson, G., Medina, S.R.B., Seo, M., Ojala, J.O. (2020). Integrating Autism Spectrum Disorder Pathophysiology: Mitochondria, Vitamin A, CD38, Oxytocin, Serotonin and Melatonergic Alterations in the Placenta and Gut. *Current Pharmaceutical Design*, 25(41), 4405–4420.
- Mahmoodpoor, A., Hamishehkar, H., Asghari, R., Abri, R., Shadvar, K., Sanaie, S. (2019). Effect of a probiotic preparation on ventilator-associated pneumonia in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a prospective double blind randomized controlled trial. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(1), 156–162.
- Mahooti, M., Abdolalipour, E., Salehzadeh, A., Mohebbi, S.R., Gorji, A., Ghaemi, A. (2019). Immunomodulatory and prophylactic effects of Bifidobacterium bifidum probiotic strain on influenza infection in mice. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 35(6), 91.

Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., Zeller, G., Telzerow, A., Anderson, E.E., Brochado, A.R., Fernandez, K.C., Dose, H., Mori, H., Patil, K.R., Bork, P., Typas, A. (2018). Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 555(7698), 623–628.

Maiuolo, J., Gliozzi, M., Musolino, V., Carresi, C., Scarano, F., Nucera, S., Scicchitano, M., Oppedisano, F., Bosco, F., Ruga, S., Zito, M.C., Macri, R., Palma, E., Muscoli, C., Mollaca, V. (2021). The contribution of gut microbiota-brain axis in the development of brain disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 616883.

Majewski, S., Piotrowski, W. (2015). Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Archives of Medical Science*, 11(6), 1179.

Man, W.H., de Steenhuijsen Piters, W.A., Bogaert, D. (2017). The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nature Reviews Microbiology*, 15(5), 259–270.

Mangin, I., Suau, A., Gotteland, M., Brunser, O., & Pochart, P. (2010). Amoxicillin treatment modifies the composition of Bifidobacterium species in infant intestinal microbiota. *Anaerobe*, 16(4), 433–438.

Markowiak, P., Slizewska, K. (2017) Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrition*, 9(9), 1021–1039.

Marler, S., Ferguson, B.J., Lee, E.B., Peters, B., Williams, K.C., McDonnell, E., Macklin, E.A., Levitt, P., Gillespie, C.H., Anderson, G.M., Gross Margolis, K., Beversdorf, D.Q., Veenstra-VanderWeele, J. (2015). Brief Report: Whole Blood Serotonin Levels and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(3), 1124–1130.

Marsland, B.J., Trompette, A., Gollwitzer, E.S. (2015). The gut lung axis in respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(2), 150–156.

Martin, L.J., Adams, R.I., Bateman, A., Bik, H.M., Hawks, J., Hird, S.M., Hughes, D., Kembel, S.W., Kinney, K., Kolokotronis, S.O., Levy, G., McClain, C., Meadow, J.F., Medina, R.F., Mhuireach, G., Moreau, C.S., Munchi-South, J., Nichols, L.M., Palmer, C., Popova, L., Schal, C., Taubel, M., Trautwein, M., Ugalde, J.A., Dunn, R.R. (2015). Evolution of the indoor biome, *Trends in Ecology & Evolution*, 30(4), 223–232.

- Martinez, J.E., Vargas, A., Perez-Sanchez, T., Encio, I.J., Cabello-Olmp, M., Barajas, M. (2021). Human Microbiota Network: Unveiling Potential Crosstalk between the Different Microbiota Ecosystems and their Role in Health and Disease. *Nutrients*, 13(9), 2905.
- di Martino, A., Ross, K., Uddin, L., Sklar, A.B., Castellanos, F., Milham, M.P. (2009). Functional Brain Correlates of Social and Nonsocial Processes in Autism Spectrum Disorders: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 65(1), 63–74.
- Mayer, E.A. (2011). Gut feelings: The emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 453–466.
- Maynard, C. L., Elson, C. O., Hatton, R. D. & Weaver, C. T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 489, 231–241 (2012).
- Mazmanian, S.K., Liu, C.H., Tzianabos, A.O., Kasper, D.L. (2005). An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 122(1), 107–118.
- Mazzola, G., Murphy, K., Ross, R. P., Di Gioia, D., Biavati, B., Corvaglia, L. T., Faldella, G., & Stanton, C. (2016). Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease. *PLoS One*, 11(6), 0157527.
- McKean, J., Naug, H., Nikbakht, E., Amiet, B., Colson, N. (2017) Probiotics and subclinical psychological symptoms in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(4), 249–258.
- McCoy, A., Araujo-Perez, F., Azcarate-Peril, A., Yeh, J., Sandler, R., Keku, T. (2013). *Fusobacterium* associated with colorectal adenomas. *PLoS One*, 8(1), 536–549.
- McDonald, L. C. (2017). Effects of short- and long-course antibiotics on the lower intestinal microbiome as they relate to traveller's diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, 24(1), 35–38.
- McManus, R.M., Heneka, M.T. (2017). Role of neuroinflammation in neurodegeneration: new insights. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 14.
- Menon, V., Uddin, L.Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655–667.
- Mervish, N., Hu, J., Hagan, L., Arora, M., Frau, C., Choi, J., Attaie, A., Ahmed, M., Teitelbaum, S.L., Wolff, M.S. (2019). Associations of the oral microbiota with obesity and menarche in inner city girls. *Journal of Children Obesity*, 4(1), 217.

- Mezzelani, A., Landini, M., Facchiano, F., Raggi, M.E., Villa, L., Molteni, M., De Santis, (2015). Environment, dysbiosis, immunity and sex-specific susceptibility: a translational hypothesis for regressive autism pathogenesis. *Nutritional Neuroscience*, 18(4), 145–161.
- Mika, A., Fleshner, M. (2016). Early-life exercise may promote lasting brain and metabolic health through gut bacterial metabolites. *Immunology & Cell Biology*, 94(2), 151–157.
- Mikkelsen, K.H., Frost, M., Bahl, M.I., Licht, T.R., Jensen, U.S., Rosenberg, J., Pedersen, O., Hansen, T., Rehfeld, J.F., Holst, J.J., Vilsbøll, T., Knop, F.K. (2015). Effect of antibiotics on gut microbiota, gut hormones and glucose metabolism. *PLOS ONE*, 10(11), 0142352.
- Mikkelsen, K.H., Knop, F.K., Frost, M., Hallas, J., Pottegård, A. (2015). Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: A population-based case-control study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(10), 3633–3640.
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Palacio, S.D., Montes, S.A., Mancabelli, L., Lugli, G.A., Rodriguez, J.M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D., Ventura, M. (2017). The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4), 1–67.
- Mills, S., Stanton, C., Lane, J., Smith, G., Ross, R. (2019). Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science. *Nutrients*, 11(4), 1–45.
- Milosevic, I., Vujovic, A., Barac, A., Djelic, M., Korac, M., Spurnic, A.R., Gmizic, I., Stevanovic, O., Djordjevic, V., Lekic, N., Russo, E., Amedei, A. (2019). Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 1–16.
- Misera, A., Liśkiewicz, P., Łoniewski, I., Skonieczna-Żydecka, K., Samochowicz, J. (2021). Effect of psychobiotics on psychometric tests and inflammatory markers in major depressive disorder: meta-analysis of randomized controlled trials with meta-regression. *Pharmaceutical Journal*, 14(10), 952.
- Mitre, E., Susi, A., Kropp, L.E., Schwartz, D.J., Gorman, G.H., Nylund, C.M. (2018). Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. *JAMA Pediatrics*, 172(6), 180315.
- Miyoshi, J., Bobe, A.M., Miyoshi, S., Huang, Y., Hubert, N., Delmont, T.O., Eren, A.M., Leone, V., Chang, E.B. (2017). Peripartum antibiotics promote gut dysbiosis, loss of immune tolerance, and inflammatory bowel disease in genetically prone offspring. *Cell Reports*, 20(2), 491–504.

