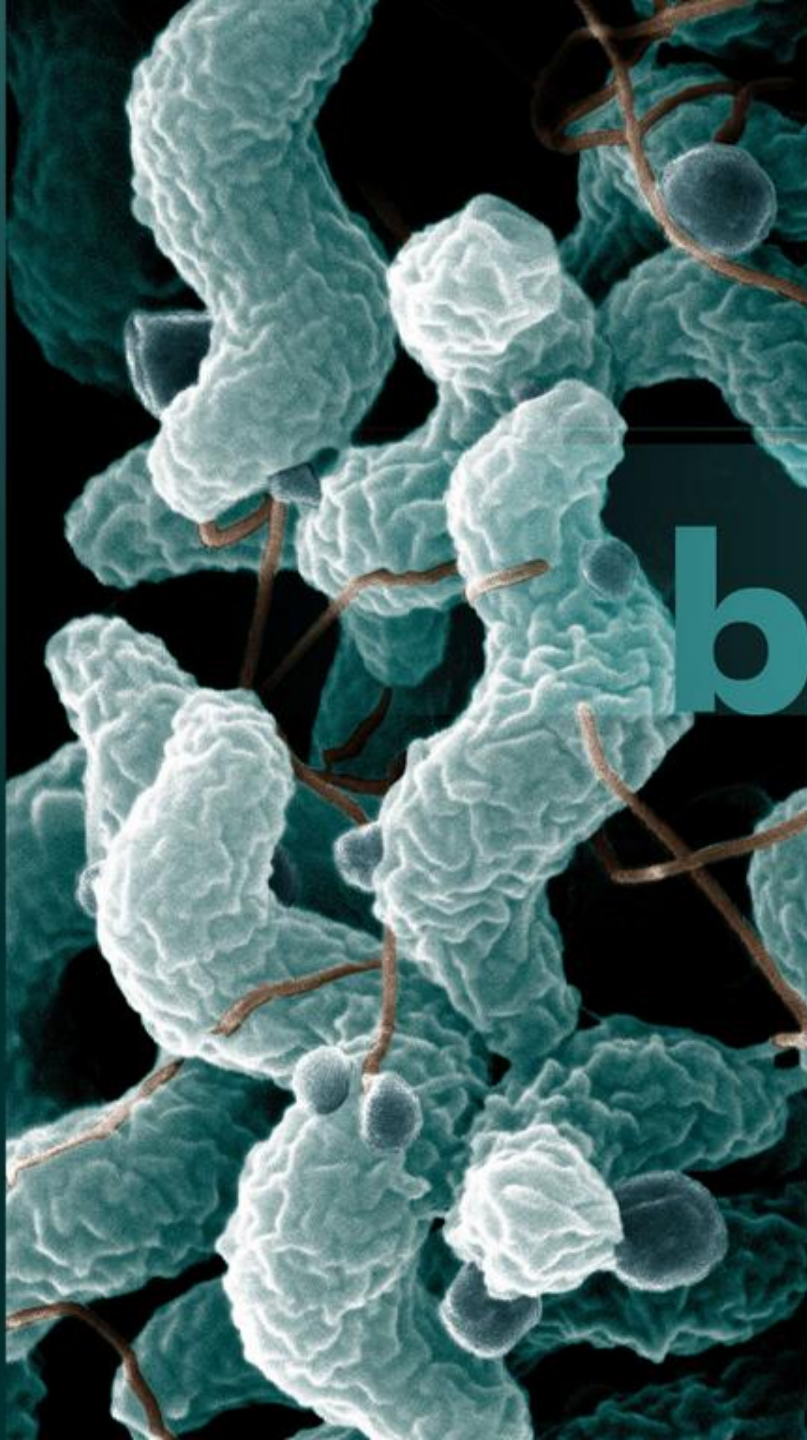
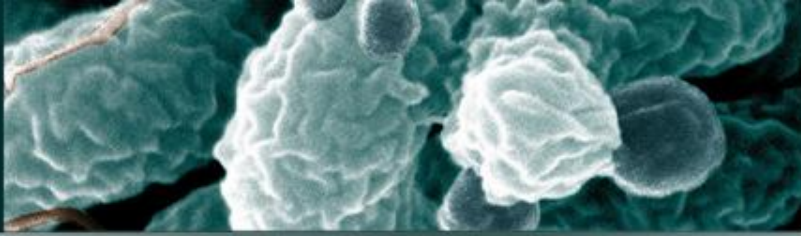


A scanning electron micrograph (SEM) showing a dense cluster of bacteria. The bacteria have a rough, textured surface and are interconnected by thin, brownish filaments. The background is dark, making the light-colored bacteria stand out.

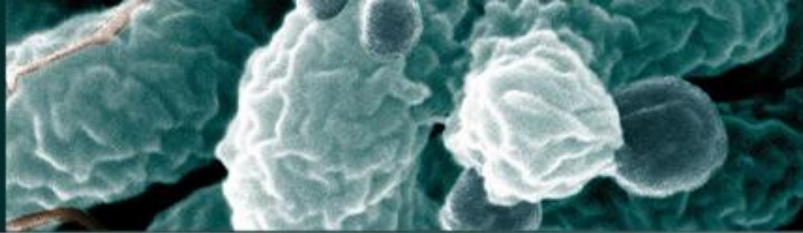
«Ο ρόλος του
μικροβιώματος στις
παθήσεις του παχέος
εντέρου»

bacteria

Μαρία Γαζούλη,
Αναπλ Καθηγ
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ



- **Μικροβίωμα εντέρου**
- **Μικροβίωμα εντέρου στις παθήσεις του παχέος εντέρου (ΙΦΝΕ, καρκίνος)**

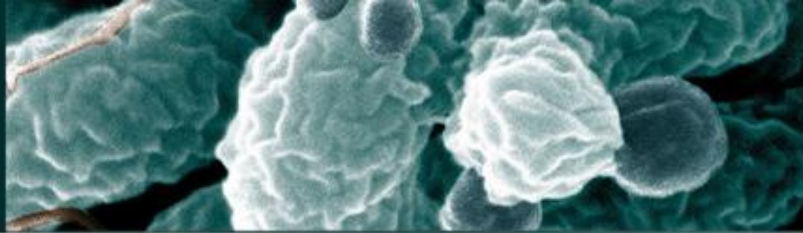


❖ What is the microbiome?

A microbiome is the collection of genomes from all the microorganisms found in a particular environment.

❖ What is the microbiota?

Microbiota, refers to specific microorganisms that are found within a specific environment. Microbiota can refer to all the microorganisms found in an environment, including bacteria, viruses, and fungi



THE HUMAN

Bacteria, fungi, and viruses outnumber human cells in the body by a factor of 10 to one. The microbes synthesize key nutrients, fend off pathogens and impact everything from weight gain to perhaps even brain development. The Human Microbiome Project is doing a census of the microbes and sequencing the genomes of many. The total body count is not in but it's believed over 1,000 different species live in and on the body.

25 SPECIES

in the **stomach** include:

- *Helicobacter pylori*
- *Streptococcus thermophilus*

500-1,000 SPECIES

in the **intestines** include:

- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus gasseri*
- *Escherichia coli*
- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Clostridium difficile*

MICROBIOME

600+ SPECIES

in the **mouth, pharynx and respiratory system** include:

- *Streptococcus viridans*
- *Neisseria sicca*
- *Candida albicans*
- *Streptococcus salivarius*

1,000 SPECIES

in the **skin** include:

- *Pityrosporum ovale*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Corynebacterium jeikeium*
- *Trichosporon*
- *Staphylococcus haemolyticus*

60 SPECIES

in the **urogenital tract** include:

- *Ureaplasma parvum*
- *Corynebacterium aurimucosum*

The Gut Microbiota

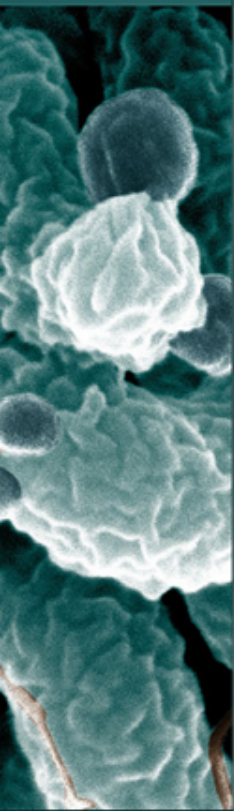
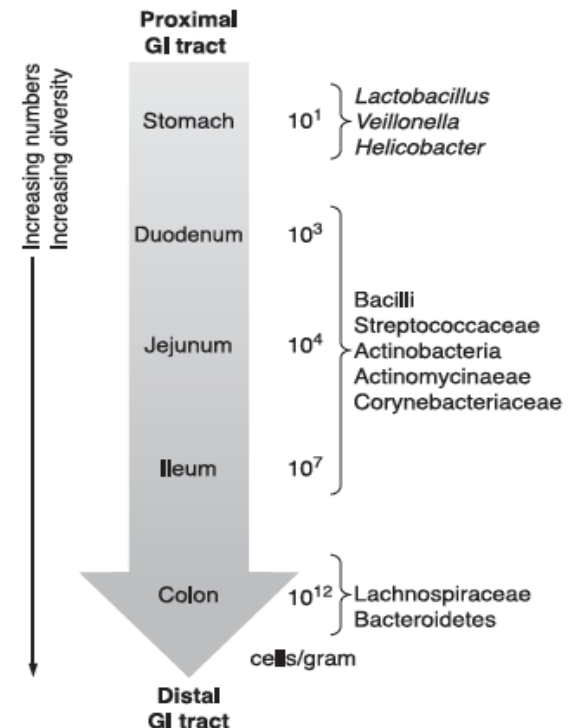
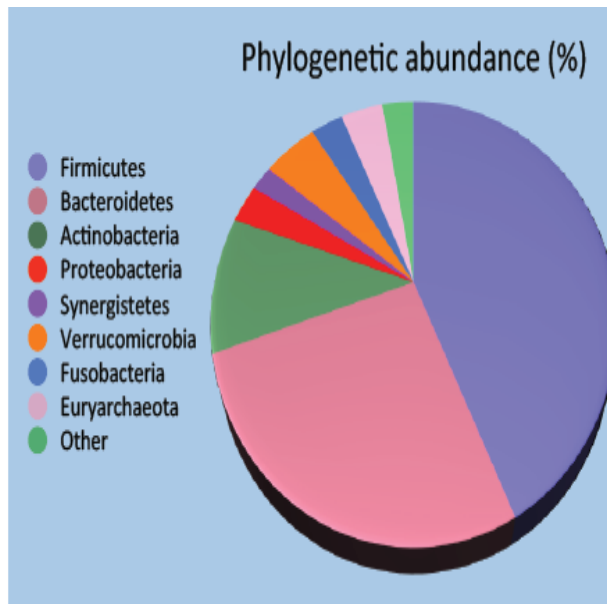
- There are **100 trillion** bacteria that live in our GI tract
- **10x** the number of "human" cells in our body
- **100x** as many genes as there are in the human genome

