

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ

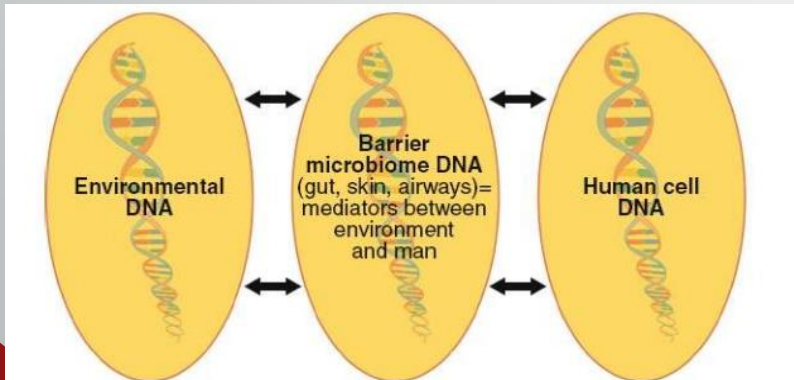


Ανδρέα Παόλα Ρόχας Χιλ

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας-Βιοχημείας

Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

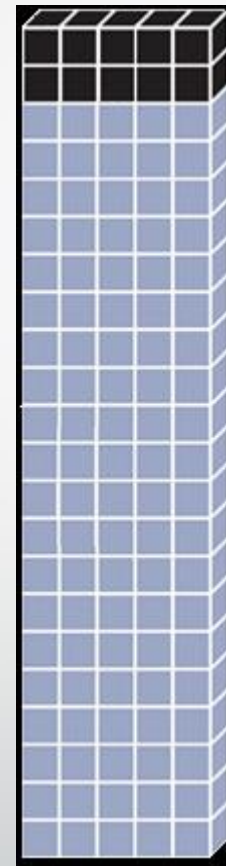
Συμβίωση, συν-εξέλιξη, συν-προσαρμογή



Haahtela et al. World Allergy Organization Journal 2013, 6:3
<http://www.waojournal.org/content/6/1/3>

Ο άνθρωπος φιλοξενούμενος στο σύμπαν των μικροβίων

- 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμοί (10^{14})
- 90% των κυττάρων στο σώμα μας είναι βακτηριακά!
- Ζυγίζει 200-1400 gr
- Η πλειοψηφία δε των μικροβίων ανευρίσκεται στο γαστρεντερικό σωλήνα, όπου 400-500 γένη μικροβίων συνιστούν την εντερική μικροχλωρίδα
- Πάνω από 500 είδη έχουν αναγνωριστεί μέχρι τώρα (70 κατηγορίες)
- 100πλάσια γονίδια από το σύνολο των ανθρώπινων γονιδίων



Άνθρωπος

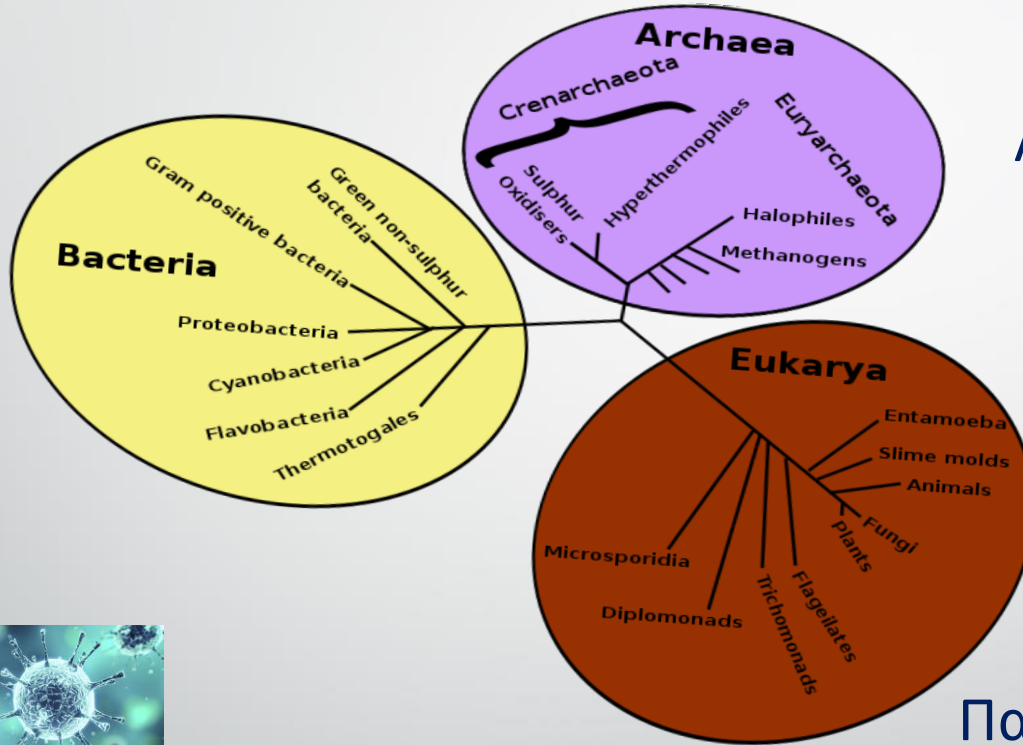


Μικρόβια

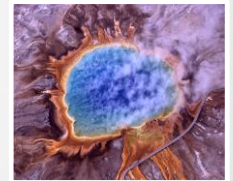


Κάθε άνθρωπος γίνεται μια μοναδική κοινότητα η οποία απαρτίζεται από:

Βακτήρια



Αρχαία



“Extremophile”

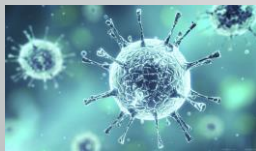
Μύκητες



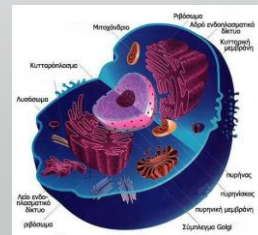
Παράσιτα



Ιούς



Τα δικά μας ανθρώπινα κύτταρα

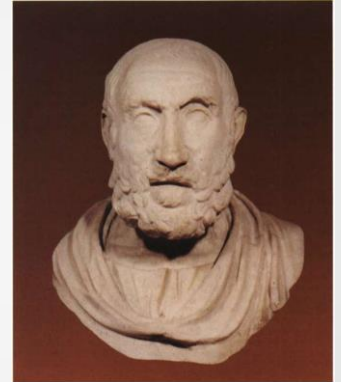


Τι είναι Μικροβίωμα;