Mönkemüller, K., Fry, L.C., Rickes, S. (2020). Systemic inflammatory response and thrombosis due to alterations in the gut microbiota in COVID-19. *The Spanish Journal of Gastroenterology (REED)*, 112(7), 584–585.

Morais, L.H., Schreiber, H.L., Mazmanian, S.K. (2020). The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241–255.

Mortaz, E., Adcock, I.M., Ricciardolo, F.L.M., Varahram, M., Jamaati, H., Velayati, A.A., Folkerts, G., Garssen, J. (2015). Anti-Inflammatory Effects of Lactobacillus Rahnmsosus and Bifidobacterium Breve on Cigarette Smoke Activated Human Macrophages. *PloS One*, 10(8), 0136455.

Mortera, S.L., Vernocchi, P., Basadonne, I., Zandonà, A., Chierici, M., Durighello, M., Marzano, V., Gardini, S., Gasbarrini, A., Urbani, A., Vicari, S., Roncada, P., Furlanello, C., Venuti, P., Putignani, L. (2021). A metaproteomic-based gut microbiota profiling in children affected by autism spectrum disorders. *Journal of Proteomics*, 251, 104407.

Mosca, A., Leclerc, M., Hugot, J.P. (2016). Gut microbiota diversity and human diseases: Should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Frontiers in Microbiology*, 7, 1–12.

Mulak, A., Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(37), 10609.

Muller, C., Anacker, A., Veenstra-VanderWeele, J. (2015). The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience*, 321, 24–41.

Münger, E., Montiel-Castro, A.J., Langhans, W., Pacheco-López, G. (2018). Reciprocal Interactions between Gut Microbiota and Host Social Behavior. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 12, 21.

Murphy, R., Stewart, A.W., Braithwaite, I., Beasley, R., Hancox, R.J., Mitchell, E.A., ISAAC Phase Three Study Group (2014). Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: An international cross-sectional study. *International Journal of Obesity*, 38(8), 1115–1119.

Muscogiuri, G., Balercia, G., Barrea, L., Cignarelli, A., Giorgino, F., Holst, J., Laudisio, D., Orio, F., Tirabassi, G., Colao, A. (2016). Gut A key player in the pathogenesis of type 2 diabetes? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(8), 1–16.

Mutlu, E.A., Engen, P.A., Soberanes, S., Urich, D., Forsyth, C.B., Nigdelioglu R., Chiarella, S.E., Radigan, K.A., Gonzalez, A., Jakate, S., Keshavarzian, A., Scott Budigner, G.R., Mutlu, G.M. (2011). Particulate matter air pollution causes oxidant-mediated increase in gut permeability in mice. *Particle and Fibre Toxicology*, 8, 19.

Nakamura, K., Sekine, Y., Ouchi, Y., Tsujii, M., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Tsuchiya, K., Sugihara, G., Iwata, Y., Suzuki, K., (2010). Brain Serotonin and Dopamine Transporter Bindings in Adults with High-Functioning Autism. *Archives of General Psychiatry*, 67(1), 59–68.

Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K.B., Chan S.M., Munoz-Planillo, R., Hasegawa, M., Villaruz, A.E., Cheaung, G.Y.C., McGavin M.J., Travers, J.B., Otto, M., Inohara, N., Nunez, G. (2013). Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*, 503(7476), 397–401.

Nakkarach, A., Foo, H.L., Song, A.A.L., Mutalib, N.E.A., Nitisinprasert, S., Withayagiat, U. (2021). Anti-cancer and anti-inflammatory effects elicited by short chain fatty acids produced by Escherichia coli isolated from healthy human gut microbiota. *Microbial Cell Factories*, 20(1), 1–17.

Natividad, J.M., Hayes, C.L., Motta, J.P., Jury, J., Galipeau, H.J., Philip, V., Garcia-Rodenas, C.L., Kiyama, H., Bercik, P., Verdu, E.F. (2013). Differential induction of antimicrobial REGIII by the intestinal microbiota and Bifidobacterium breve NCC2950. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(24), 7745–7754.

Naushad, S.M., Jain, J.M.N., Prasad, C.K., Naik, U., Akella, R.R.D. (2013). Autistic children exhibit distinct plasma amino acid profile. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 50(5), 474–478.

Needham, B.D., Adame, M.D., Serena, G., Rose, D.R., Preston, G.M., Conrad, M.C., Campbell, A.S., Donabedian, D.H., Fasano, A., Ashwood, P., Mazmanian, S.K. (2020). Plasma and Fecal Metabolite Profiles in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, 89(5), 451–462.

Neyrinck, A.M., Rodriguez, J., Zhang, Z., Seethaler, B., Sanchez, C.R., Roumain, M., Hiel, S., Bindels, L.B., Cani, P.D., Paquot, N., Cnop, M., Nazare, J.A., Laville, M., Muccioli, G.G., Bischoff, S.C., Walter, J., Thissen, J.P., Delzenne, N.M. (2021). Prebiotic dietary fibre intervention improves fecal markers related to inflammation in obese patients: results from the Food4Gut randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 60(6), 3159–3170.

Ni, J., Friedman, H., Boyd, B. C., McGurn, A., Babinski, P., Markossian, T., Dugas, L. R. (2019). Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatrics*, 19(1), 1–8.

van Nimwegen, F.A., Penders, J., Stobberingh, E.E., Postma, D.S., Koppelman, G.H., Kerkhof, M., Reijmerink, N.E., Dompeling, E., van den Brandt, P.A., Ferreira, I., Mommers, M., Thijs, C.

(2011). Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(5), 948–955.

Nomi, J.S., Molnar-Szakacs, I., Uddin, L.Q. (2018). Insular function in autism: Update and future directions in neuroimaging and interventions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89, 412–426.

Nougayrède, J.P., Homburg, S., Taieb, F., Boury, M., Brzuszkiewicz, E., Gottschalk, G., Buchrieser, C., Hacker, J., Dobrindt, U., Oswald, E. (2006). *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science*, 313(5788), 848–851.

O'Connor, G., Lynch, S., Bloomberg, G., Kattan, M., Wood, R., Gergen, P., Jaffee, K., Calatroni, A., Bacharier, L., Beigelman, A. (2018). Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1468–1475.

Ocáriz-Díez, M., Cruellas, M., Gascón, M., Lastra, R., Martínez-Lostao, L., Ramírez-Labrada, A., (2020). Microbiota and lung cancer opportunities and challenges for improving immunotherapy efficacy. *Frontiers in Oncology*, 10, 568939.

Odriozola, P., Dajani, D.R., Burrows, C., Gabard-Durnam, L.J., Goodman, E., Baez, A.C., Tottenham, N., Uddin, L.Q., Gee, D.G. (2018). Atypical frontoamygdala functional connectivity in youth with autism. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 37, 100603.

Ogai, M., Matsumoto, H., Suzuki, K., Ozawa, F., Fukuda, R., Uchiyama, I., Suckling, J., Isoda, H., Mori, N., Takei, N. (2003). fMRI study of recognition of facial expressions in high-functioning autistic patients. *Neuroreport*, 14(4), 559–563.

Oh, J., Freeman, A.F., NISC Comparative Sequencing Program, Park, M., Sokolic, R., Candotti, F., Holland, S.M., Segre, J.A., Kong, H.H. (2013). The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Research*, 23(12), 2103–2114.

Oh, J., Byrd, A.L., Deming, C., Conlan, S., NISC Comparative Sequencing Program, Kong, H.H., Segre, J.A. (2014). Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*, 514(7520), 59–64.