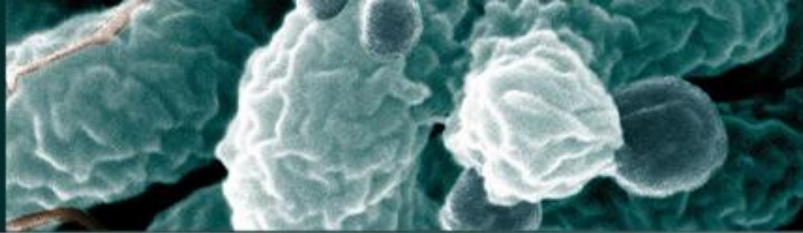


We are more bacteria than we are human

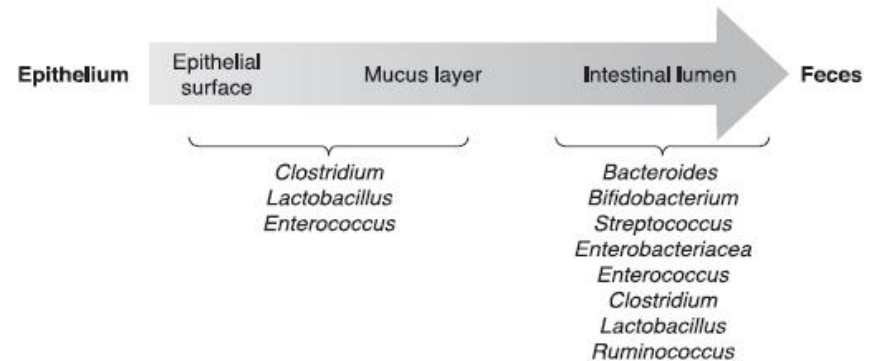
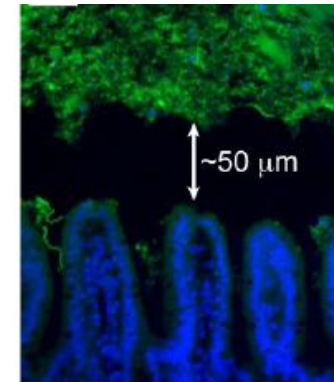
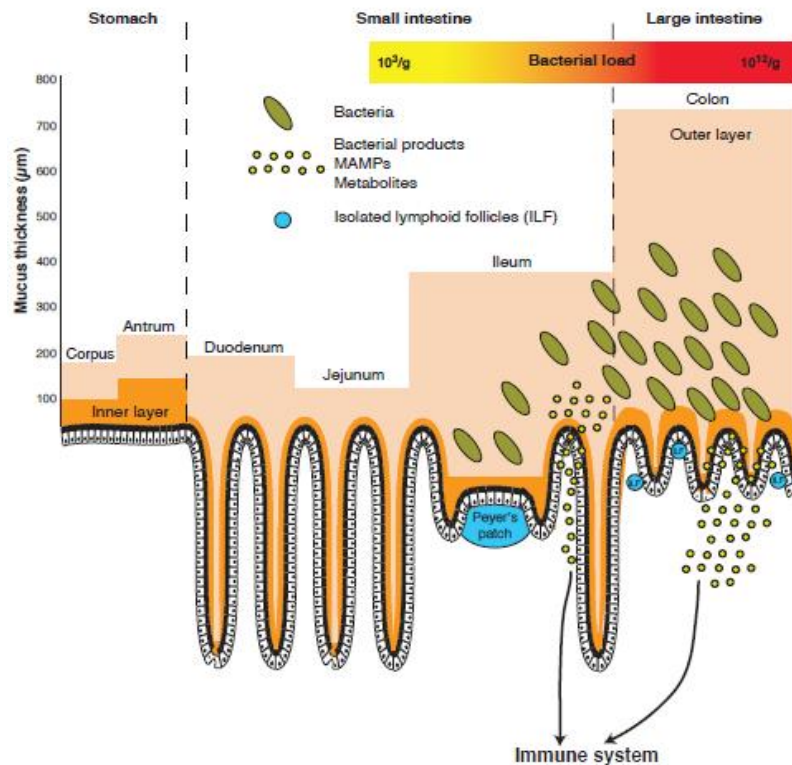
Μικροβίωμα εντέρου

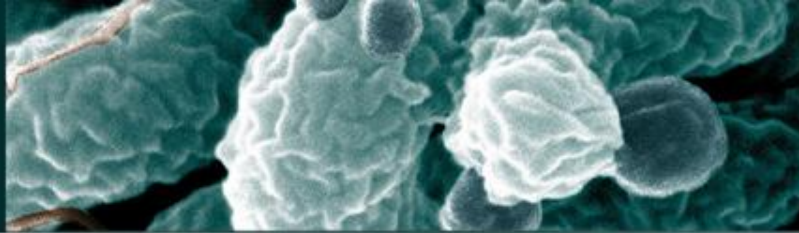
- Όλες οι επιθηλιακές επιφάνειες είναι αποικισμένες με βακτήρια
- Τα βακτήρια προτιμούν το έντερο – πάνω από 70% των βακτηρίων εντοπίζονται στο έντερο
 - μεγάλο όργανο
 - πλούσιο σε θρεπτικές ουσίες
- Τοπογραφία: τα βακτήρια αυξάνουν σε αριθμό και σύνθεση από την εγγύτατη προς την απομακρυσμένη GI οδό



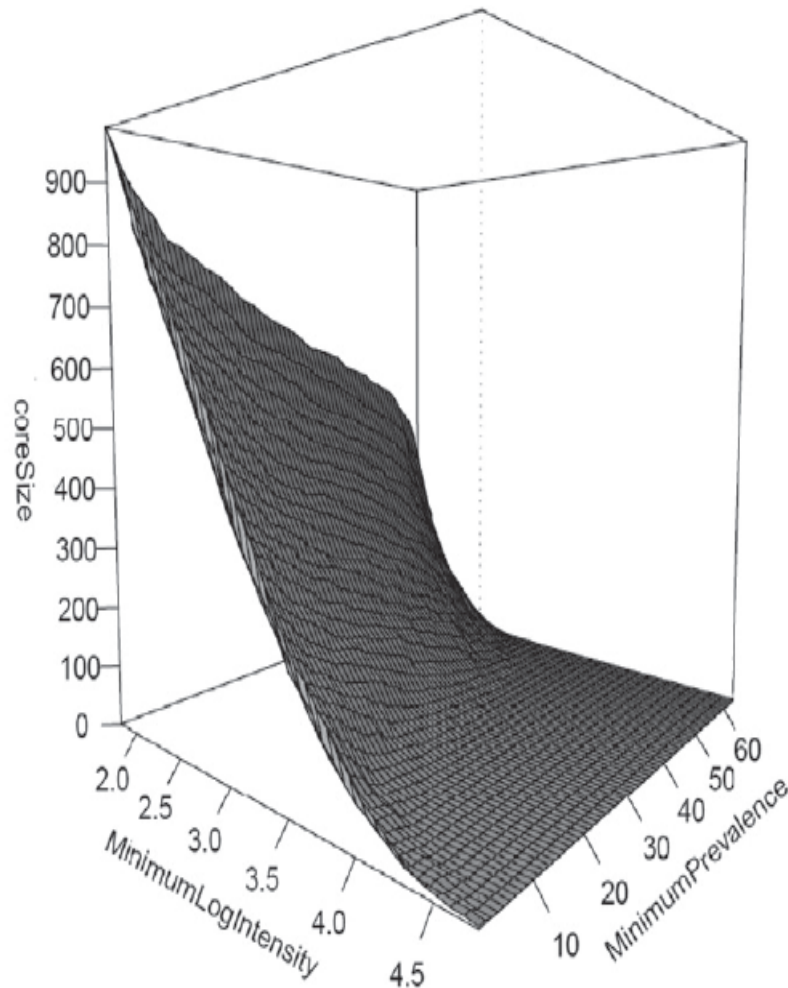


- Πλάτος: Η βακτηριακή σύνθεση επίσης διαφέρει μεταξύ αυλού, βλεννογόνου και επιθηλίου προσκόλλησης

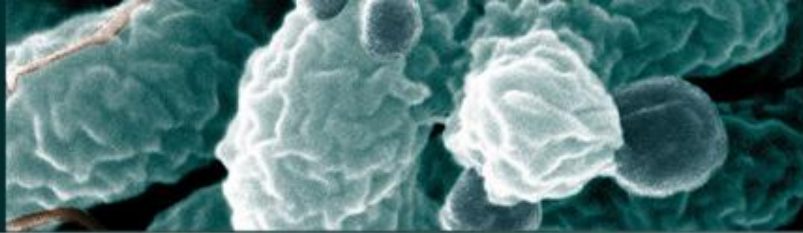




Σύσταση μικροβιωματος υγιών ατόμων

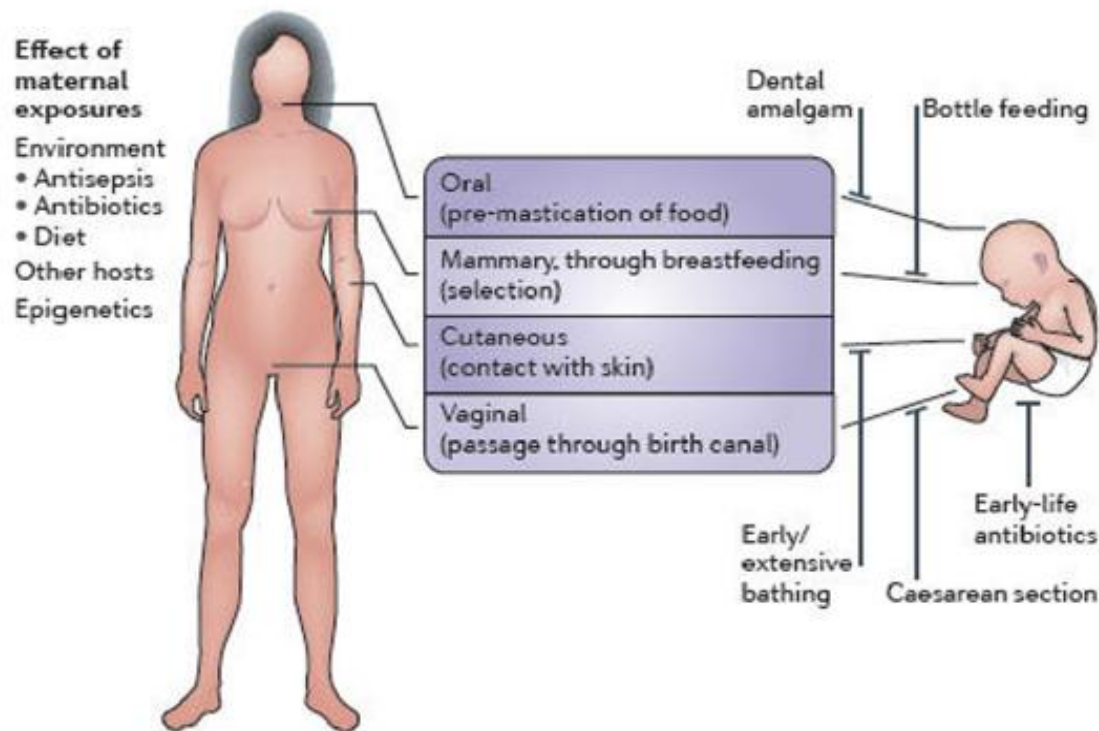


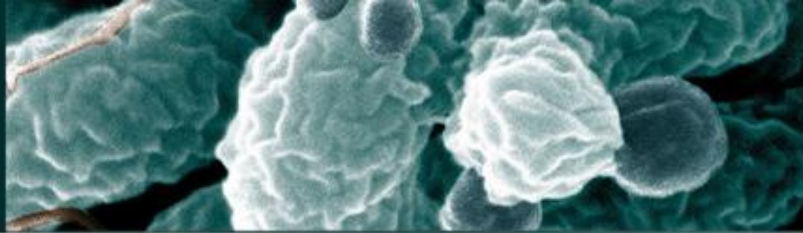
Known Core Genus/Species	Number of Species
<i>Akkermansia muciniphila</i>	1
<i>Alistipes finegoldii</i>	1
<i>Anaerotruncus colihominis</i>	1
<i>Bacteroides</i> spp.	11
<i>Bifidobacterium</i> spp.	2
<i>Clostridium</i> spp.	13
<i>Colinsella</i> spp.	2
<i>Dorea</i> spp.	2
<i>Eubacterium</i> spp.	9
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	1
<i>Lactobacillus lactis</i>	1
<i>Lachnobacterium</i> spp.	1
<i>Lachnospira pectinoschiza</i>	1
<i>Parabacteroides</i> spp.	3
<i>Prevotella</i> spp.	2
<i>Roseburia intestinalis</i>	1
<i>Ruminococcus</i> spp.	13
<i>Streptococcus</i> spp.	18
<i>Subdoligranulum variabile</i>	1
<i>Sutterella wadsworthia</i>	1
Uncultured Phylotypes	387