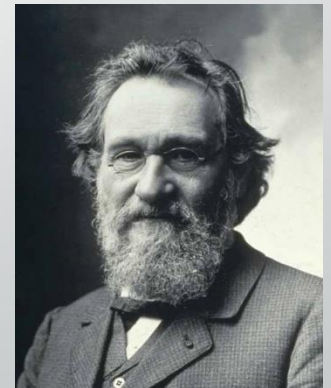
- **ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ** είναι ένα περίπλοκο αλληλένδετο σύστημα μικροοργανισμών που ζει στο ανθρώπινο σώμα και συνδέει την αλληλεπίδραση μεταξύ του γονιδιώματος της μικροβιακής χλωρίδας και του γονιδιώματος του ανθρώπου
- Ο όρος αφορά **στο σύνολο των γονιδίων των μικροβίων** της μικροχλωρίδας ενός ατόμου
- Ο όρος επινοήθηκε από τον Joshua Lederberg, ο οποίος υποστήριξε ότι οι μικροοργανισμοί που κατοικούν στο ανθρώπινο σώμα θα πρέπει να συμπεριληφθούν ως μέρος του ανθρώπινου γονιδιώματος, λόγω της επιρροής τους στην ανθρώπινη φυσιολογία



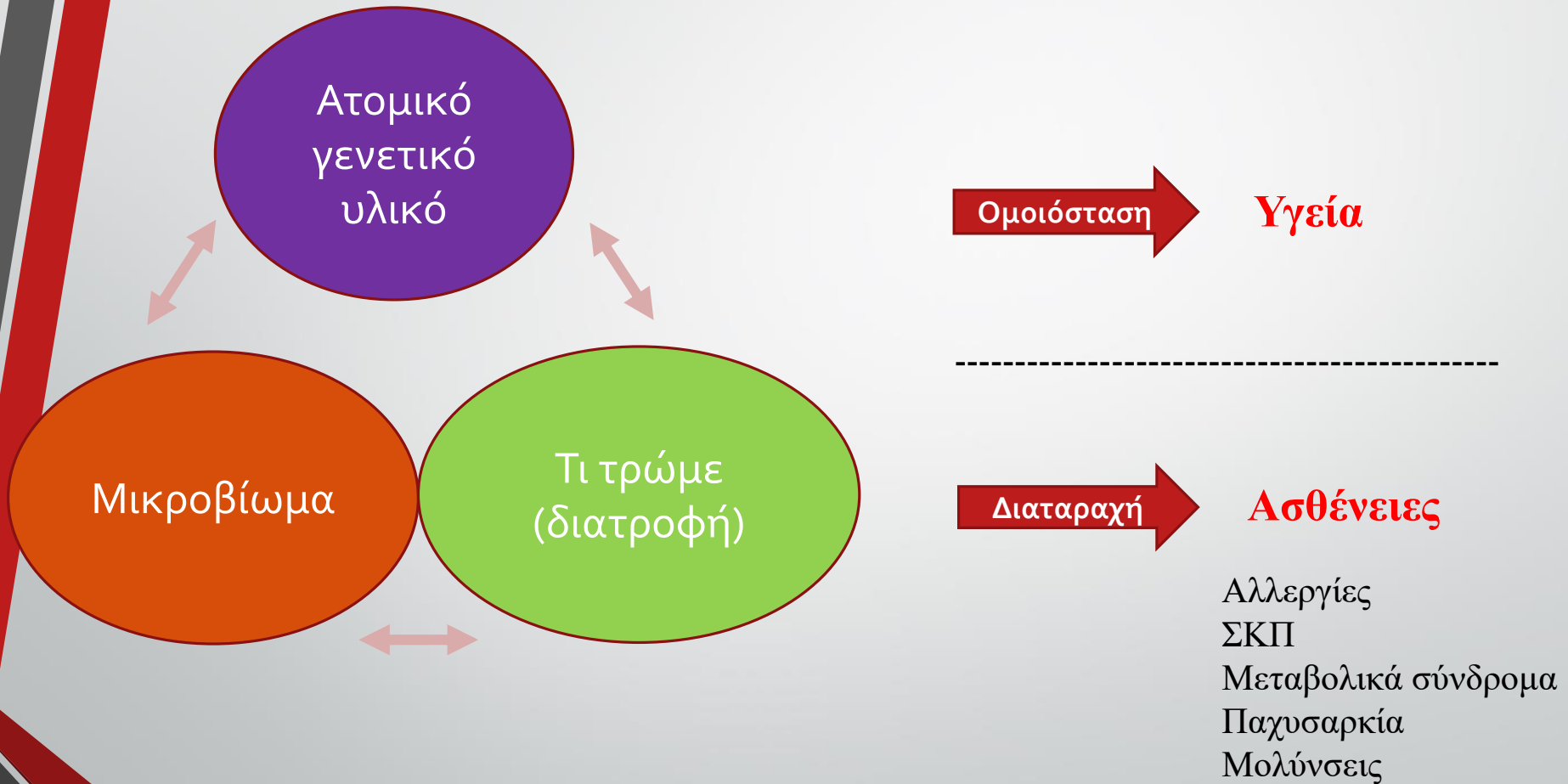
- Ο Ιπποκράτης ήδη από την αρχαιότητα είχε τονίσει ότι 'η κακή πέψη είναι η ρίζα όλων των δεινών'



- Ιστορικά η συσχέτιση μεταξύ των μικροβίων του εντέρου και της υγείας προτάθηκε το 1907 από τον **Metchnikoff**, ο οποίος υπέθεσε ότι η αντικατάσταση των 'σηπτικών' βακτηρίων του εντέρου από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ θα μπορούσε να συμβάλλει στη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου, καθώς και στην παράταση του χρόνου της ζωής.