Oh, J., Byrd, A.J., Park, M., NISC Comparative Sequencing Program, Kong, H.H., Segre, J.A. (2016). Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*, 165(4), 854–866.

Ohland, C.L., Kish, L., Bell, H., Thiesen, A., Hotte, N., Pankiv, E., Madsen, K.L. (2013). Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1738–1747.

Okin, D., Medzhitov, R. (2012). Evolution of inflammatory diseases. *Current Biology*, 22(17), 733–740.

de Oliveira, G.L.V., Oliveira, C.N.S., Pinzan, C.F., de Salis, L.V.V., Cardoso, C.R.B. (2021). Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12, 635471.

Olson, C.A., Vuong, H.E., Yano, J.M., Liang, Q.Y., Nusbaum, D.J., Hsiao, E.Y. (2018). The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 173(7), 1728–1741.

Ooi, Y.P., Weng, S.J., Kossowsky, J., Gerger, H., Sung, M. (2016). Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*, 50(1), 5–13.

Osadchiy, V., Labus, J.S., Gupta, A., Jacobs, J., Ashe-McNalley, C., Hsiao, E.Y., Mayer, E.A. (2018). Correlation of tryptophan metabolites with connectivity of extended central reward network in healthy subjects. *PLoS ONE*, 13(8), 0201772.

Palego, L., Betti, L., Rossi, A., Giannaccini, G. (2016). Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. *Journal of Amino Acids*, 2016, 8952520.

Palmer, C.N., Irvine, A.D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S.P., Goudie, D.R., Sandilands, A., Campbell, L.E., Smith F.J.D., O'Regan, G.M., Watson, R.M., Cecil, J.E., Bale, S.J., Compton, J.G., DiGiovanna, J.J., Fleckman, P., Lewis-Jones, S., Gehan, A., Sergean, A., Munro, C.S., El Houate, B., McElreavey, K., Halkjaer, L.B., Bisgaard, H., Mukhopadhyay, S., Irwin McLean, W.H. (2006). Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics*, 38(4), 441–446.

Panzer, A.R., Lynch, S.V., Langelier, C., Christie, J.D., McCauley, K., Nelson, M., Cheung, C.K., Benowitz, N.L., Cohen, M.J., Calfee, C.S. (2018). Lung micro biota is related to smoking status and to development of acute respiratory distress syndrome in critically ill trauma patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(5), 621–631.

Parracho, H.M.R.T., Bingham, M.O., Gibson, G.R., McCartney, A.L. (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of Medical Microbiology*, 54(10), 987–991.

Pärty, A., Rautava, S., Kalliomäki, M. (2018). Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*, 10(12), 1836.

Pasinetti, G.M., Naughton, S.X., Trageser, K.J., Harary, J.M., Westfall, S. (2020). Defining the Role of Gut Microbiota-Derived Ketamine Metabolites in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia Journal*, 16(9), 046152.

Patangia, D.V., Ryan, C.A., Dempsey, E., Ross, R.P., Stanton, C. (2021). Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health, *Microbiology Open*, 11(1), 1260.

Patusco, R., Ziegler, J. (2018). Role of Probiotics in Managing Gastrointestinal Dysfunction in Children with Autism Spectrum Disorder: An Update for Practitioners. *Advances in Nutrition*, 9(5), 637–650.

Pedersen, C., Gallagher, E., Horton, F., Ellis, R.J., Ijaz, U.Z., Wu, H., Jaiyeola, E., Diribe, O., Duparc, T., Cani, P.D., Gibson, G.R., Hinton, P., Wright, J., La Ragione, R., Robertson, M.D. (2016). Host-microbiome interactions in human type 2 diabetes following prebiotic fibre (galacto-oligosaccharide) intake. *British Journal of Nutrition*, 116(11), 1869–1877.

Peipert, J.F., Lapane, K.L., Allsworth, J.E., Redding, C.A., Blume, J.D., Stein, M.D. (2008). Bacterial vaginosis, race, and sexually transmitted infections: does race modify the association? *Sexually Transmitted Diseases*, 35(4), 363–367.

Peled, J.U., Devlin, S.M., Staffas, A., Lumish, M., Khanin, R., Littmann, E.R., Ling, L., Kosuri, S., Maloy, M., Slingerland, J.B., Ahr, K.F., Porosnicu Rodriguez, K.A., Shono, Y., Slingerland, A.E., Docampo, M.D., Sung, A.D., Weber, D., Alousi, A.M., Gyurkocza, B., Ponce, D.M., Barker, J.N., Perales, M.A., Giralt, S.A., Taur, Y., Pamer, E.G., Jenq, R.R., van den Brink, M.R.M. (2017). Intestinal microbiota and relapse after hematopoietic-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15), 1650–1659.

Pełka-Wysiecka, J., Kaczmarczyk, M., Bąba-Kubiś, A., Liśkiewicz, P., Wroński, M., Skonieczna-Zydecka, K., (2019). Analysis of gut microbiota and their metabolic potential in patients with schizophrenia treated with olanzapine: results from a six-week observational prospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1605.

Perez-Burgos, A., (2013). Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 304(2), 211–220.

- Pérez-Cobas, A.E., Artacho, A., Knecht, H., Ferrús, M.L., Friedrichs, A., Ott, S.J., Moya, A., Latorre, A., Gosalbes, M.J. (2013). Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. *PLoS One*, 8(11), 80201.
- Perlot, T., Penninger, J.M. (2013). ACE2 - from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes and Infection*, 15(13), 866–873.
- Pessemier, B., Grine, L., Debaere, M., Maes, A., Paetzold, B., Callewaert, C. (2021). Gut skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganism*, 9(2), 353.
- Petersen, I., Gilbert, R., Evans, S., Ridolfi, A., & Nazareth, I. (2010). Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(10), 2238–2246.
- Pevsner-Fischer, M., Tuganbaev, T., Meijer, M., Zhang, S., Zeng, Z., Chen, M., Elinav, E. (2016). Role of the microbiome in non-gastrointestinal cancers. *World Journal of Clinical Oncology*, 7(2), 200–213.
- Picardo, M., Ottaviani, M., Camera, E., Mastrofrancesco, A. (2009). Sebaceous gland lipids. *Dermato-Endocrinology*, 1(2), 68–71 (2009).
- Pinto-Sanchez, M.I., Hall, G.B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J.T., Martin, F.-P., Cominetti, O., Welsh, C., Rieder, A., (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 153(2), 448–459.
- Pistollato, F., Cano, S., Elio, I., Vergara, M.M., Giampieri, F., Battino, M. (2016). Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews*, 74(10), 624–634.
- Pitskel, N.B., Bolling, D., Kaiser, M.D., Pelphrey, K.A., Crowley, M.J. (2014). Neural systems for cognitive reappraisal in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 10, 117–128.
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F., Vilchez-Padial, L., Gil, A. (2017). Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases. *Nutrition*, 9(6), 555–570.

Prokop, S., Miller, K.R., Drost, N., Handrick, S., Mathur, V., Luo, J., Wegner, A., Wyss-Coray, T., Heppner, F.L. (2015). Impact of peripheral myeloid cells on amyloid- β pathology in Alzheimer's disease - like mice. *Journal of Experimental Medicine*, 212(11), 1811–1818.

Prompers, L., Huijberts, M., Apelqvist, J., Jude, E., Piaggese, A., Bakker, K., Edmonds, M., Holstein, P., Jirkovska, A., Mauricio, D., Ragnarson Tennvall, G., Reiker, H., Spraul, M., Uccioli, L., Urbancic, V., Van Acker, K., van Baal, J., van Merode, F., Schaper, N. (2007). High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*, 50(1), 18–25.

Puissant, A., Vanbremeersch, F., Monfort, J., Lambertson, J.N. (1967). A new iatrogenic dermatosis: acne caused by vitamin B 12 [French]. *Bulletin de la Societe Francaise de Dermatologie et de Syphiligraphie*. 74(6), 813–815.