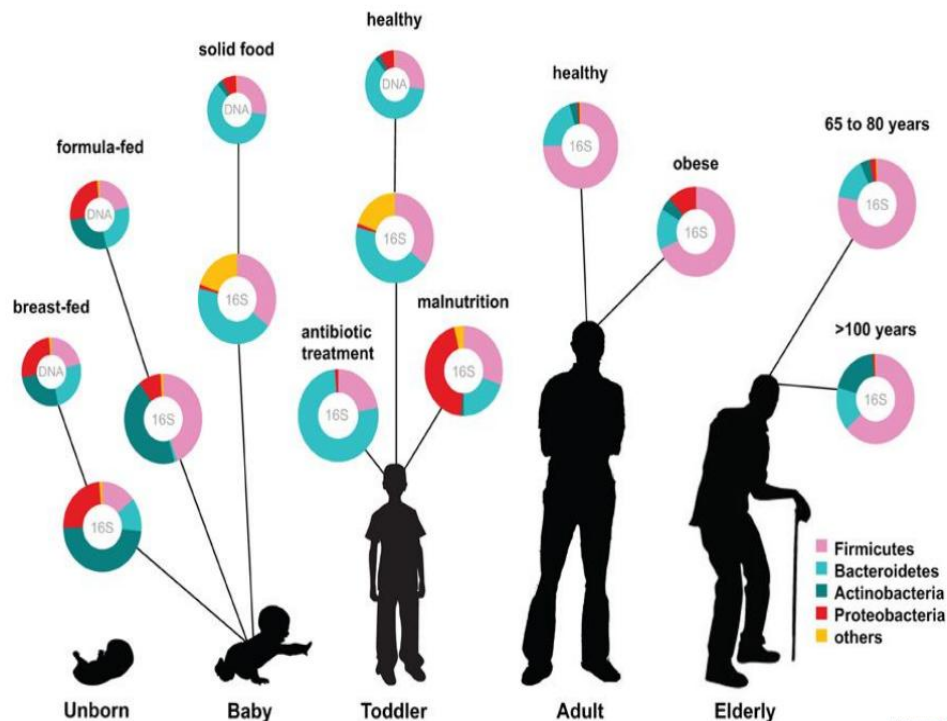
Εντερικό μικροβίωμα: Πώς προέρχεται;

- Η αρχική έκθεση συμβαίνει κατά τον τοκετό
- Κατά τα πρώτα χρόνια ζωής επηρεάζεται από τη μητέρα και το περιβάλλον

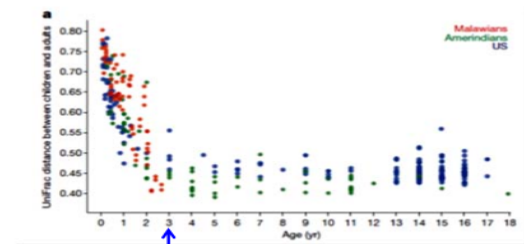




- Το μικροβίωμα σταθεροποιείται μετά τον 3 χρόνο
- Η σύνθεση συνεχίζει να επηρεάζεται από το περιβάλλον, αντιβιοτικά, διαίτα, γενετικό υπόβαθρο, φλεγμονή, υγιεινή, τρόπος ζωής



First 3 years of life – Microbiota is highly variable “The sensitive period”



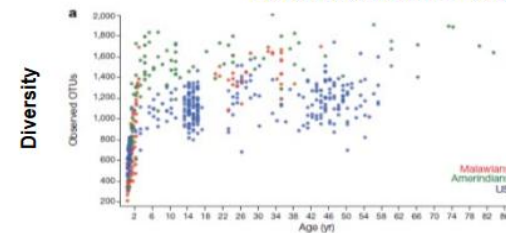
Phylogenetic composition of bacterial communities evolves toward adult composition over the first **three years of life** in all populations

Nature 486: 222, 2012

Science 331: 337, 2012

Microbiota diversity increase with age

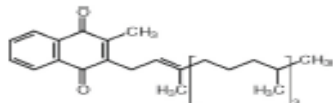
Least diverse in > 50 yr old men



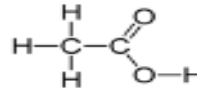
Bacterial diversity increases with age in all populations.

Μικροβίωμα εντέρου στην Υγεία

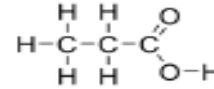
- Αυξάνει τη μεταβολική ικανότητα του ξενιστή.
- Πέψη «ασυνήθιστων» συστατικών



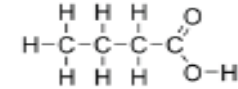
Vitamin synthesis
(eg Vitamin K)



Acetic acid (acetate)

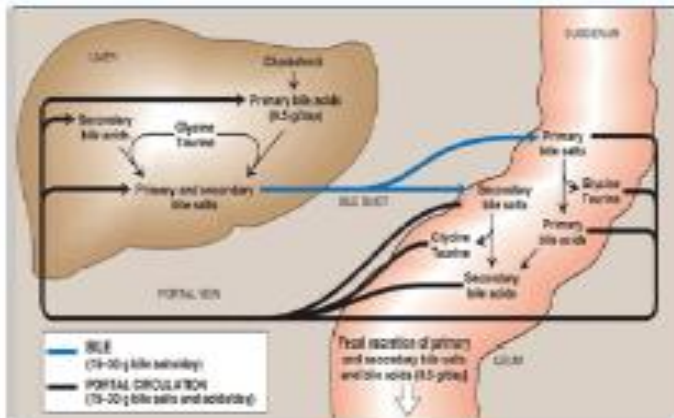


Propionic acid (propionate)

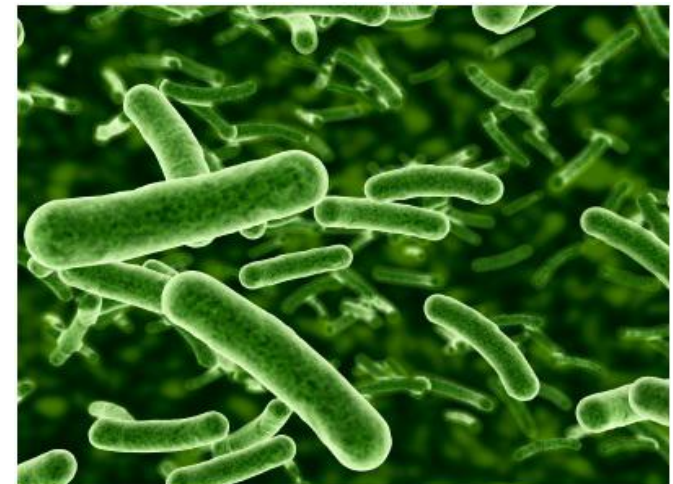


Butyric acid (butyrate)

Production of short chain fatty acids

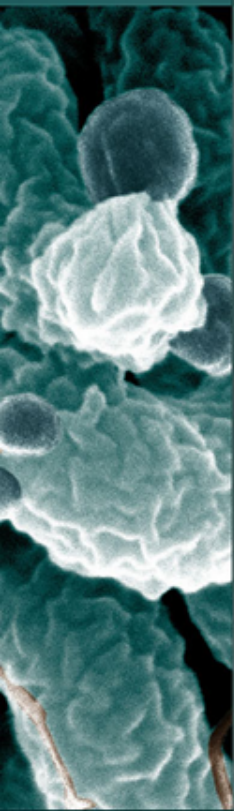
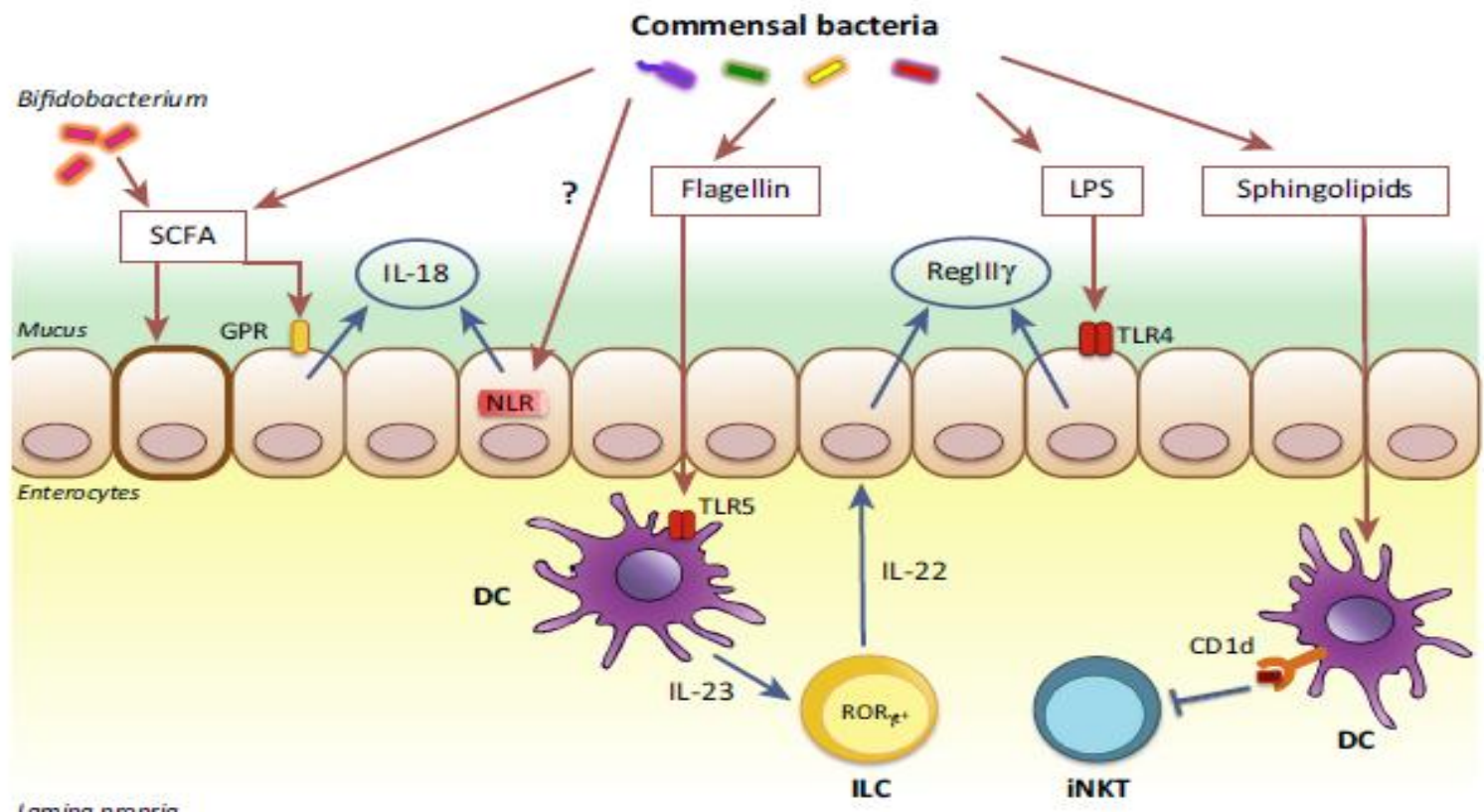