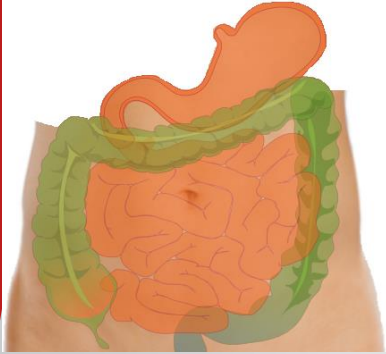
Ποιοί είμαστε;



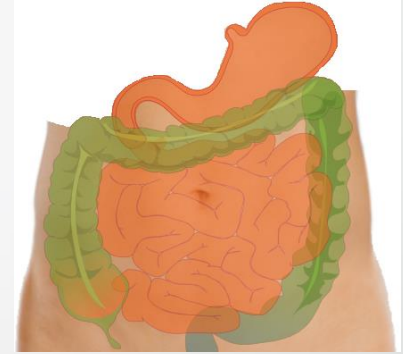
Τι είναι ένα υγιές μικροβίωμα;

“Το ίδιο κουστούμι” δεν ταιριάζει σε όλους – Το μικροβίωμα κάθε ατόμου είναι μοναδικό

Είμαστε όλοι διαφορετικοί



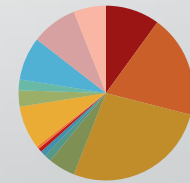
Ο αριθμός και η ποικιλία των μικροβίων μπορεί να διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από άτομο σε άτομο



Τα δικά μου είδη



Τα δικά σου είδη

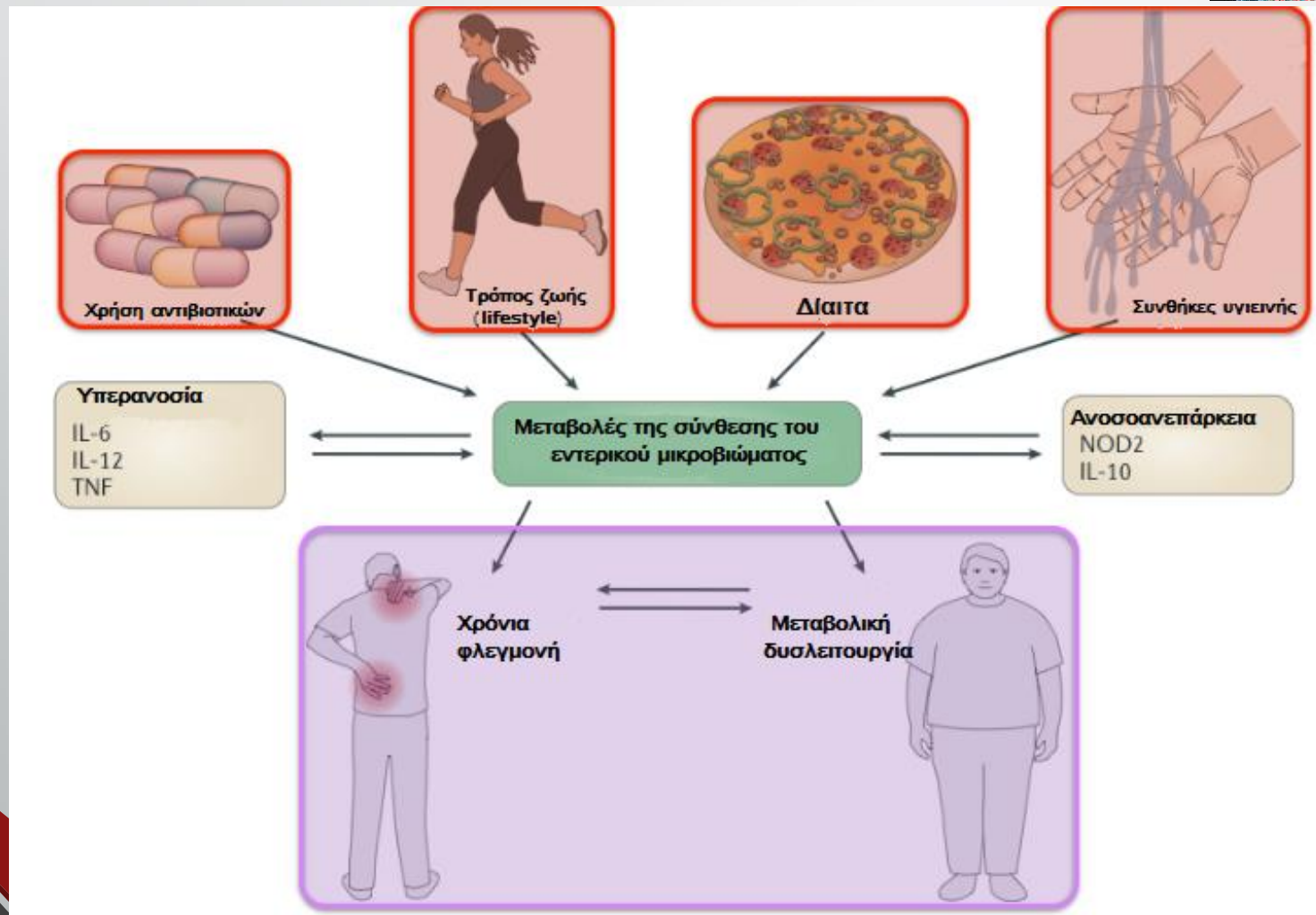
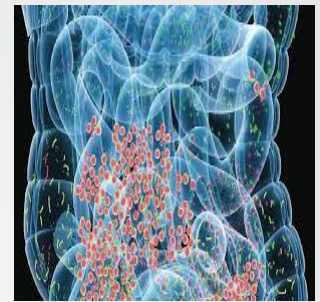


Γιατί έχουμε το Μικροβίωμα;

Του έχουν αποδοθεί πολλαπλές λειτουργίες:

- σύνθεση βιταμινών (π.χ. βιταμίνη Κ και Β₁₂, φυλλικό οξύ)
- μεταβολισμός χολικών αλάτων
- καταβολισμός φυτικών ινών, βλέννας και λιπαρών οξέων
- ρύθμιση φλεγμονωδών αντιδράσεων
- ομοίωση του ανοσοποιητικού συστήματος
- άγνωστες λειτουργίες...

Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος



Τι είναι ανθρώπινο;

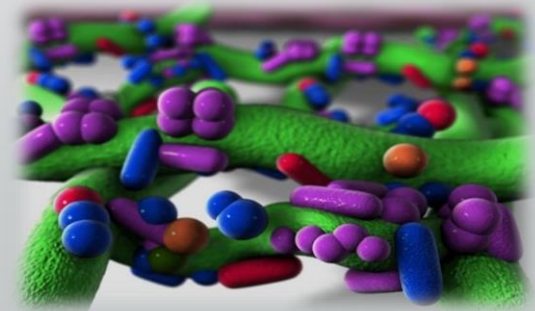


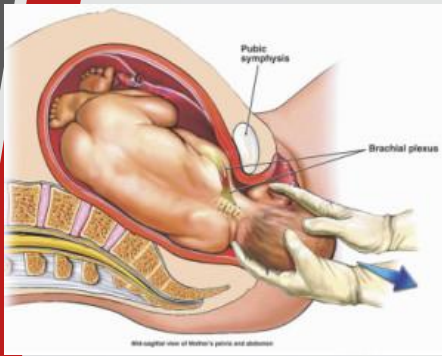
Πριν τη
γέννηση

Μετά τη γέννηση

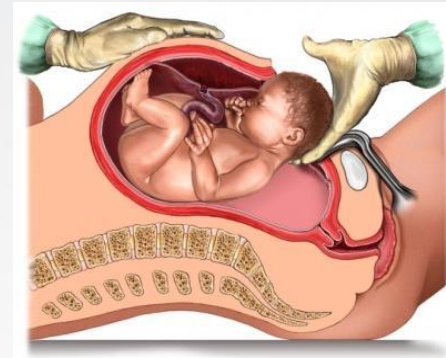


- Το ανθρώπινο έμβρυο αποτελείται μόνο από ανθρώπινα κύτταρα και συνεπώς θεωρείται στείρο (???).
- Αλλά κατά τη διάρκεια και μετά τη γέννηση το δέρμα του μωρού, το πεπτικό, το αναπνευστικό και το ουρογεννητικό του σύστημα γίνεται το σπίτι σε μια τεράστια ποικιλία των μικροβίων.





VS



Εισαγωγή κολπικής
χλωρίδας :Lactobacillus

Φυσιολογική ανάπτυξη
εντερικής χλωρίδας

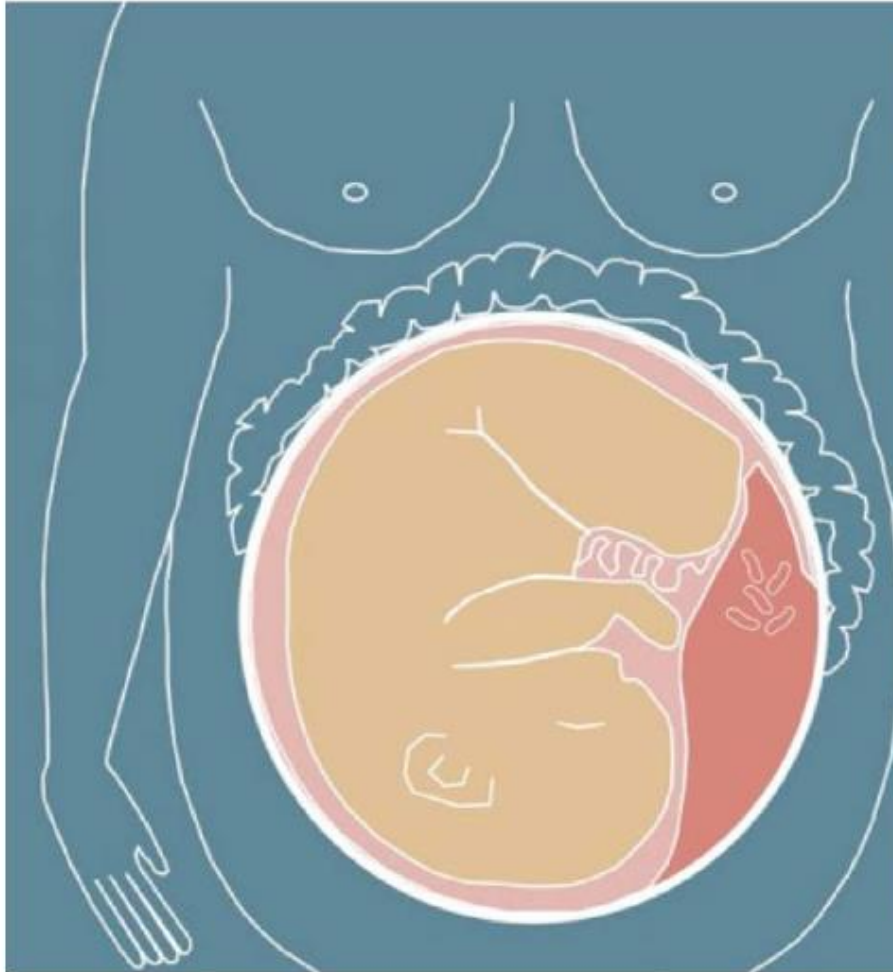
Φυσιολογική ανάπτυξη
ανοσιακού συστήματος
- Παραγωγή ειδικών κυτοκινών
κατάλληλων για τη φυσιολογική
ωρίμανση του συστήματος ανοσίας

Εισαγωγή δερματικής
χλωρίδας : Staphylococcus

Μη φυσιολογικό εντερικό
μικροβίωμα

- Διαταραχή του μικροβιακού αποικισμού του εντέρου
- Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ατοπικής δερματίτιδας, αλλεργικής ρινίτιδας, άσθματος, ελκώδους κολίτιδας
- Συσχέτιση με καθυστερημένη έναρξη θηλασμού