Qi, R., Liu, C., Ke, J., Xu, Q., Zhong, J., Wang, F., Zhang, L.J., Lu, G.M. (2015). Intrinsic brain abnormalities in irritable bowel syndrome and effect of anxiety and depression. *Brain Imaging and Behavior*, 10(4), 1127–1134.

Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., Dai, Y., Sun, X., Li, Z., Tang, A., Zhong, S., Li, X., Chen, W., Xu, R., Wang, M., Feng, Q., Gong, M., Yu, J., Zhang, M., Hansen, T., Sanchez, G., Raes, J., Falony, G., Okuda, S., Almeida, M., LeChatelier, E., Renault, P., Pons, N., Batto, J.M., Zhang, Z., Chen, H., Yang, R., Zheng, W., Li, S., Yang, H., Wang, J., Ehrlich, S.D., Nielsen, R., Pedersen, O., Kristiansen, K., Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490, 55–60.

Quraishi, M., Sergeant, M., Kay, G., Iqbal, T., Constantinidou, C., Chan, J., Trivedi, P., Ferguson, J., Adams, D., Pallen, M. (2014). Probing the microbiota in PSC: the gut adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD and controls. *Hepatology*, 60, 264–267.

Rajha, H.N., Paule, A., Aragonès, G., Barbosa, M., Caddeo, C., Debs, E., Dinkova, R., Eckert, G.P., Fontana, A., Gebrayel, P., Maroun, R.G., Napolitano, A., Panzella, L., Pasinetti, G.M., Stevens, J.F., Schieber, A., Edeas, M. (2021). Recent advances in research on polyphenols: effects on microbiota, metabolism, and health. *Molecular Nutrition & Food Research*, 66(1), 2100670.

Rajput, S., Paliwal, D., Naithani, M., Kothari, A., Meena, K., Rana, S. (2021). COVID-19 and gut microbiota: a potential connection. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 36(3), 1–12.

Raman, M., Ambalam, P., Kondepudi, K., Pithva, S., Kothari, C., Patel, A., Purama, R., Dave, J.M., Vyas, B.R. (2013). Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes*, 4(3), 181–192.

Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G.M., Koenig, S.S.K., McCulle, S.L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., O Tacket, C., Brotman, R.M., Davis, C.C., Ault, K., Peralta, L., Forney, L.J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 108(1), 4680–4687.

Ready, D., Lancaster, H., Qureshi, F., Bedi, R., Mullany, P., Wilson, M. (2004). Effect of amoxicillin use on oral microbiota in young children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(8), 2883–2887.

Reddel, S., Del Chierico, F., Quagliariello, A., Giancristoforo, S., Vernocchi, P., Russo, A., (2019). Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10.

Richey, J.A., Damiano, C.R., Sabatino, A., Rittenberg, A., Petty, C., Bizzell, J., Voyvodic, J., Heller, A.S., Coffman, M.C., Smoski, M., Davidson, R.J., Dichter, G.S. (2015). Neural Mechanisms of Emotion Regulation in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(11), 3409–3423.

Riley, L.W., Raphael, E., Faerstein, E. (2013). Obesity in the United States—dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? *Frontiers in Public Health*, 1, 1–8.

Rinott, E., Youngster, I., Yaskolka Meir, A., Tsaban, G., Zelicha, H., Kaplan, A., Knights, D., Tuohy, K., Fava, F., Scholz, M.U., Ziv, O., Reuven, E., Tirosh, A., Rudich, A., Bluher, M., Stumvoll, M., Ceglarek, U., Clement, K., Koren, O., Wang, D.D., Hu, F.B., Stampfer, M.J., Shai, I. (2021). Effects of diet-modulated autologous fecal microbiota transplantation on weight regain. *Gastroenterology*, 160(1), 158–173.

Risnes, K.R., Belanger, K., Murk, W., Bracken, M.B. (2011). Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *American Journal of Epidemiology*, 173(3), 310–318.

Roager, H.M., Licht, T.R. (2018). Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nature Communications*, 9, 3294.

Roberfroid, M.B., Bornet, F., Bouley, C., Cummings, J.H. (1995). Colonic microflora: nutrition and health. Summary and conclusions of an International Life Sciences Institute (ILSI) [Europe] workshop held in Barcelona, Spain. *Nutrition Reviews*, 53(5), 127–130.

Rodriguez, J., Olivares, M., Delzenne, N.M. (2021). Implication of the gut microbiota in metabolic inflammation associated with nutritional disorders and obesity. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(1), 1900481.

Rodriguez, J., Delzenne, N.M. (2021). Modulation of the gut microbiota-adipose tissue-muscle interactions by prebiotics. *Journal of Endocrinology*, 249(1), 1–23.

Rodriguez, J., Hiel, S., Neyrinck, A.M., Le Roy, T., Potgens, S.A., Leyrolle, Q., Pachikian, B.D., Gianfrancesco, M.A., Cani, P.D., Paquot, N., Cnop, M., Lanthier, N., Thissen, J.P., Bindels, L.B., Delzenne, N.M. (2020a). Discovery of the gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients. *Gut*, 69(11), 1975–1987.

Rodriguez, J., Neyrinck, A.M., Zhang, Z., Seethaler, B., Nazare, J.A., Robles Sanchez, C., Roumain, M., Muccioli, G.G., Bindels, L.B., Cani, P.D., Maquet, V., Laville, M., Bischoff, S.C., Walter, J., Delzenne, N.M. (2020b). Metabolite profiling reveals the interaction of chitin-glucan with the gut microbiota. *Gut Microbes*, 12(1), 1810530.

Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C.P., Alou, M., Daillere, R., Fluckiger, A., Messaoudene, M., Rauber, C., Roberti, M., Fidelle, M., Flament, C., Poirier-Colame, V., Opolon, P., Klein, C., Iribarren, K., Mondragon, L., Jacquelot, N., Qu, B., Ferrere, G., Clemenson, C., Mezquita, L., Masip, J.R., Naltet, C., Brosseau, S., Kaderbhai, C., Richard, C., Rizvi, H., Levenez, F., Galleron, N., Quinquis, B., Pons, N., Ryffel, B., Minard-Colin, V., Gonin, P., Soria, J.C., Deutsch, E., Lloriot, Y., Ghiringhelli, F., Zalcman, G., Goldwasser, F., Escudier, B., Hellmann, M.D., Eggermonth, A., Raoult, D., Albiges, L., Kroemer, G., Zitvogel, L. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359(6371), 91–97.

Rosa, E.F., Silva, A.C., Ihara, S.S., Mora, O.A., Aboulafia, J., Nouailhetas, V.L. (2005). Habitual exercise program protects murine intestinal, skeletal, and cardiac muscles against aging. *Journal of Applied Physiology*, 99(4), 1569–1575.

Rosenblau, G., Kliemann, D., Lemme, B., Walter, H., Heekeren, H.R., Dziobek, I. (2016). The role of the amygdala in naturalistic mentalising in typical development and in autism spectrum disorder. *British Journal of Psychiatry*, 208(6), 556–564.

Rosenfeld, C.S. (2015). Microbiome disturbances and autism spectrum disorders. *Drug Metabolism & Disposition*, 43(10), 1557–1571.

Rusconi, F., Zugna, D., Annesi-Maesano, I., Baiz, N., Barros, H., Correia, S., Duijts, L., Forastiere, F., Inskip, H., Kelleher, C.C., Larsen, P.S., Mommers, M., Nybo Andersen, A.M., Penders, J., Pike, K., Porta, D., Sonnenschein-van der Voort, A., Sunyer, J., Torrent, M., Vijioen, K., Vrijheid, M., Richiardi, L., Galassi, C. (2017). Mode of delivery and asthma at school age in 9 European birth cohorts. *American Journal of Epidemiology*, 185(6), 465–473.