Προστασία του ξενιστή από αποικισμό
με παθογόνα βακτήρια

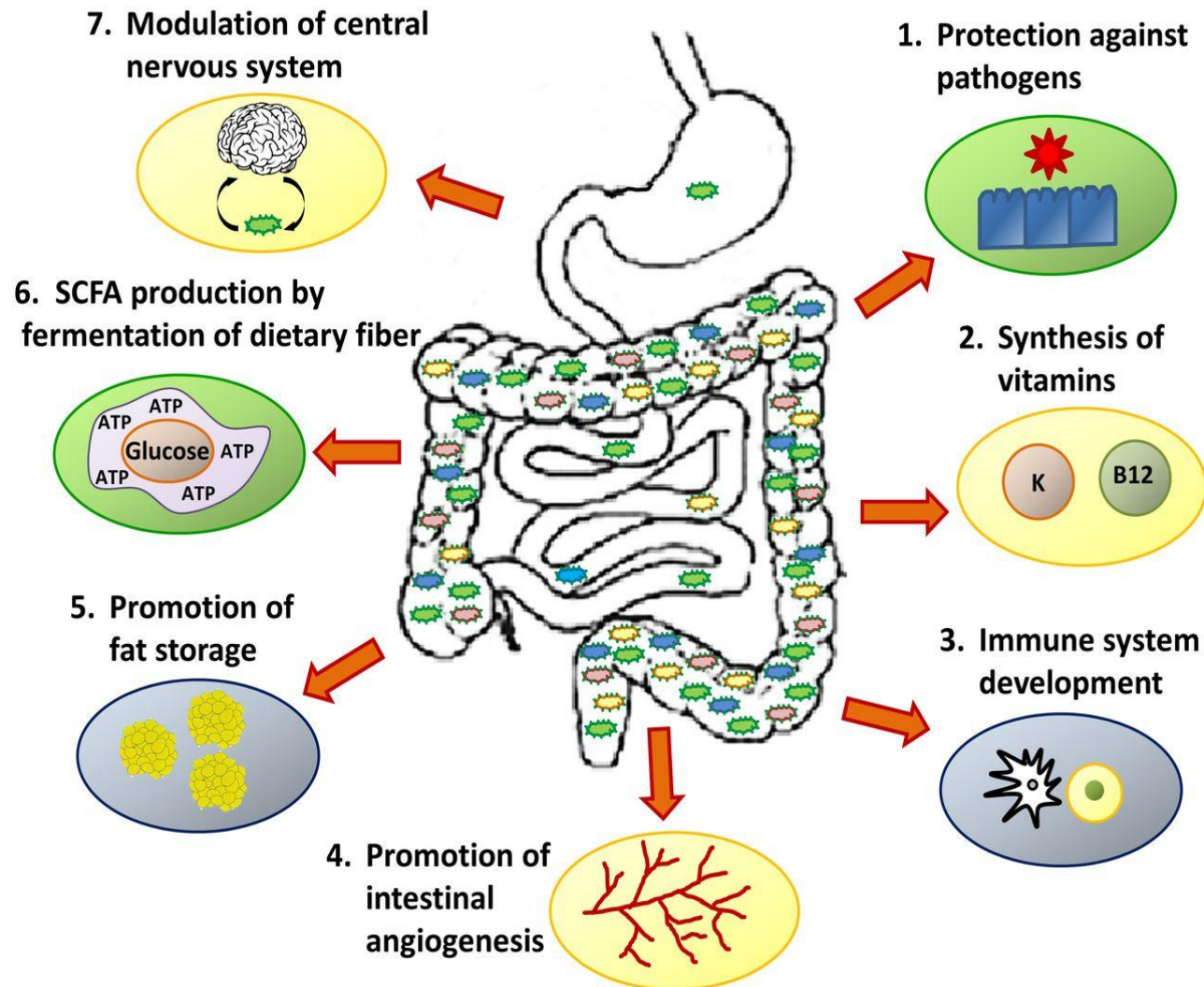


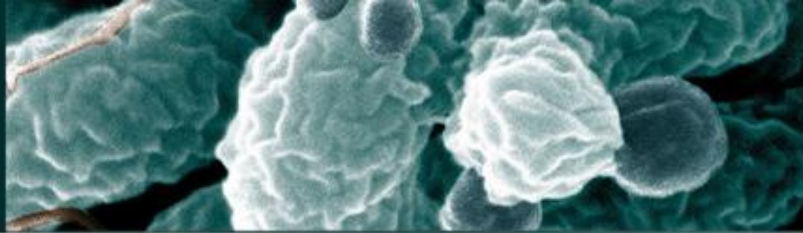
Μικροβίωμα εντέρου στην Υγεία: Έμφυτο Ανοσοποιητικό Σύστημα

Ρυθμίζει την εντερική ανοσιακή απόκριση κυρίως μέσω της παραγωγής pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) & μεταβολικών παραπροϊόντων

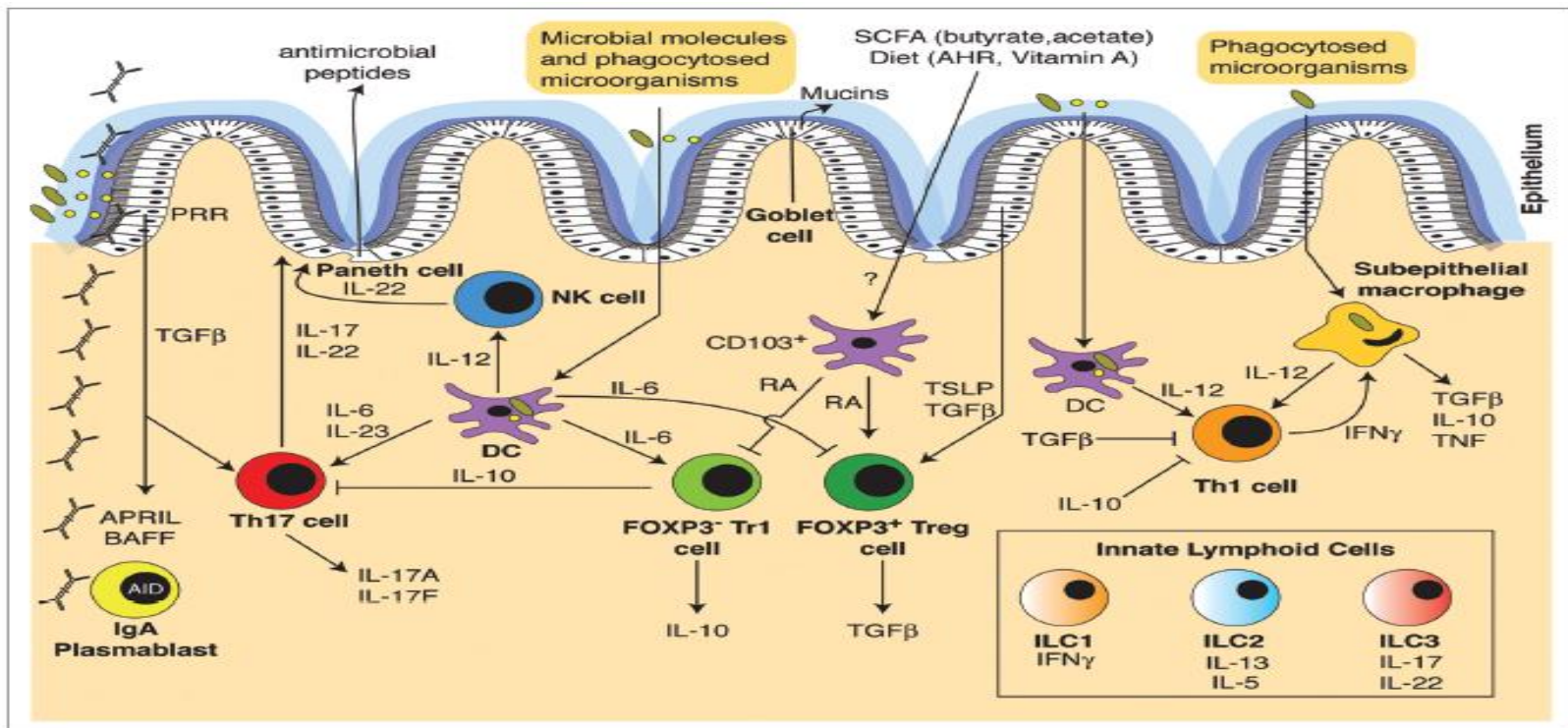


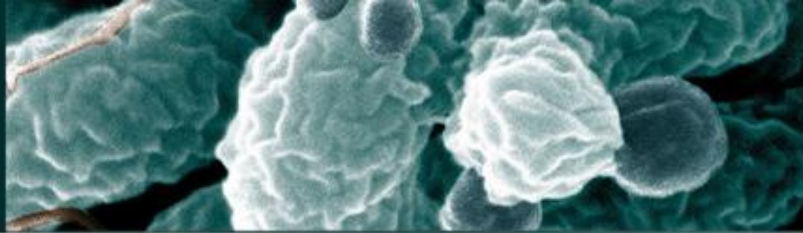
Λειτουργίες μικροβιώματος





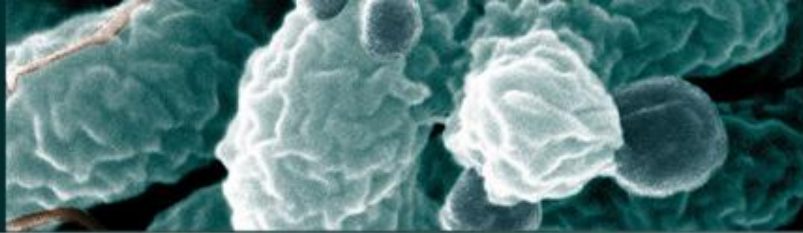
- Δίκτυο κυτταροκινών που ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση μικροβιώματος –εμφυτης/επίκτητης ανοσίας
- Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και οι κυτταροκίνες εμπλέκονται στην αναγνώριση των μικροβίων και τη ρύθμιση της ανοσιακής ομοιόστασης