Μικροβίωμα Μητέρας-Εμβρύου



Πρόσφατες μελέτες αμφισβήτησαν το δόγμα ότι η εμβρυομητρική μονάδα είναι στείρα

Ο πλακούντας φέρει ένα μοναδικό μικροβίωμα

(Aagaard K et al, Sci Transl Med. 2014)

Η ανάλυση της πρώτης κένωσης μηκωνίου έδειξε παρουσία μικροοργανισμών

(Ardissone et al., Plos one 2014)

Η ανάλυση των τραχειακών εκκρίσεων μετά διασωλήνωση στη γέννηση έδειξε παρουσία μικροοργανισμών

(Lohmann et al., Pediatric Research 2014)

Ενδομήτριο Μικροβίωμα

Μικρόβια στόματος

Dialister, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Streptococcus, Veillonella

Μικρόβια Εντέρου

Enterobacter, Escherichia, Pseudomonas, Bacillus, Enterococcus, Lactobacillus, Staphylococcus, Streptococcus, Bifidobacteri

Μικρόβια κόλπου

Lactovacilus, Enterobacter, Escherichia, Pseudomonas, Bacillus, Enterococcus, Lactobacillus, Staphylococcus, Streptococcus

Μικρόβια πλακούντα

Fusobacterium, Escherichia, Klebsiella, Neisseria, Streptomyces

Αιματογενώς προς πλακούντα, Διαπλακουντιακή μεταφορά, επινέμηση αμνιακού σάκου

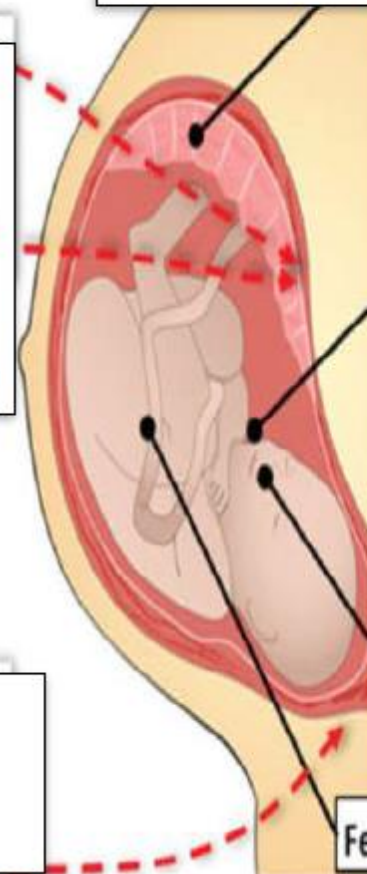
Μικρόβια Μεμβρανών

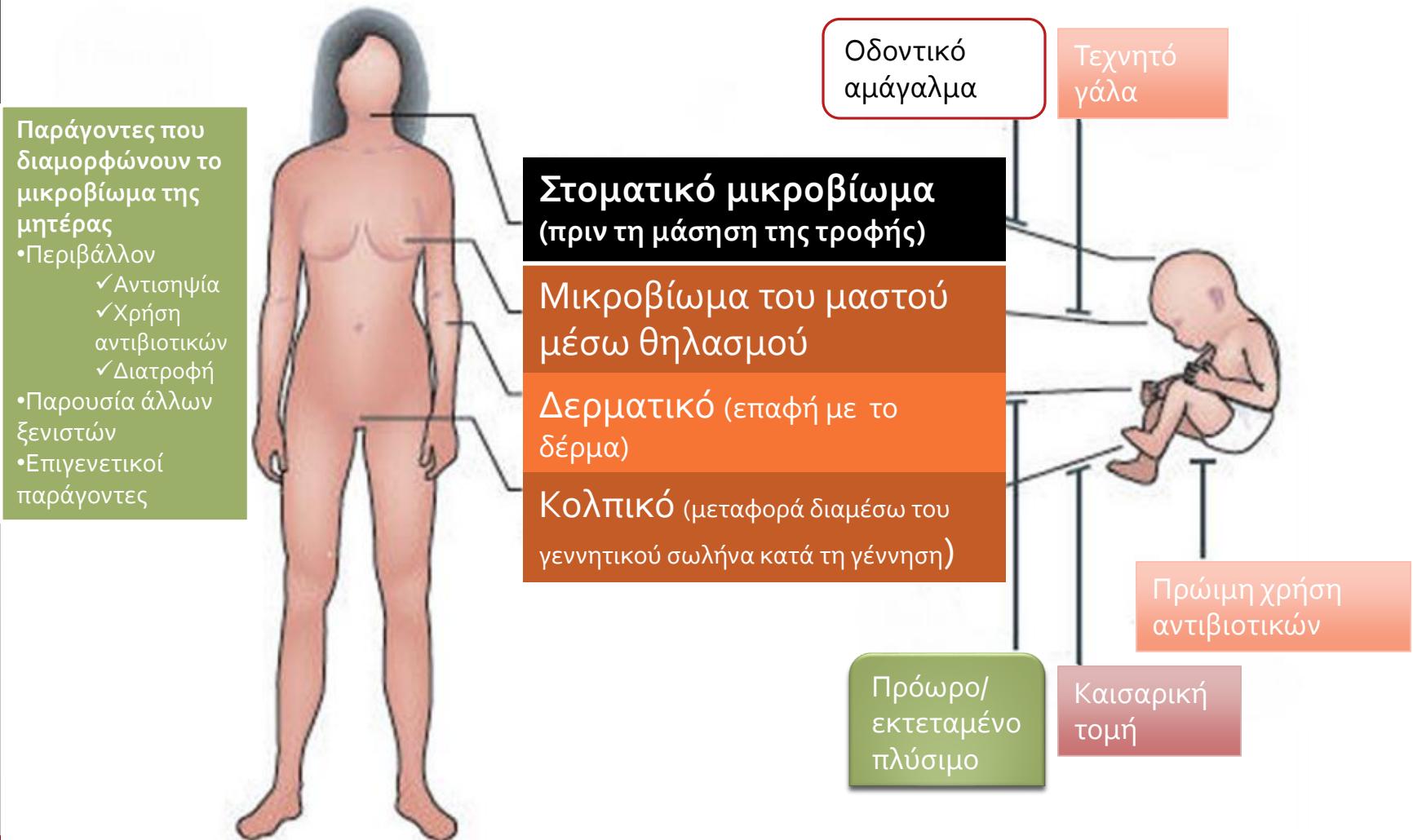
Lactovacilus, Enterobacter, Escherichia, Pseudomonas, Bacillus, Enterococcus, Lactobacillus, Staphylococcus, Streptococcus, Gardenella, Clostridium