Rutsch, A., Kantsjö, J.B., Ronchi, F. (2020). The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Frontiers in Immunology*, 10(11), 3237.

Sabit, H., Tombuloglu, H., Rehman, S., Almandil, N.B., Cevik, E., Abdel-Ghany, S., Rashwan, S., Abasiyanik, M.F., Yee Waye, M.M. (2021). Gut microbiota metabolites in autistic children: An epigenetic perspective. *Heliyon*, 7(1), 06105.

Salden, B.N., Troost, F.J., Wilms, E., Truchado, P., Vilchez-Vargas, R., Pieper, D.H., Jauregui, R., Marzorati, M., van de Wiele, T., Possemiers, S., Masclee, A.A. (2018). Reinforcement of intestinal epithelial barrier by arabinoxylans in overweight and obese subjects: a randomized controlled trial: arabinoxylans in gut barrier. *Clinical Nutrition*, 37(2), 471–480.

Saleh, J., Peyssonnaud, C., Singh, K.K., Edeas, M. (2020) Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion*, 54, 1–7.

Salem, I., Ramser, A., Isham, N., Ghannoum, M.A. (2018). The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1–14.

Salim, S.Y., Kaplan, G.G., Madsen, K.L. (2014). Air pollution effects on the gut microbiota: A link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes*, 5(2), 215–219.

Samuel, B.S., Shaito, A., Motoike, T., Rey, F.E., Backhed, F., Manchester, J.K., Hammer, R.E., Williams, S.C., Crowley, J., Yanagisawa, M., Gordon, J.I. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 105(43), 16767–16772.

Sanchez, I.M., Jiang, W., Yang, E.J., Singh, R.K., Beck, K., Liu, C., Afifi, L., Liao, W. (2018). Enteropathy in psoriasis: a systematic review of gastrointestinal disease epidemiology and subclinical inflammatory and functional gut alterations. *Current Dermatology Reports*, 7(3), 59–74.

Sánchez-Villegas, A., Henríquez, P., Bes-Rastrollo, M. Doreste, J. (2006). Mediterranean diet and depression. *Public Health Nutrition*, 9(8A), 1104–1109.

Sarkar, S.R., Banerjee, S. (2019). Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroimmunology*, 328, 98–104.

Sarkar, A., Kuehl, M.N., Alman, A.C., Burkhardt, B.R. (2021). Linking the oral microbiome and salivary cytokine abundance to circadian oscillations. *Scientific Reports*, 11(1), 1–13.

Scarpellini, E., Ianiro, G., Attili, F., Bassanelli, C., De Santis, A., Gasbarrini, A. (2015). The human gut microbiota and virome: potential therapeutic implications. *Digestive and Liver Disease*, 47(12), 1007–1012.

Schain, M., Kreisl, W.C. (2017). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders – a review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(3), 25.

Scharschmidt, T.C., Fischbach, M.A. (2013). What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 10(3-4), 83–89.

Schepici, G., Silvestro, S., Bramanti, P., Mazzon, E. (2019). The gut microbiota in multiple sclerosis: an overview of clinical trials. *Cell Transplantation*, 28(12), 1507–1527.

Schirmer, M., Franzosa, E., Lloyd-Price, J., McIver, R., Schwager, T., Poon, A., Ananthakrishnan, E., Andrews, G., Barron, K., Lake, K., Prasad, M., Sauk, J., Stevens, B., Wilson, R.G., Braun, J., Denson, L.A., Kugathasan, S., McGovern, D.P.B., Vlamakis, H., Xavier, R.J., Huttenhower, C. (2018). Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nature Microbiology*, 3(3), 337–346.

Schuijt, T.J., (2016). The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut*, 65(4), 575.

Schwarcz, R., Bruno, J.P., Muchowski, P.J., Wu, H.Q. (2012). Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nature Reviews in the Neurosciences*, 13(7), 465–477.

Scott, F.I., Horton, D.B., Mamtani, R., Haynes, K., Goldberg, D.S., Lee, D.Y., Lewis, J.D. (2016). Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. *Gastroenterology*, 151(1), 120–129.

Segal, J.P., Mak, J.W.Y., Mullish, B.H., Alexander, J.L., Ng, S.C., Marchesi, J.R. (2020). The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 13, 1756284820974914.

Segal, L.N., Blaser, M.J. (2014). A brave new world: the lung microbiota in an era of change. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(1), 21–27.

Segata, N., Haake, S.K., Mannon, P., Lemon, K.P., Waldron, L., Gevers, D., Huttenhower, C., Izard, J. (2012). Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biology*, 13(6), 42.

Selkoe, D.J., Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595–608.

Sencio, V., Machado, M.G., Trottein, F. (2021). The lung–gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunology*, 14(2), 296–304.

Senju, A., Johnson, M. (2009). Atypical eye contact in autism: Models, mechanisms and development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(8), 1204–1214.

Sha, S., Ni, L., Stefil, M., Dixon, M., Mouraviev, V. (2019). The human gastrointestinal microbiota and prostate cancer development and treatment. *Investigative and Clinical Urology*, 61(1), 43-50.

Sharon, G., Cruz, N.J., Kang, D.W., Gandal, M.J., Wang, B., Kim, Y.M., Zink, E.M., Casey, C.P., Taylor, B.C., Lane, C.J., Bramer, L.M., Isern, N.G., Hoyt, D.W., Noecjer, C., Sweredpski, M.J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J.K., Knight, R., Metz, T.O., Lois, C., Geschwind, D.H., Krajmalnik-Brown, R., Mazmanian, S.K. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, 177(6), 1600–1618.

Sherertz, E. F. (1991). Acneiform eruption due to “megadose” vitamins B6 and B12. *Cutis*, 48(2), 119–120.

Sherwin, E., Bordenstein, S.R., Quinn, J.L., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2019). Microbiota and the social brain. *Science*, 366(6464).

Shi, X.R., Chen, B.Y., Lin, W.Z., Li, Y.L., Wang, Y.L., Liu, Y, Huang, J.J., Zhang, W.W., Ma, X.X., Shao, S., Li, R.G., Duan, S.Z. (2021). Microbiota in gut, oral cavity, and mitral valves are associated with rheumatic heart disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(11), 121.

Sikora, M., Stec, A., Chrabaszcz, M., Knot, A., Waskiel-Burnat, A., Rakowska, A., Olszewska, M., Rudnicka, L. (2020). Gut microbiome in psoriasis: an updated review. *Pathology*, 9(6), 463.

Silani, G., Bird, G., Brindley, R., Singer, T., Frith, C., Frith, U. (2008). Levels of emotional awareness and autism: An fMRI study. *Society for Neuroscience*, 3(2), 97–112.

Singh, R., Chang, H., Yan, D., Lee, K., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T., Bhutani, T., Liao, W. (2017) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 73.

Smeekens, S. P., Huttenhower, C., Riza, A., van de Veerdonk, F.L., Zeeuwen, P.L.J., Schalkwijk, J., van der Meer, J.W.M., Xavier, R.J., Netea, M.G., Gevers, D. (2014). Skin microbiome imbalance in patients with STAT1/STAT3 defects impairs innate host defense responses. *Journal of Innate Immunity*, 6(3), 253–262.

Soto, A., Martín, V., Jiménez, E., Mader, I., Rodríguez, J. M., Fernández, L. (2014). Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 59(1), 78–88.

Sperling, R.A., Karlawish, J., Johnson, K.A. (2013). Preclinical Alzheimer disease – the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 54–8.