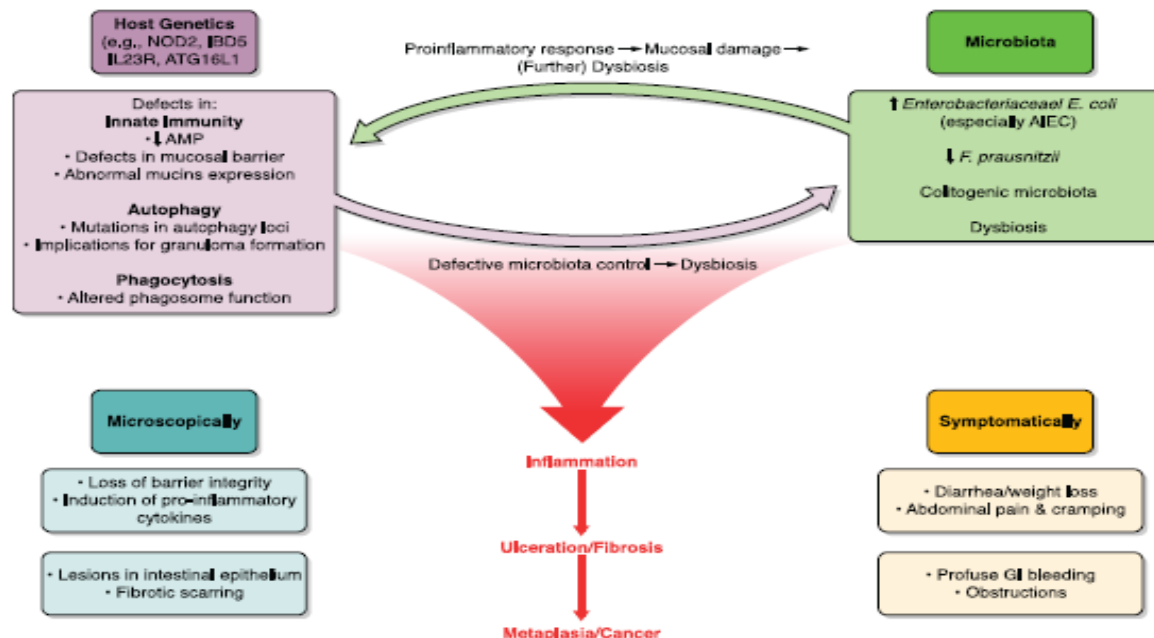
Μικροβίωμα εντέρου στην Νόσο:

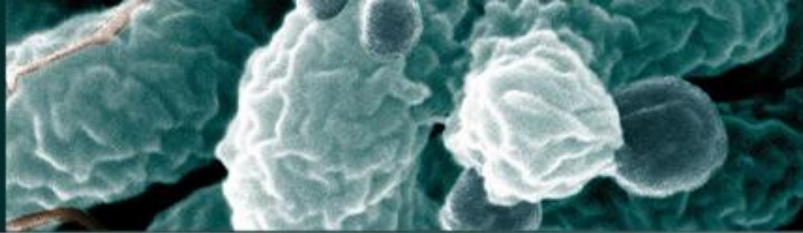
Aberration	Most relevant observations and potential correlation	References
Crohn's disease	Diversity decrease – reduced <i>F. prausnitzii</i>	Kaser et al. 2010 ⁵¹ ; Sokol et al. 2009 ⁵² ; Willing et al. 2010 ⁵³
Ulcerative colitis	Diversity decrease – reduced <i>A. muciniphila</i>	Png et al. 2010 ⁵⁴ ; Kaser et al. 2010 ⁵¹ ; Lepage et al. 2011 ⁵⁵
Irritable bowel syndrome	Global signatures – increased <i>Dorea</i> and <i>Ruminococcus</i>	Salonen et al. 2010 ³⁶ ; Saulnier et al. 2011 ⁵⁶ ; Rajilić-Stojanović et al. 2011 ¹³
<i>Clostridium difficile</i> infection	Strong diversity decrease – presence of <i>C. difficile</i>	Grehan et al. 2010 ⁵⁷ ; Khoruts et al. 2010 ⁵⁸
Colorectal cancer	Variation in <i>Bacteroides</i> spp. – increased fusobacteria	Sobhani et al. 2011 ⁵⁹ ; Wang et al. 2012 ⁶⁰ ; Marchesi et al. 2011 ⁶¹
Allergy/atopy	Altered diversity – specific signatures	Stsepetova et al. 2007 ⁶² ; Bisgaard et al. 2011 ⁶³ ; Storrø et al. 2011 ⁶⁴
Celiac disease	Altered composition, notably in small intestine	Nistal et al. 2012 ⁶⁵ ; Di Cagno et al. 2011 ⁶⁶ ; Kalliomäki et al. 2012 ⁶⁷
Type 1 diabetes	Signature differences	Vaarela 2011 ⁶⁸ ; Giongo et al. 2011 ⁶⁹ ; Brown et al. 2011 ⁷⁰
Type 2 diabetes	Signature differences	Larssen et al. 2010 ⁷¹ ; Wu et al. 2010 ⁷² ; Kootte et al. 2012 ⁷³
Obesity	Specific bacterial ratios (<i>Bacteroidetes/Firmicutes</i>)	Ley et al. 2006 ⁷⁴ ; Turnbaugh et al. 2009 ¹⁰ ; Musso et al. 2011 ⁷⁵



Μικροβίωμα εντέρου στην Νόσο: IBD

- Γενετικοί & περιβαλλοντικοί παράγοντες επάγουν τη διαταραχή στον εντερικό φραγμό
- Μετατόπιση των βακτηρίων και των βακτηριακών προϊόντων
- Ενεργοποίηση ανοσίας και παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών
- Χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε ιστική καταστροφή και άλλες βλάβες





Σχέση εντερικού μικροβιώματος και IBD

- Antibiotic use can reduce or prevent inflammation both in patients and in murine models of disease

Kang SS, et al. PLoS Med. 2008;5:e41.

Swidsinski A, et al, J Clin Microbiol. 2005;43:3380–3389.



- Depleted microbiome diversity – a hallmark of both Crohn's disease and Ulcerative colitis

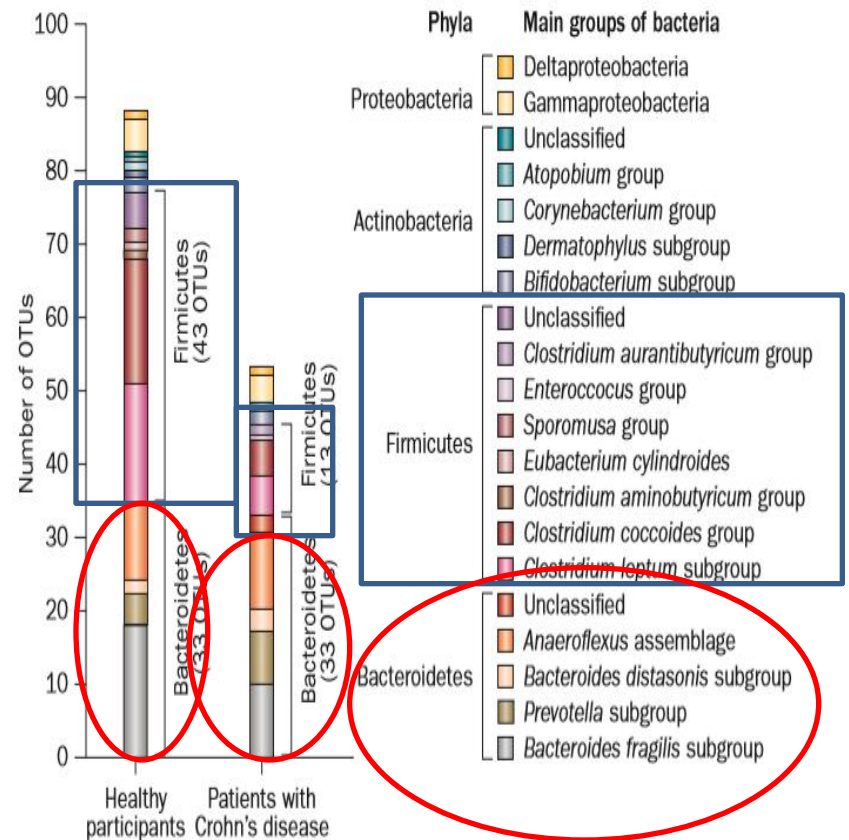
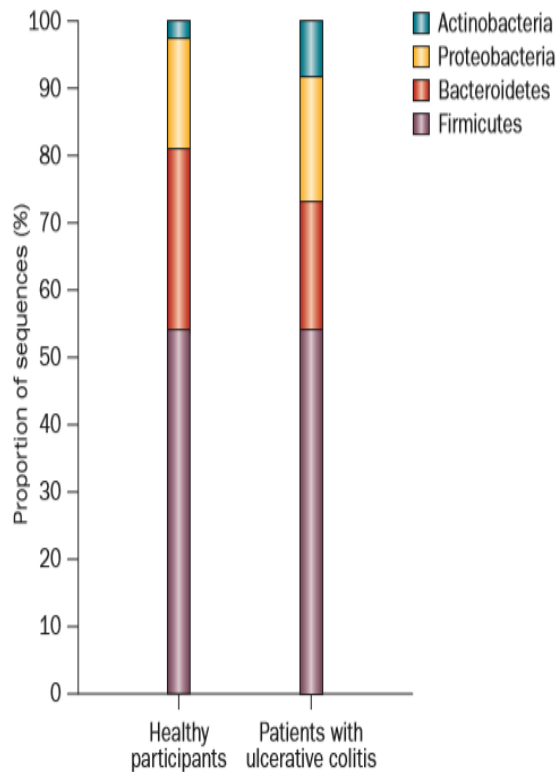
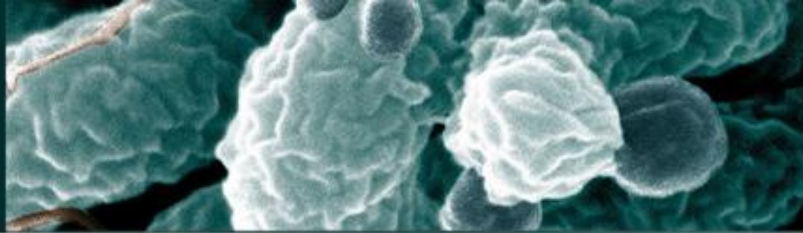
Walker A. *et al.* BMC Microbiol. 2011 Jan 10;11:7.

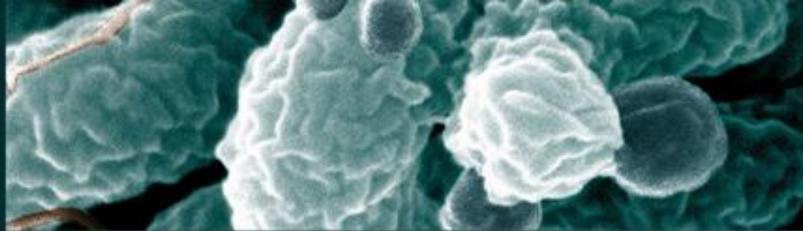
- Fecal transfer - disease remission within a week; complete recovery noted after 4 months. No clinical, colonoscopic, or histologic evidence of UC in any patient (1-13 years later).