Ανιόντως προς πλακούντα και αμνιακό σάκο

Μικρόβια εντέρου εμβρύου

Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroides, Acinebacteria,





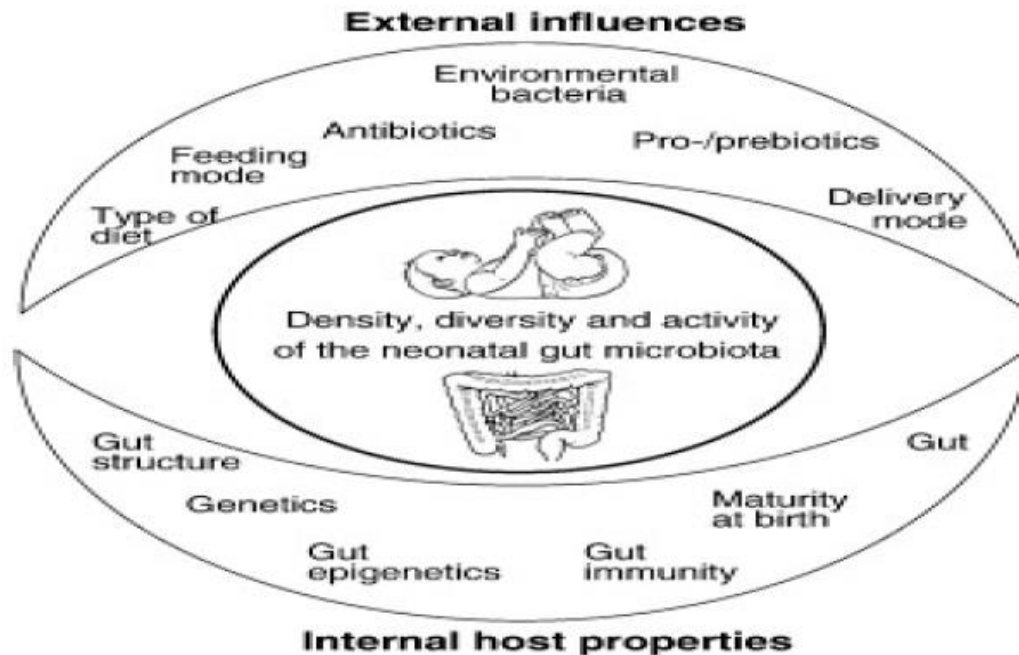
Ilseung Cho & Martin J. Blaser, The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics* 13, 260-270 (April 2012)

Στάδια αρχικού αποικισμού του εντέρου



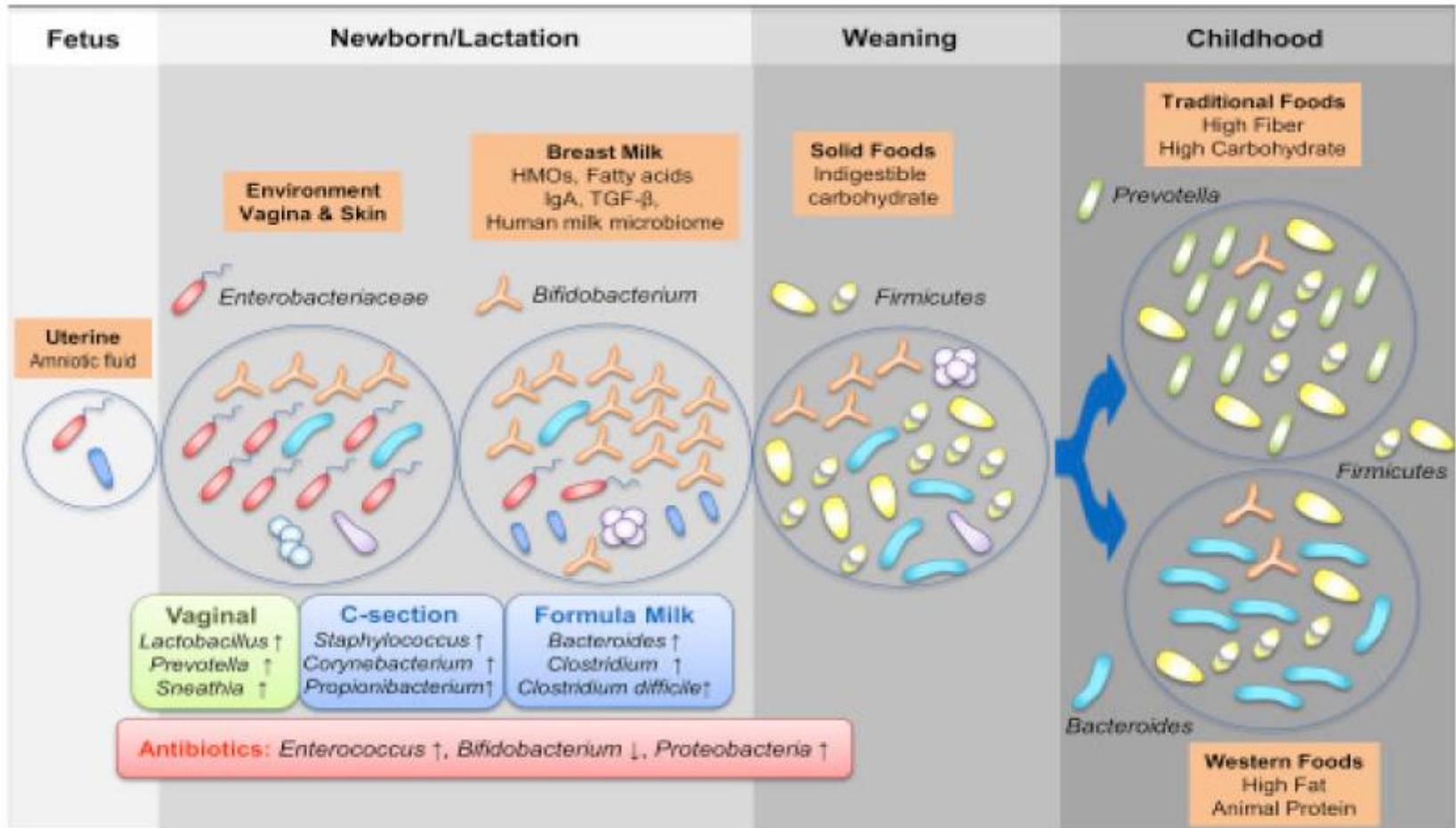
- **Στάδιο 1:** Στείρο έντερο ???- ενδομήτριο μικροβίωμα
- **Στάδιο 2:** Αρχική πρόσληψη: κόλπος, κόπρανα, περιβάλλον νοσοκομείου
- **Στάδιο 3:** Φυσική/τεχνητή διατροφή
 - Η φυσική διατροφή (θηλασμός) προάγει την εμφάνιση περισσότερων bifidobacteria (>90%)
 - Η τεχνητή διατροφή προάγει μεγαλύτερη ποικιλομορφία, περισσότερων Βακτηριοειδών και Κλωστριδίων
- **Στάδιο 4:** Έναρξη λήψης στερεάς τροφής, μετακίνηση προς το μικροβίωμα του ενήλικα με επικρατούντα είδη τα Bifidobacteria