Stamper, C.E., Hoisington, A.J., Gomez, O.M., Halweg-Edwards, A.L., Smith, D.G., Bates, K.L., Kinney, K.A., Postolache, T.T., Brenner, L.A., Rook, G.A.W., Lowry, C.A. (2016). The microbiome of the built environment and human behavior: implications for emotional health and well-being in postmodern western societies. *International Review of Neurobiology*, 1(131), 289–323.

Stilling, R.M., Ryan, F.J., Hoban, A.E., Shanahan, F., Clarke, G., Claesson, M.J., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Microbes & neurodevelopment—Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain, Behavior, and Immunity*, 50, 209–220.

Stojanov, S., Berlec, A., Štrukelj, B. (2020). The influence of probiotics on the firmicutes/ bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1715.

Stokholm, J., Schjørring, S., Pedersen, L., Bischoff, A. L., Følsgaard, N., Carson, C. G., Chawes, B. L. K., Bønnelykke, K., Mølgaard, A., Krogfelt, K. A., Bisgaard, H. (2013). Prevalence and predictors of antibiotic administration during pregnancy and birth. *PLoS One*, 8(12), 82932.

Stokholm, J., Sevelsted, A., Bønnelykke, K., & Bisgaard, H. (2014). Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: A registry-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(8), 631–637.

Stokholm, J., Blaser, M., Thorsen, J., Rasmussen, M., Waage, J., Vinding, R., Schoos, A., Kunoe, A., Fink, N., Chawes, B., Bønnelykke, K., Brejnrod, A.D., Mortensen, M.S., Al-Soud, W.A., Sorensen, S.J., Bisgaard, H. (2018). Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature Communications*, 9, 141–152.

Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabro, A., De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5(1), 24–31.

- Sudo N. (2019). Role of gut microbiota in brain function and stress-related pathology. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 38(3), 75-80.
- Sun, B.L., Li, W.W., Wang, J., Xu, Y.L., Sun, H.L., Tian, D.Y., Wang, Y.J., Yao, X.Q. (2019). Gut microbiota alteration and its time course in a tauopathy mouse model. *Journal of Alzheimer's Disease*, 70(2), 399–412.
- Szeligowski, T., Yun, A.L., Lennox, B.R., Burnet, P.W.J. (2020). The Gut Microbiome and Schizophrenia: the current state of the field and clinical applications. *Frontiers in Psychiatry*, 12(11), 156.
- Taleb, S. (2019). Tryptophan Dietary Impacts Gut Barrier and Metabolic Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, 2113.
- Tanaka, S., Kobayashi, T., Songjinda, P., Tateyama, A., Tsubouchi, M., Kiyohara, C., Shirakawa, T., Sonomoto, K., Nakayama, J. (2009). Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 56(1), 80–87.
- Tanaka, M., Sato, A., Kasai, S., Hagino, Y., Kotajima-Murakami, H., Kashii, H., Takamatsu, Y., Nishito, Y., Inagaki, M., Mizuguchi, M., Hall, F.S., Uhl, G.R., Murphy, D., Sora, I., Ikeda, K. (2018). Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. *Mol. Autism*, 9, 60.
- Tang, L., Gu, S., Gong, Y., Li, B., Lu, H., Li, Q., Zhang, R., Gao, X., Wu, Z., Zhang, J., Zhang, Y., Li, L. (2020). Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering (Beijing)*, 6(10), 1178–1184.
- Tapiainen, T., Koivusaari, P., Brinkac, L., Lorenzi, H. A., Salo, J., Renko, M., Pruikkonen, H., Pokka, T., Li, W., Nelson, K., Pirttilä, A.M., Tejesvi, M.V. (2019). Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Scientific Reports*, 9(1), 10635.
- Tarashi, S., Siadat, S.D., Badi, S.A., Zali, M., Biassoni, R., Ponzoni, M., (2019). Gut bacteria and their metabolites: which one is the defendant for colorectal cancer? *Microorganism*, 7(11), 561.
- Taveras, N.T., Martinez, A.R., Kumar, R., Jamil, A., Kumar, B. (2021). Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Cureus*, 13(3), 14216.

- Tian, T., Xu, B., Qin, Y., Fan, L., Chen, J., Zheng, P., Gong, X., Wang, H., Bai, M., Pu, J., Lu, J., Zhou, W., Zhao, L., Yang, D., Xie, P. (2019). Clostridium butyricum miyairi 588 has preventive effects on chronic social defeat stress induced depressive-like behaviour and modulates microglial activation in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 516(2), 430–436.
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain-Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., (2013). Consumption of Fermented Milk Product with Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology*, 144(7), 1394–1401.
- Tillisch, K., Mayer, E.A., Gupta, A., Gill, Z., Brazeilles, R., le Nevé, B., Vlieg, J.E.V.H., Guyonnet, D., Derrien, M., Labus, J.S. (2017). Brain Structure and Response to Emotional Stimuli as Related to Gut Microbial Profiles in Healthy Women. *Psychosomatic Medicine*, 79, 905–913.
- Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*, 138, 179–187.
- Tordjman, S., Gutknecht, L., Carlier, M., Spitz, E., Antoine, C., Slama, F., Carsalade, V., Cohen, D.J., Ferrari, P., Roubertoux, P.L., (2001). Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism. *Molecular Psychiatry*, 6(4), 434–439.
- Tottenham, N., Hertzog, M.E., Gillespie-Lynch, K., Gilhooly, T., Millner, A.J., Casey, B. (2013). Elevated amygdala response to faces and gaze aversion in autism spectrum disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(1), 106–117.
- Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., Debray, A., Basmaci, R., Salvador, E., Biscardi, S., Frange, P., Chalumeau, M., Casanova, J.L., Cohen, J.F., Allali S. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*, 369, 2094.
- Trasande, L., Blustein, J., Liu, M., Corwin, E., Cox, L.M., Blaser, M.J. (2013). Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *International Journal of Obesity*, 37(1), 16–23.
- Tronnet, S., Floch, P., Lucarelli, L., Gaillard, D., Martin, P., Serino, M., Oswald, E. (2020). The genotoxin colibactin shapes gut microbiota in mice. *mSphere*, 5(4), 00589.
- Tsvetikova, S.A., Koshel, E.I. (2020). Microbiota and cancer: host cellular mechanisms activated by gut microbial metabolites. *International Journal of Medical Microbiology*, 310(4), 151425.

- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R., Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031.
- Turturice, B.A., McGee, H.S., Oliver, B., Baraket, M., Nguyen, B.T., Ascoli, C., (2017). Atopic asthmatic immune phenotypes associated with airway micro biota and airway obstruction. *PLoS ONE*, 12(10), 0184566.
- Uddin, L.Q., Menon, V. (2009). The anterior insula in autism: Under-connected and under-examined. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(8), 1198–1203.
- Uddin, L.Q., Nomi, J.S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., Boucher, O. (2017). Structure and Function of the Human Insula. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 34, 300–306.
- Ueda, A., Shinkai, S., Shiroma, H., (2021). Identification of *Faecalibacterium prausnitzii* strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer’s-type dementia. *Cell Reports Medicine*, 2, 100398.
- Vareille-Delarbre, M., Miquel, S., Garcin, S., Bertran, T., Balestrino, D., Evrard, B., Forestier, C. (2019). Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* on inflammatory response induced by *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Immunity*, 87(11), 00570.
- Velasquez, F., Wiggins, J.L., Mattson, W.I., Martin, D.M., Lord, C., Monk, C.S. (2016). The influence of 5-HTTLPR transporter genotype on amygdala-subgenual anterior cingulate cortex connectivity in autism spectrum disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 24, 12–20.
- Velikonja, A., Lipoglavsek, L., Zorec, M., Orel, R., Avgustin, G. (2019). Alterations in gut microbiota composition and metabolic parameters after dietary intervention with barley beta glucans in patients with high risk for metabolic syndrome development. *Anaerobe*, 55, 67–77.
- Venegas-Borsellino, C., Sankararaman, S., Roche, K., Bracken Burns, J., Landis, R.M. (2021). Impact of COVID-19 on the Intestinal Microbiome, *Current Nutrition Reports*, 10(4), 300–306.
- Venerito, M., Vasapolli, R., Rokkas, T., Delchier, J.C., Malfertheiner, P. (2017). *Helicobacter pylori*, gastric cancer and other gastrointestinal malignancies. *Helicobacter*, 22(1), 409-418.
- Venkataraman, A., Sieber, J.R., Schmidt, A.W., Waldron, C., Theis, K.R., Schmidt, T.M. (2016). Variable responses of human microbiomes to dietary supplementation with resistant starch. *Microbiome*, 4(1), 33.