Borody, T.J. et al., J Clin Gastroenterol. 2003 Jul;37(1):42-7.

- Mutations in NOD2 and ATG16L1 associated with shifts in the relative abundance of members of the *Faecalibacterium* and *Escherichia* genera.

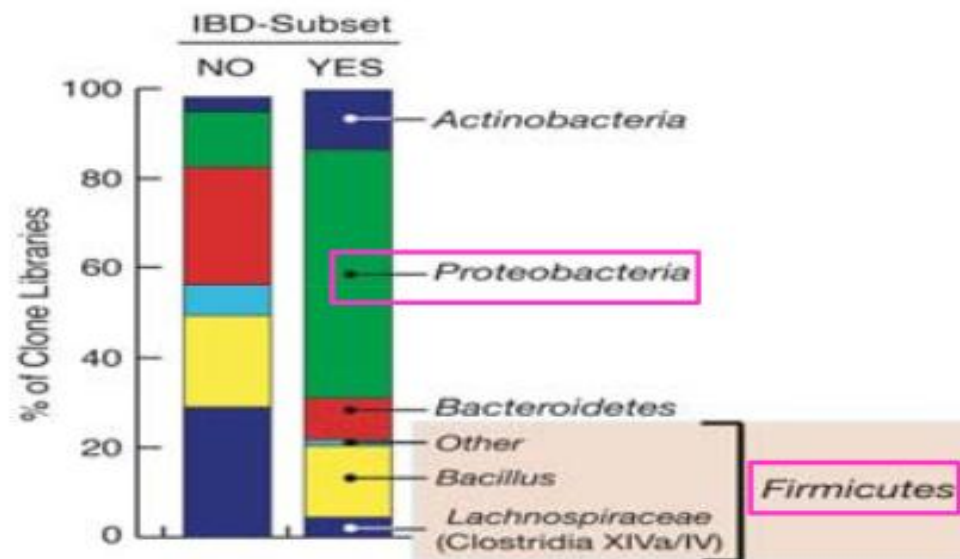
Frank, D. *et al.* Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17(1):179-84.



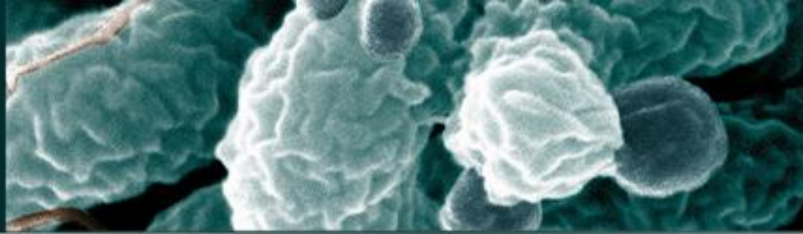


Different & altered composition in IBD

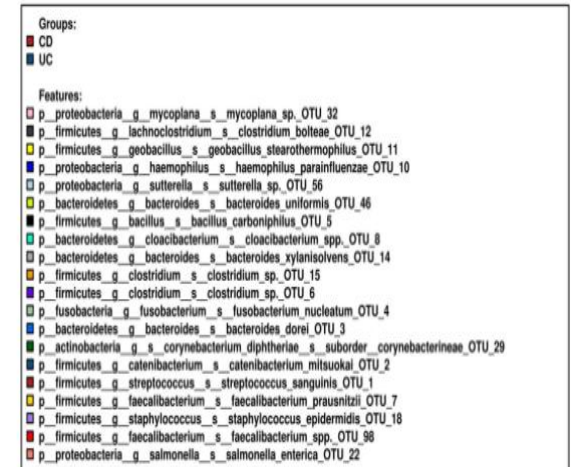
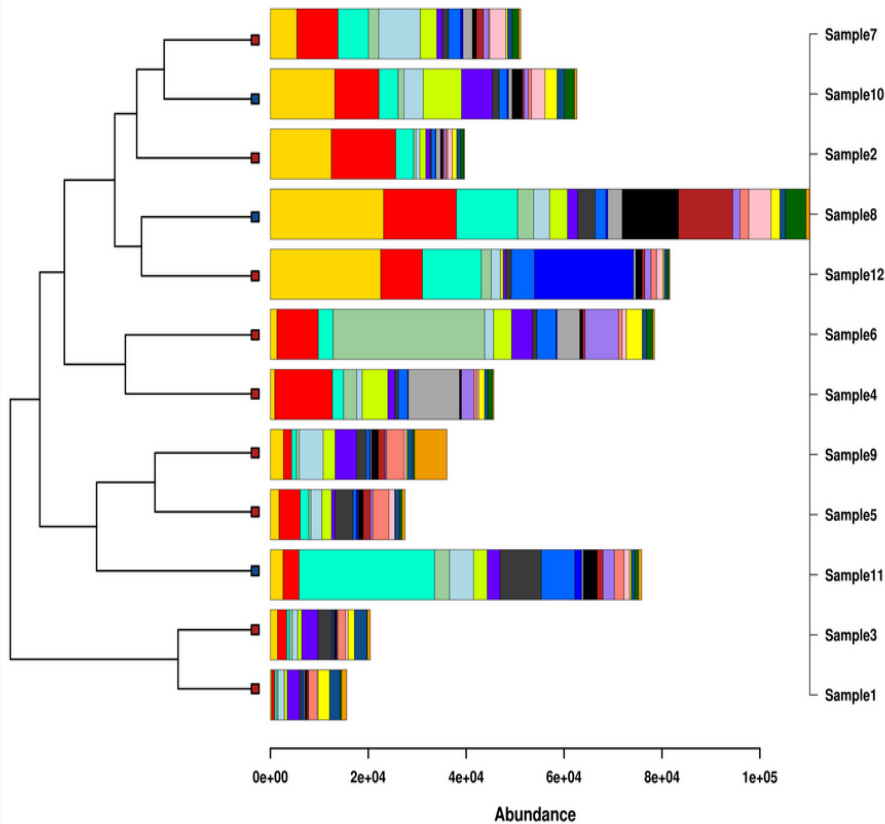
IBD Subsets Characterized by ↓ *Firmicutes* and
Bacteroidetes and ↑ *Proteobacteria*

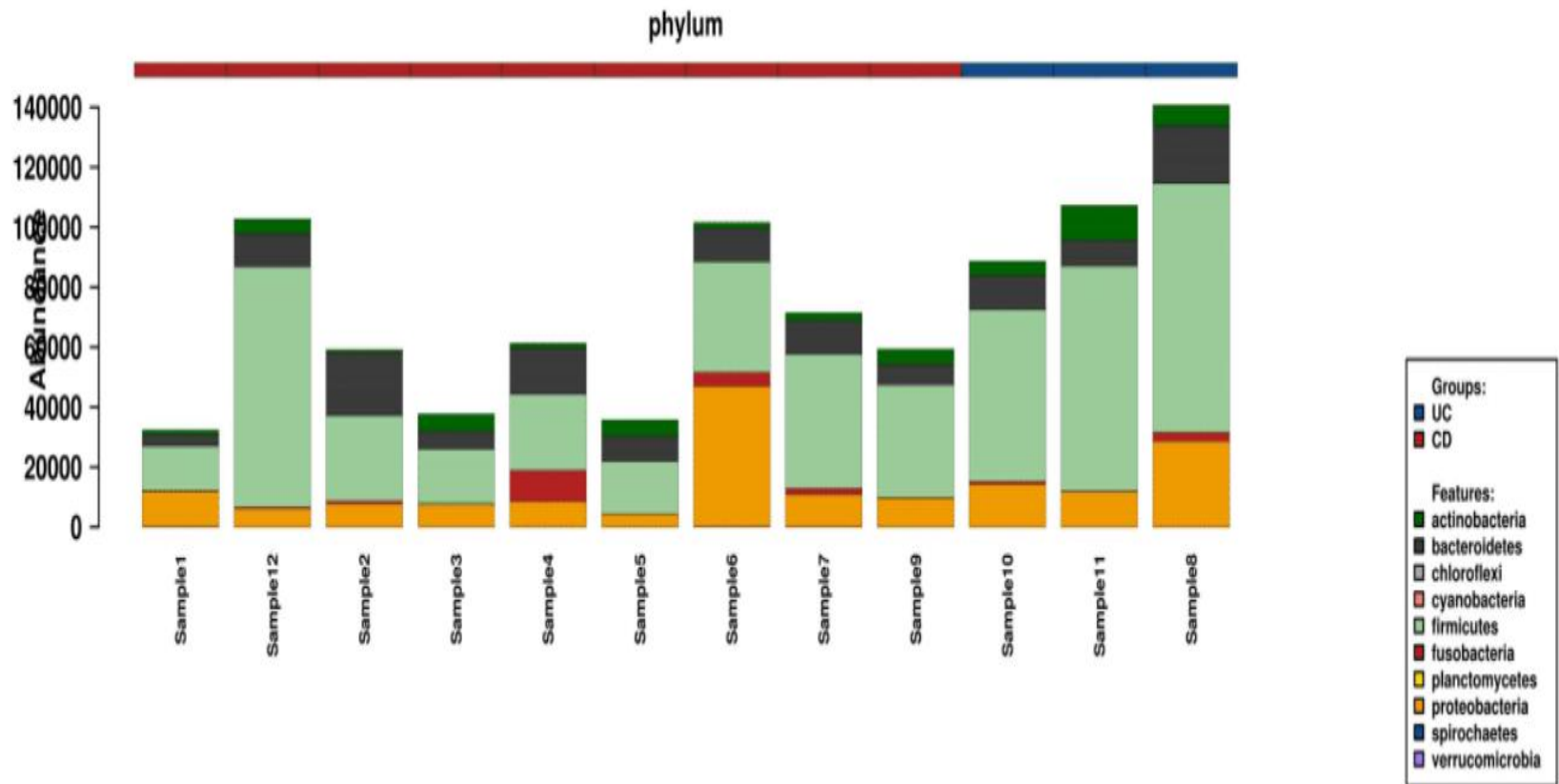
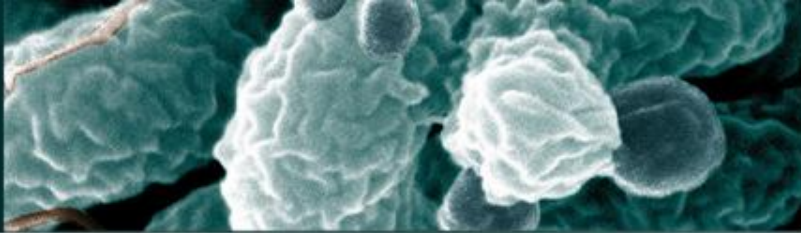