Περιβαλλοντικοί και ενδογενείς παράγοντες αποικισμού του εντέρου



*Malene S; Bacterial colonization and gut development in preterm neonates
Early Human Development ; 2012*

Ανάπτυξη Μικροβιοκοινότητας



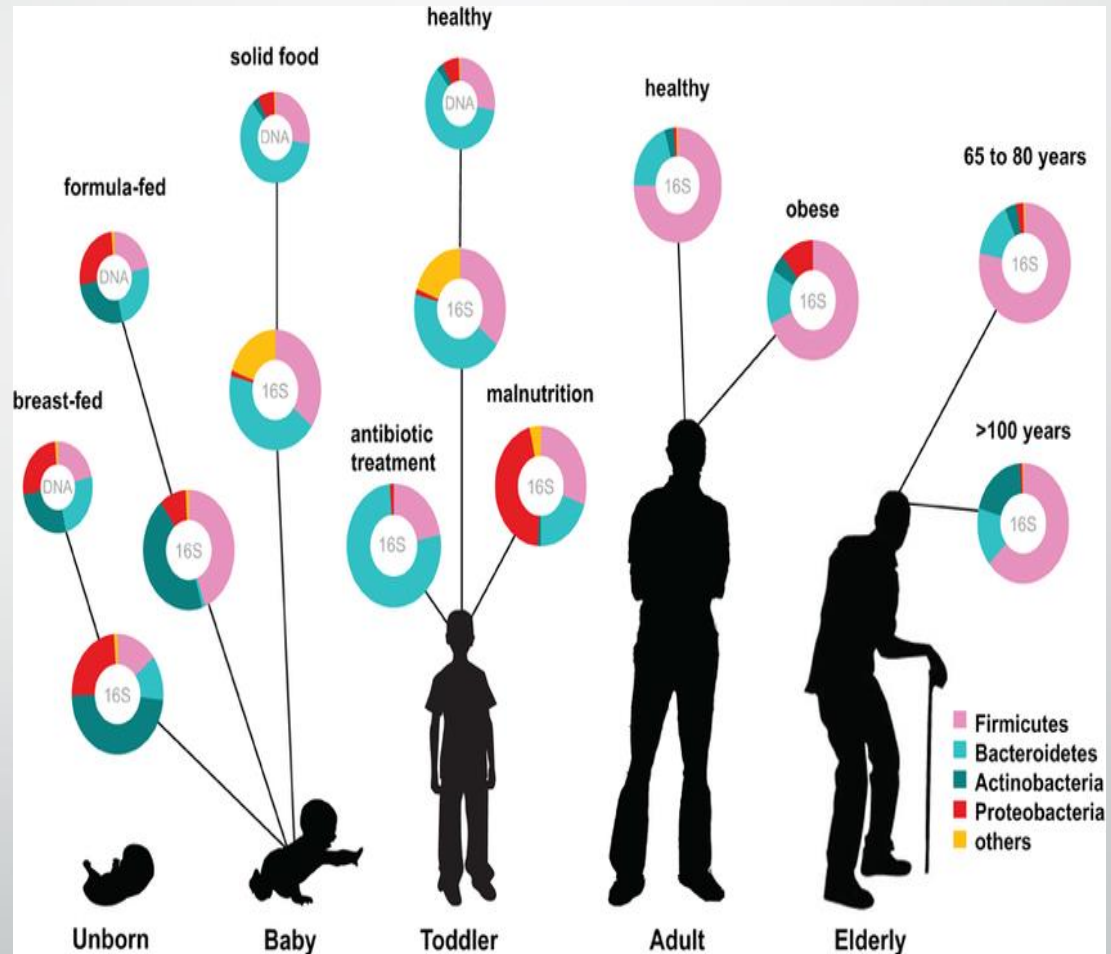
Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life
 Tanaka et al; *Allergology International*. Vol 66, Oct 2017, 515-22