Vergara, D., Simeone, P., Damato, M., Maffia, M., Lanuti, P., Trerotola, M. (2019). The Cancer Microbiota: EMT and inflammation as shared molecular mechanisms associated with plasticity and progression. *Journal of Oncology*, 2019, 9.

Vergnano, S., Sharland, M., Kazembe, P., Mwansambo, C., Heath, P. (2005). Neonatal sepsis: An international perspective. *Archives of Disease in Childhood*, 90(3), 220–224.

Verheijden, K.A.T., van Bergenhenegouwen, J., Garssen, J., Bezemer, G.F.G., Kraneveld, A.D., Folkerts, G. (2011). Treatment with specific prebiotics or probiotics prevents the development of lung emphysema in a mouse model of COPD. *European Journal of Pharmacology*, 668, 12–13.

Vieira, A.T., Rocha, V.M., Tavares, L., Garcia, C.C., Teixeira, M.M., Oliveira, S.C., Cassali, G.D., Gamba, C., Martins, F.S., Nicoli, J.R. (2016). Control of *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection and immunomodulation by oral treatment with the commensal probiotic *Bifidobacterium longum* 51A. *Microbes and Infection*, 18(3), 180–189.

Vignesh, R., Swathirajan, C.R., Tun, Z.H., Rameshkumar, M.R., Solomon, S.S., Balakrishnan, P. (2020). Could perturbation of gut microbiota possibly exacerbate the severity of COVID-19 via cytokine storm? *Frontiers in Immunology*, 11, 607734.

Villéger, R., Lopès, A., Veziat, J., Gagnière, J., Barnich, N., Billard, E., Boucher, D., Bonnet, M. (2018). Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis. *World Journal of Gastroenterology*, 24(22), 2327.

Vogt, N.M., Kerby, R.L., Dill-McFarland, K.A., (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7(1), 13537.

Volkova, A., Ruggles, K., Schulfer, A., Gao, Z., Ginsberg, S. D., & Blaser, M. J. (2021). Effects of early-life penicillin exposure on the gut microbiome and frontal cortex and amygdala gene expression. *iScience*, 24(7), 102797.

Vuitton, D., Dalphin, J. (2017). From farming to engineering: the microbiota and allergic diseases. *Engineering*, 3, 98–109.

Waki, N., Yajima, N., Suganuma, H., Buddle, B.M., Luo, D., Heiser, A., Zheng, T. (2014). Oral administration of *Lactobacillus brevis* KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Letters in Applied Microbiology*, 58(1), 87–93.

Wall, R., Cryan, J.F., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., Dinan, T.G., Stanton, C. (2014). Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. In M. Lyte, J.F. Cryan (Eds.). *Bacterial Neuroactive Compounds Produced by Psychobiotics*. New York: Springer, 817, 221–239.

Wan, Y., Li, J., Shen, L., Zou, Y., Hou, L., Zhu, L., Faden, H.S., Tang, Z., Shi, M., Jiao, N., Li, Y., Cheng, S., Huang, Y., Wu, D., Xu, Z., Pan, L., Zhu, J., Yan, G., Zhu, R., Lan, P. (2020). Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol & Hepatology*, 5(6), 534–535.

Wang, Q., Li, F., Liang, B., (2018). A metagenome-wide association study of gut microbiota in asthma in UK adults. *BMC Microbiology*, 18(1), 114.

Wang, H., Yin, F., Gao, J., Fan, X. (2019). Association Between 5-HTTLPR Polymorphism and the Risk of Autism: A Meta-Analysis Based on Case-Control Studies. *Frontiers in Psychiatry*, 2019, 10.

Wang, Q.J., Shen, Y.E., Wang, X., Fu, S., Zhang, X., Zhang, Y.N., Wang, R.T. (2020). Concomitant memantine and *Lactobacillus plantarum* treatment attenuates cognitive impairments in APP/PS1 mice. *Aging-US*, 12(1), 628-649.

Wastyk, H.C., Fragiadakis, G.K., Perelman, D., Dahan, D., Merrill, B.D., Yu, F.B., Topf, M., Gonzalez, C.G., Van Treuren, W., Han, S., Robinson, J.L., Elias, J.E., Sonnenburg, E.D., Gardner, C.D., Sonnenburg, J.L. (2021). Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*, 184(16), 4137–4153.

Watts, D.H., Fazzari, M., Minkoff, H., Hillier, S.L., Sha, B., Glesby, M., Levine, A.M., Burk, R., Palefsky, J.M., Moxley, M., Ahdieh-Grant, L., Strickler, H.D. (2005). Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *Journal of Infectious Diseases*, 191(7), 1129–1139.

Weir, R., Bauman, M., Jacobs, B., Schumann, C. (2017). Protracted dendritic growth in the typically developing human amygdala and increased spine density in young ASD brains. *Journal of Comparative Neurology*, 526(2), 262–274.

Weissig, V., Edeas, M. (2021). Recent developments in mitochondrial medicine (Part 1). *4open*, 4, 2.

Weng, Y., Qi, R., Liu, C., Ke, J., Xu, Q., Wang, F., Zhang, L.J., Lu, G.M. (2016). Disrupted functional connectivity density in irritable bowel syndrome patients. *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), 1812–1822.

Wiggins, J.L., Peltier, S.J., Bedoyan, J.K., Carrasco, M., Welsh, R.C., Martin, D.M., Lord, C., Monk, C.S. (2012). The impact of serotonin transporter genotype on default network connectivity in children and adolescents with autism spectrum disorders. *NeuroImage Clinical Journal*, 2, 17–24.

Wiggins, J.L., Swartz, J., Martin, D.M., Lord, C., Monk, C.S. (2013). Serotonin transporter genotype impacts amygdala habituation in youth with autism spectrum disorders. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(6), 832–838.

Wilkins, T., Sequoia, J. (2017). Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *American Family Physician*, 96(3), 170–178.

Wipperman, M.F., Fitzgerald, D.W., Juste, M.A.J., Taur, Y., Namasivayam, S., Sher, A., Bean, J.M., Bucci, V., Glickman, M.S. (2017). Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. *Scientific Reports*, 7(1), 10767.

Wlodarska, M., Willing, B., Keeney, K.M., Menendez, A., Bergstrom, K.S., Gill, N., Russell, S.L., Vallance, B.A., Finlay, B.B. (2011). Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infection and Immunity*, 79(4), 1536–1545.

Wong, W.S.W., Sabu, P., Deopujari, V., Levy, S., Shah, A.A., Clemency, N., Provenzano, M., Saadon, R., Munagala, A., Baker, R., Baveja, R., Mueller, N.T., Dominguez-Bello, M.G., Huddleston, K., Niederhuber, J.E., Hourigan, S.K. (2020). Prenatal and peripartum exposure to antibiotics and cesarean section delivery are associated with differences in diversity and composition of the infant meconium microbiome. *Microorganisms*, 8(2), 179.

Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.Y., Keilbaugh, S.A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W.A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F.D., Lewis, J.D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105–108.