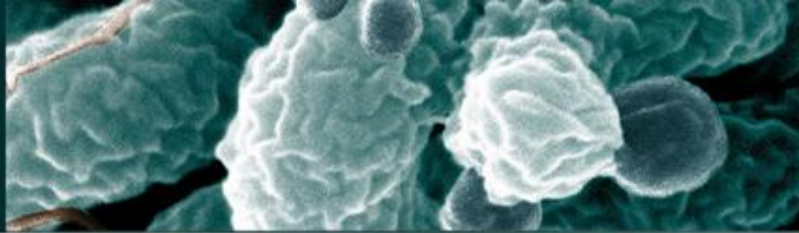
Frank, et al (2007). PNAS



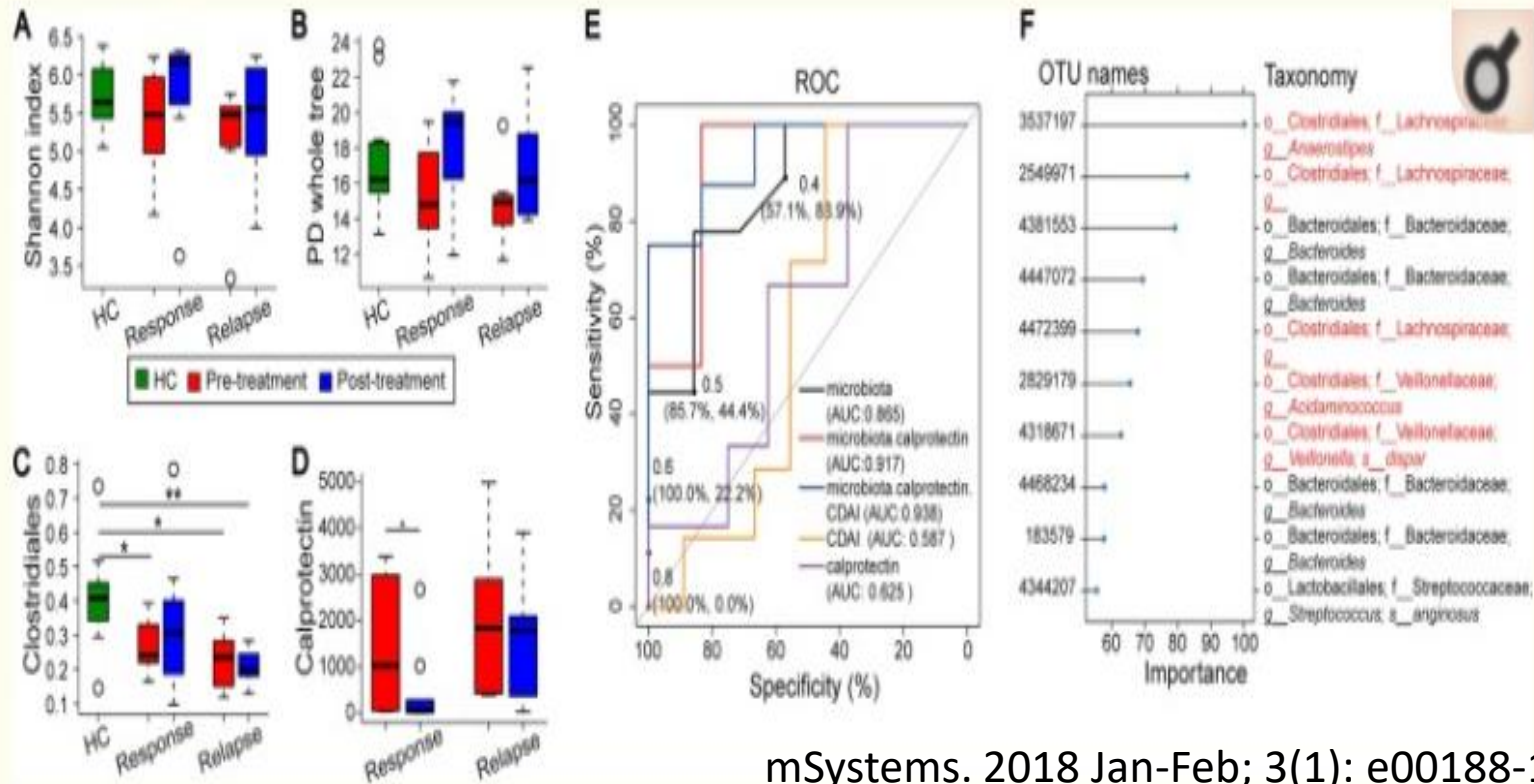
Σύσταση μικροβιώματος σε Έλληνες ασθενείς με ΙΦΝΕ





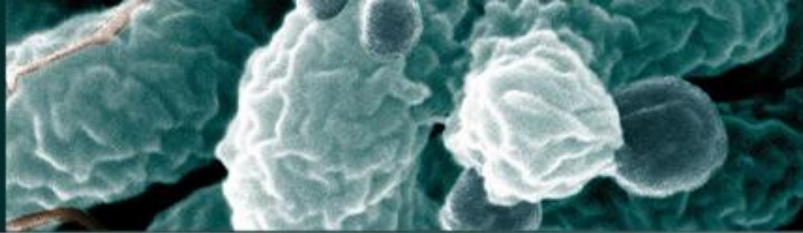


The microbiotas differ in the response and the relapse groups of CD patients treated with infliximab (IFX)



mSystems. 2018 Jan-Feb; 3(1): e00188-17.

Clostridiales reenrichment was correlated with disease remission after treatment and could potentially be used as a biomarker to guide treatment.

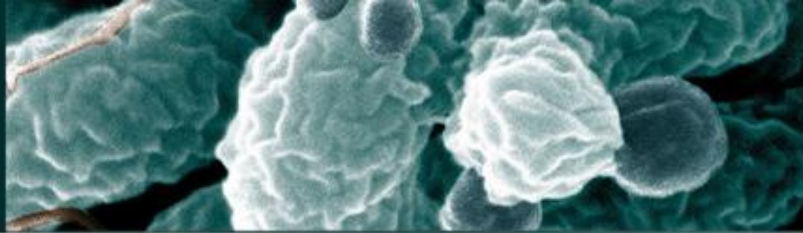


• Τι είναι ήδη γνωστό;

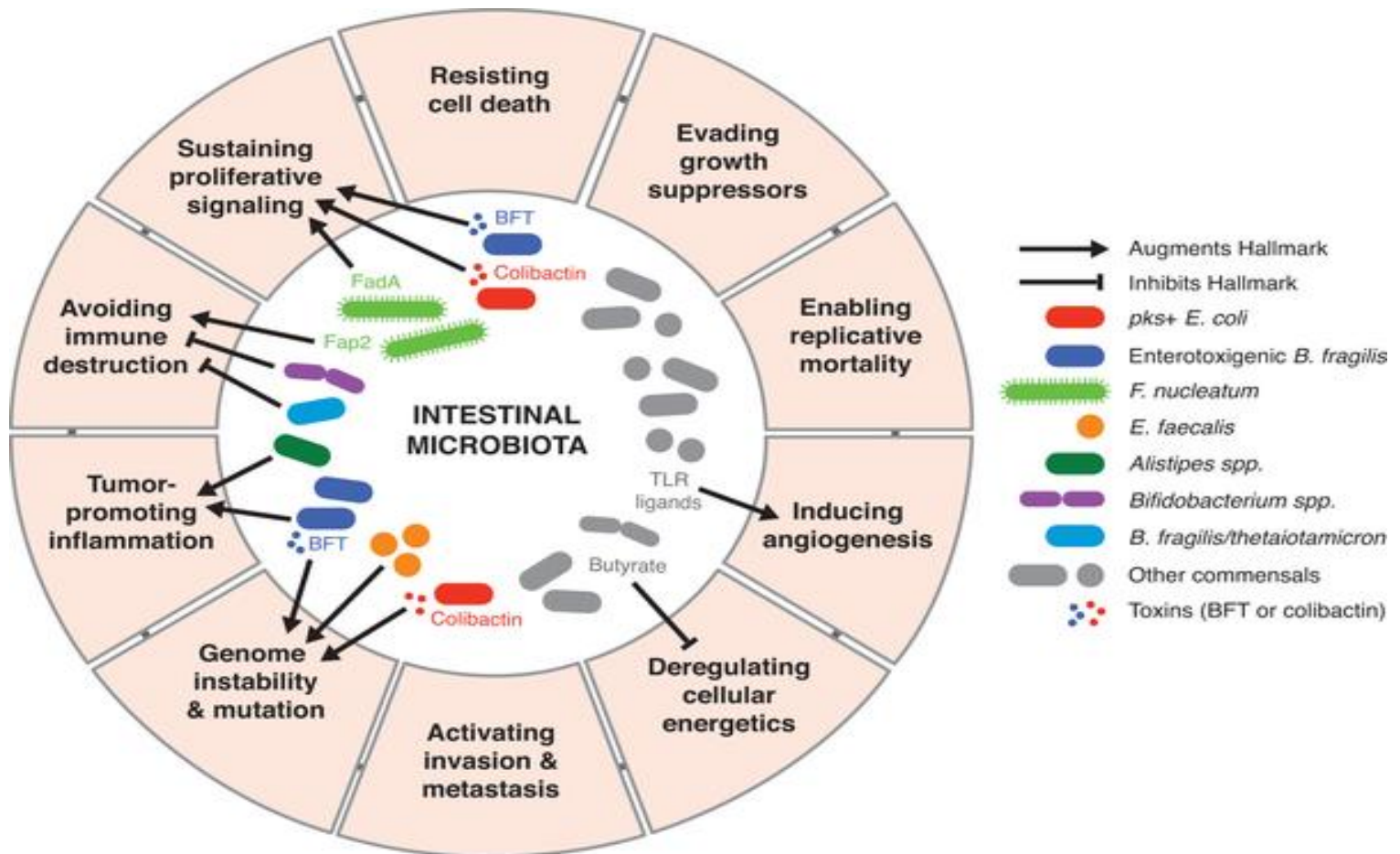
- Το μικροβίωμα της νόσου του Crohn (CD) συνδέεται με τη μείωση της μικροβιακής ποικιλίας και παίζει ρόλο στην παθογένεση της νόσου.
- Τα *Faecalibacterium prausnitzii* και *Escherichia coli*, κυρίως, βρέθηκαν μειωμένα και αυξημένα αντίστοιχα στη CD.
- Δεν έχει γίνει σαφής σύγκριση της δυσβίωσης μεταξύ CD και UC.
- Η δυσβίωση είναι μεγαλύτερη στη CD από ότι στην UC, με μικρότερη μικροβιακή ποικιλομορφία, πιο τροποποιημένη μικροβιακή σύνθεση και πιο ασταθή μικροβιακή κοινότητα.
- Διαφορετικές μικροβιακές ομάδες σχετίζονται με τη συνήθεια του καπνίσματος και τον εντοπισμό της νόσου σε CD και UC.

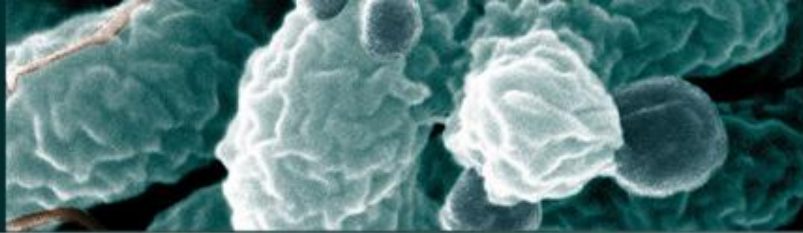
• Πώς μπορεί να επηρεάσει την κλινική πρακτική στο άμεσο μέλλον;

- Λαμβάνοντας υπόψη ότι η CD και η UC είναι δυο διαφορετικοί υπότυποι των ΙΦΝΕ σε επίπεδο μικροβίων, τέτοιες μελέτες θα μπορούσαν να συμβάλουν στο σχεδιασμό ειδικών θεραπευτικών στόχων.
- Η μικροβιακή υπογραφή ειδικά για τη CD σε συνδυασμό με τεχνικές απεικόνισης ή με δεδομένα καλπροτεκτίνης θα μπορούσε να βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων όταν η διάγνωση είναι αρχικά αβέβαιη μεταξύ CD, UC και IBS.