Wu, C.T., Chen, P.J., Lee, Y.T., Ko, J.L., Lue, K.H. (2016). Effects of immunomodulatory supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* on airway inflammation in a mouse asthma model. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 49(5), 625–635.

Wu, S., Cao, Z., Chang, K., Juang, J.L. (2017). Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Nature Communications*, 8(1), 2–9.

Wu, S., Liu, X., Jiang, R., Yan, X., Ling, Z. (2021). Roles and mechanisms of gut micro biota in patients with Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 650047.

Wypych, T.P., Wickramasinghe, L.C., Marsland, B.J. (2019). The influence of the microbiome on respiratory health. *Nature Immunology*, 20(10), 1279–1290.

Xiao, L., Yan, J., Yang, T., Zhu, J., Li, T., Wei, H., Chen, J. (2021). Fecal Microbiome Transplantation from Children with Autism Spectrum Disorder Modulates Tryptophan and Serotonergic Synapse Metabolism and Induces Altered Behaviors in Germ-Free Mice. *mSystems*, 6(2), 01343.

Xu, M., Xu, X., Li, J., Li, F. (2019). Association between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 473.

Yadav, B., Prasad, N., Saxena, A. (2020). Gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition and Metabolism*, 6(3), 70.

Yamamoto-Hanada, K., Yang, L., Narita, M., Saito, H., Ohya, Y. (2017). Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 119(1), 54–58.

Yang, H., Guo, R., Li, S., Liang, F., Tian, C., Zhao, X., Long, Y., Liu, F., Jiang, Y., Ma, J., Peng, M., Zhang, S., Ye, W., Gan, Q., Zeng, F., Mao, S., Linag, Q., Ma, X., Han, M., Gao, F., Yang, R., Zhang, C., Xiao, C., Qin, J., Li, S., Zhu, C. (2020). Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity. *Biofilms and Microbiomes*, 6(1), 1–12.

Yasuyuki, M., Kunihiro, K., Kurissery, S., Kanavillil, N., Sato, Y., Kikuchi, Y. (2010). Antibacterial properties of nine pure metals: A laboratory study using *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Biofouling*, 26(7), 851–858.

Yatsunencko, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M.G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R.N., Anokhin, A.P., Heath, A.C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J.G., Lozupone, C.A., Lauber, C., Clemente, J.C., Knights, D., Knight, R., Gordon, J.I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222–227.

Yeoh, Y.K., Zuo, T., Lui, G.C., Zhang, F., Liu, Q., Li, A.Y., Chung, A.C., Cheung, C.P., Tso, E.Y., Fung, K.S., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D.S.C., Chow, K.M., Ng, S.S.S., Li, T.C.M., Ng, R.W., Yip, T.C., Wong, G.L.H., Chan, F.K., Wong, C.K., Chan, P.K., Ng, S.C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID 19. *Gut*, 70(4), 698–706.

Zeeuwen, P.L., Boekhorst, J., Ederveen, T.H.A., Kleerebezem, M., Schalkwijk, J., van Hijum, S.A.F.T., Timmerman, H.M. (2017). Reply to Meisel et al. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(4), 961–962.

Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., Israeli, D., Rothschild, D., Weinberger, A., Ben-Yacov, O., Lador, D., Avnit-Sagi, T., Lotan-Pompan, M., Suez, J., Mahdi, J.A., Matot, E., Malka, G., Kosower, N., Rein, M., Zilberman-Schapira, G., Dohnalova, L., Pevsner-Fischer, M., Bikovsky, R., Halpern, Z., Elinav, E., Segal, E. (2015). Personalized nutrition by prediction of Glycemic responses. *Cell*, 163(5), 1079–1094.

Zhang, W.Q., Smolik, C.M., Barba-Escobedo, P.A., Gamez, M., Sanchez, J.J., Javors, M.A., Daws, L.C., Gould, G.G. (2014). Acute dietary tryptophan manipulation differentially alters social behavior, brain serotonin and plasma corticosterone in three inbred mouse strains. *Neuropharmacology*, 90, 1–8.

Zhang, Y.J., Li, S., Gan, R.Y., Zhou, T., Xu, D.P., Li, H.B. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493–7519.

Zhang, Y., Wang, X., Li, H., Ni, C., Du, Z., Yan, F. (2018). Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 883–893.

Zhang, S., Chen, D.C. (2019). Facing a new challenge: The adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity. *Chinese Medical Journal*, 132(10), 1135–1138.

Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., Dong, W., Liu, R., Ling, Y., Zeng, Y., Wang, X., Zhang, Q., Wang, J., Wang, L., Wu, Y., Zeng, B., Wei, H., Zhang, M., Peng, Y., Zhang, C. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, 359(6380), 1151–1156.

Zhao, W., Ho, H.E., Bunyavanich, S. (2019). The gut microbiome in food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 122(3), 276–282.

Zhao, Y., Liu, Y., Li, S., Peng, Z., Liu, X., Chen, J., Zheng, X. (2021). Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 147(8), 2177–2186.

Zheng, D., Liwinski, T., Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 30(6), 492–506.

Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M.J., Tigchelaar, E.F., Schirmer, M., Vatanen, T., Mujagic, Z., Vila, A.V., Falony, G., Vieira-Silva, S., Wang, J., Imhann, F., Brandsma, E., Jankipersadsing, S.A., Joossens, M., Cenit, M.C., Deelen, P., Swertz, M.A., Lifelines cohort study, Weersma, R.K., Feskens, E.J.M., Netea, M.G., Gevers, D., Jonkers, D., Franke, L., Aulchenko, Y.S., Huttenhower, C., Raes, J., Hofker, M.H., Xavier, R.J., Wijmenga, C., Fu, J. (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, 352(6285), 565–569.

Zhou, Q., Verne, G.N. (2018). Intestinal hyperpermeability: a gateway to multi-organ failure? *Journal of Clinical Investigation*, 128(11), 4764–4766.

Zhou, S., Li, Y., Lu, J., Chen, C., Wang, W., wang, L., Zhang, Z., Dong, Z., Tang, F. (2019). Nuclear factor-erythroid 2-related factor 3 (NRF3) is low expressed in colorectal cancer and its down-regulation promotes colorectal cancer malignance through activating EGFR and p38/MAPK. *American Journal of Cancer Research*, 2019, 9(3), 511–528.

Zhu, L., Baker, S.S., Gill, C., Liu, W., Alkhouri, R., Baker, R.D., Gill, S.R. (2013). Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, 57(2), 601–609.

Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., Jin, L., Chen, X. (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*. 2020, 17(1), 25.

Zhuang, Z.Q., Shen, L.L., Li, W.W., (2018). Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63, 1337–1346.

Zhuang, L., Chen, H., Zhang, S., Zhuang, J., Li, Q., Feng, Z. (2019). Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 17(1), 13–25.

Zitvogel, L., Ma, Y., Raoult, D., Kroemer, G., Gajewski, T. (2018). The microbiome in cancer immunotherapy: diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*, 359(6382), 1366–1370.

Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiares, S., Kotler, E., Zur, M., Regev-Lehavi, D., Brik, R., Federici, S., Cohen, Y., Linevsky, R., Rothschild, D., Moor, A.E., Ben-Moshe, S., Harmelin, A., Itzkovitz, S., Maharshak, N., Shibolet, O., Shapiro, H., Pevsner-Fischer, M., Sharon, I., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. (2018). Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, 174(6), 1388–1405.

Zuo, T., Zhang, F., Lui, G.C.Y., Yeoh, Y.K., Li, A.Y.L., Zhan, H., Wan, Y., Chung, A.C.K., Cheung, C.P., Chen, N., Lai, C.K.C., Chen, Z., Tso, E.Y.K., Fung, K.S.C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D., S.C., Chan, F.K.L., Chan, P.K.S., Ng, S.C. (2020). Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944-955.