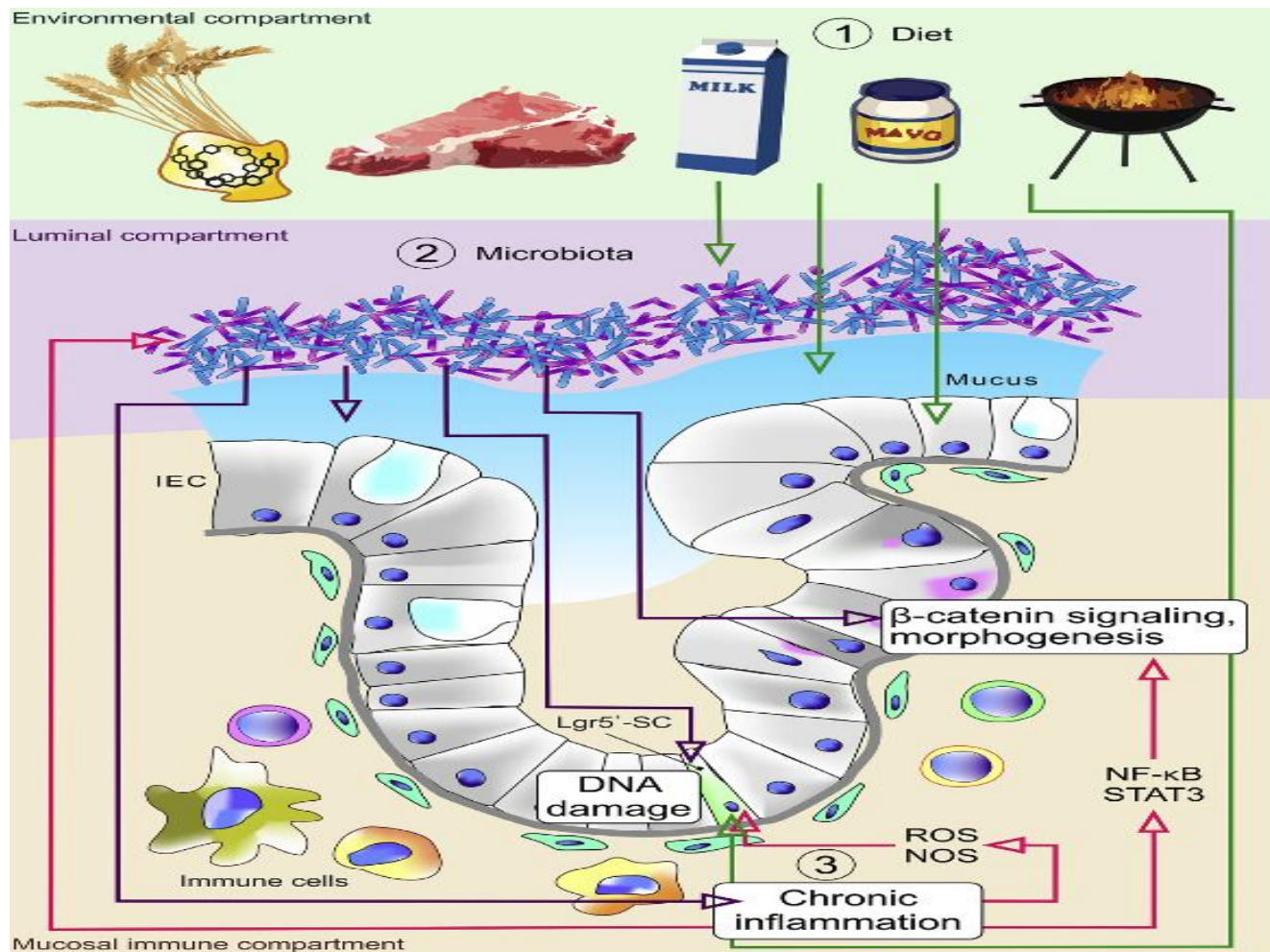
Μικροβίωμα και Καρκίνος

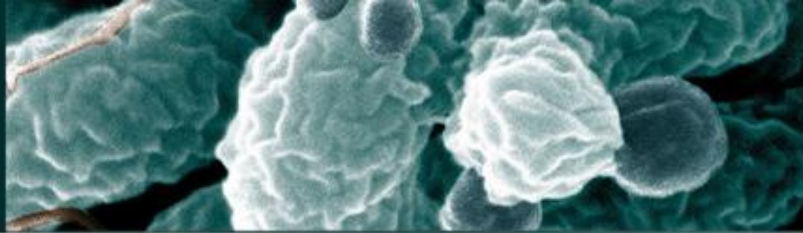




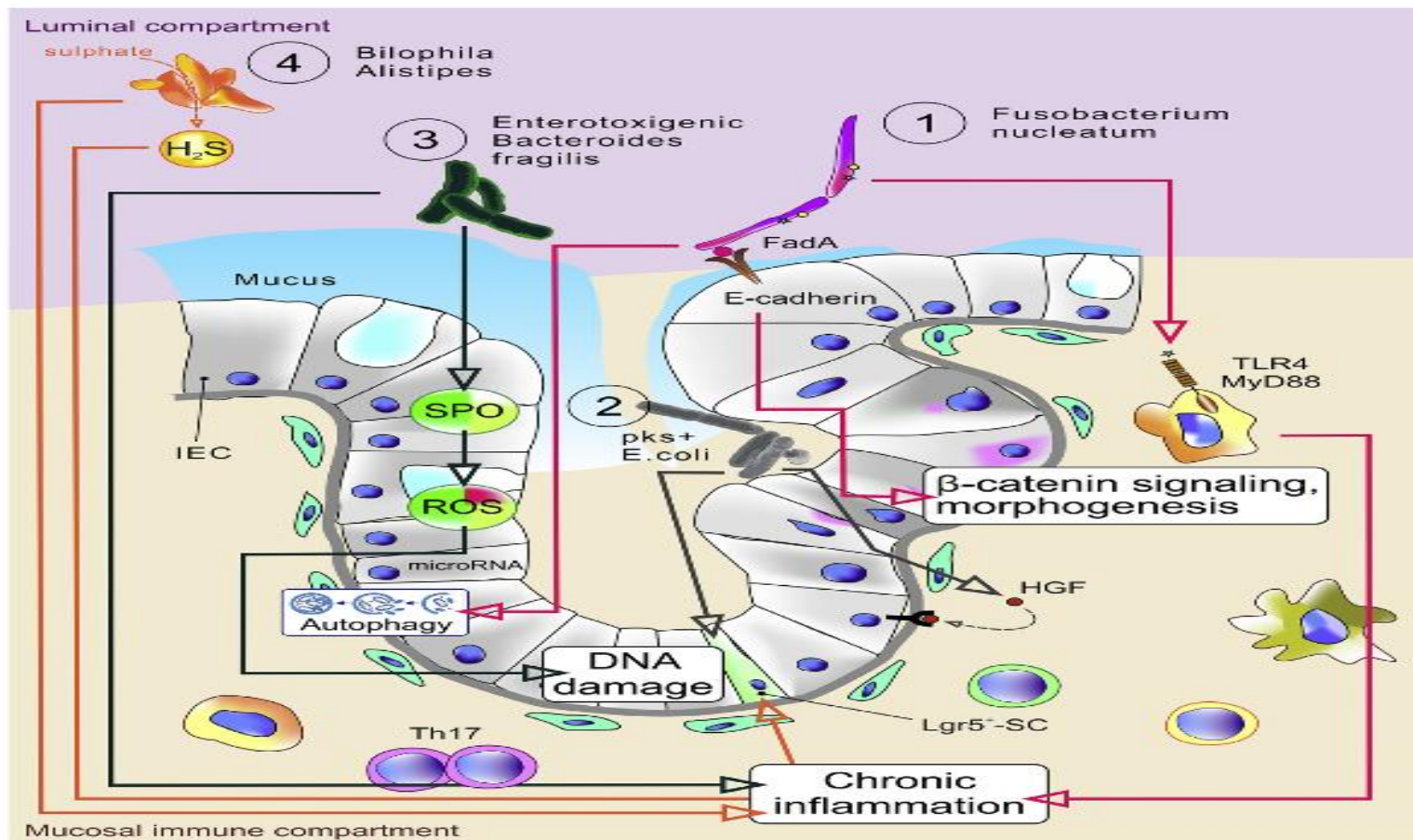
Cancer Cell 33, June 11, 2018

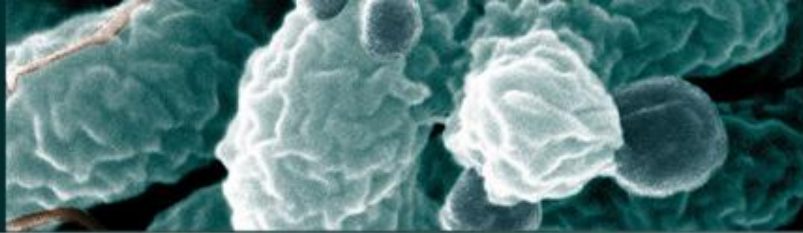
Πολυδιάστατο πλαίσιο ανάπτυξης CRC



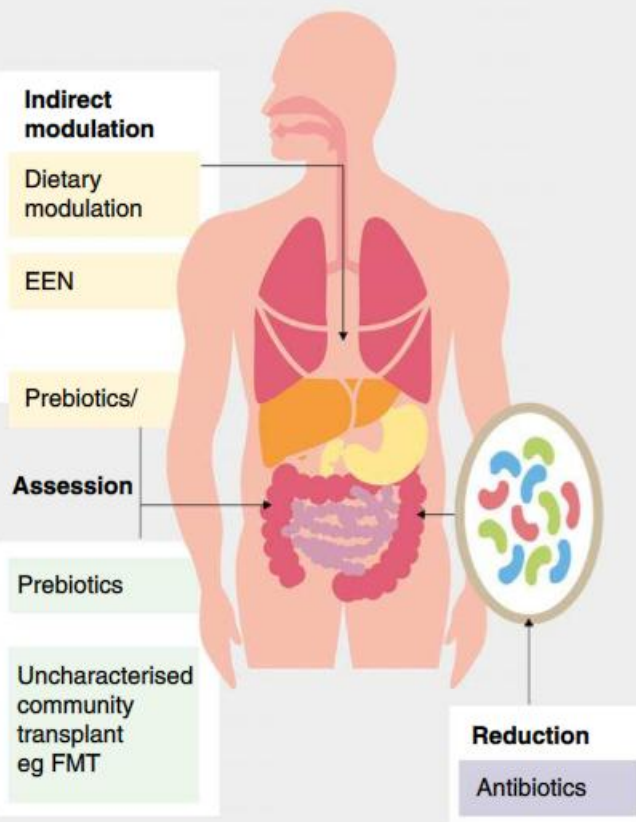


Μικροβιακοί μηχανισμοί που επηρεάζουν την ανάπτυξη & την πρόοδο του CRC





Current microbial therapeutic options



Future perspectives