Μικροβίωμα ενήλικα

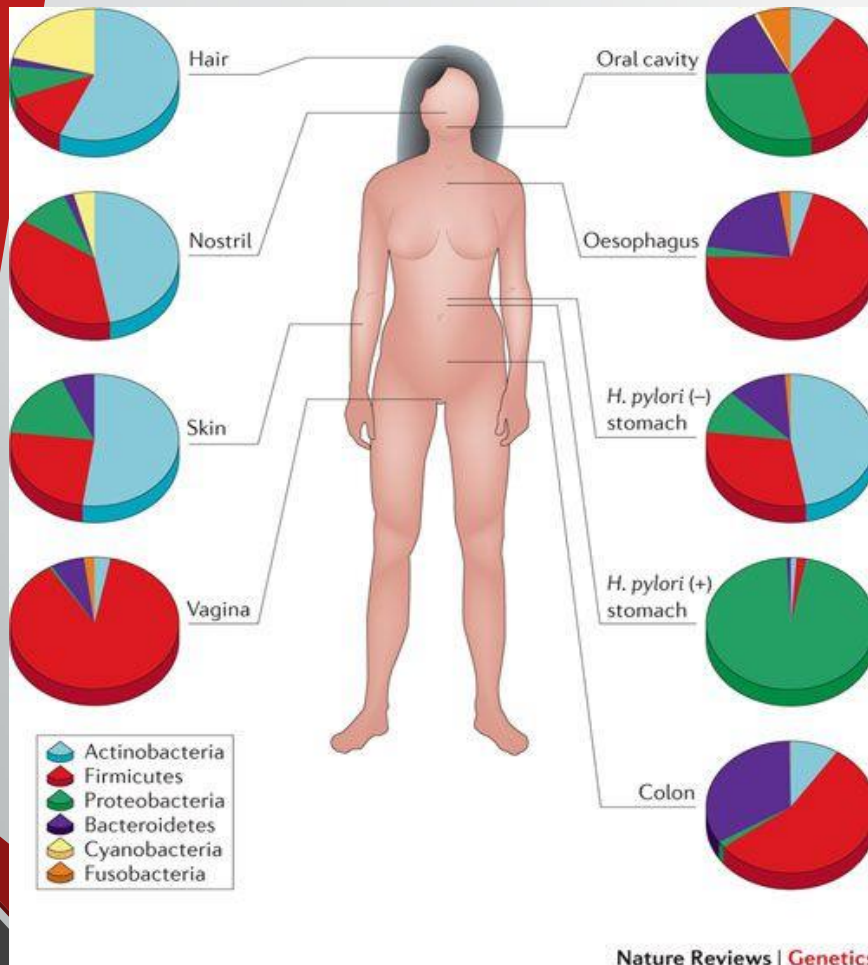
- Αύξηση ποικιλομορφίας καθώς γερνάμε

- >92% των μικροοργανισμών είναι νέα είδη

- Συνεχής συλλογή κοπράνων έδειξε αξιοσημείωτη σταθερότητα με μεγαλύτερη αρμονία στους διδύμους και με μικρότερη αρμονία στους συμβιούντες



Μικροβίωμα και το περιβάλλον του ανθρώπινου σώματος



- Οι μικροβιακές κοινότητες ποικίλουν στα διαφορετικά σημεία του ίδιου σώματος (**διαφορετικά οικοσυστήματα**)
- Βακτήρια από μια συγκεκριμένη περιοχή του σώματος διαφορετικών ατόμων έχουν περισσότερα κοινά χαρακτηριστικά (**κοινά οικοσυστήματα**)
- Τα μικροβιώματα ενός υγιούς και ενός άρρωστου ατόμου είναι πολύ διαφορετικά (**αναδιατασσόμενα οικοσυστήματα**)

Μόνο 4 από τα 50 γνωστά φύλα μικροβίων που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα επικρατούν στους βλεννογόνους και στο δέρμα των ανθρώπων:

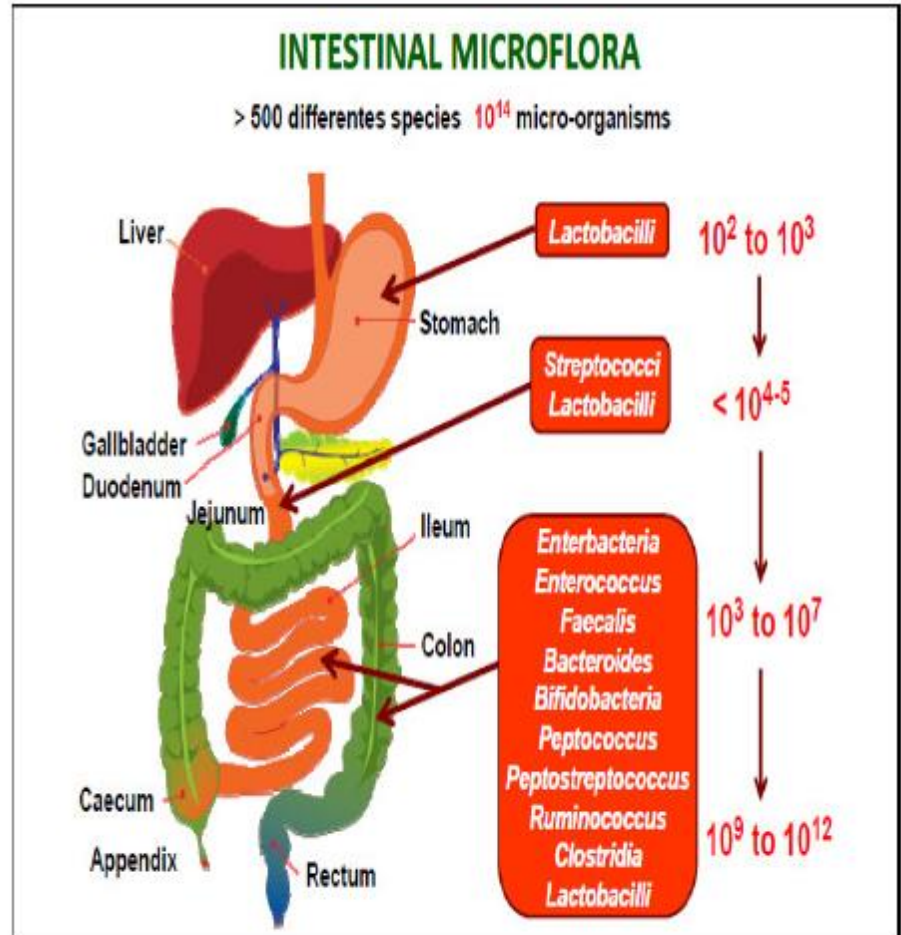
- *Firmicutes*
- *Bacteroidetes*
- *Actinobacteria*
- *Proteobacteria*

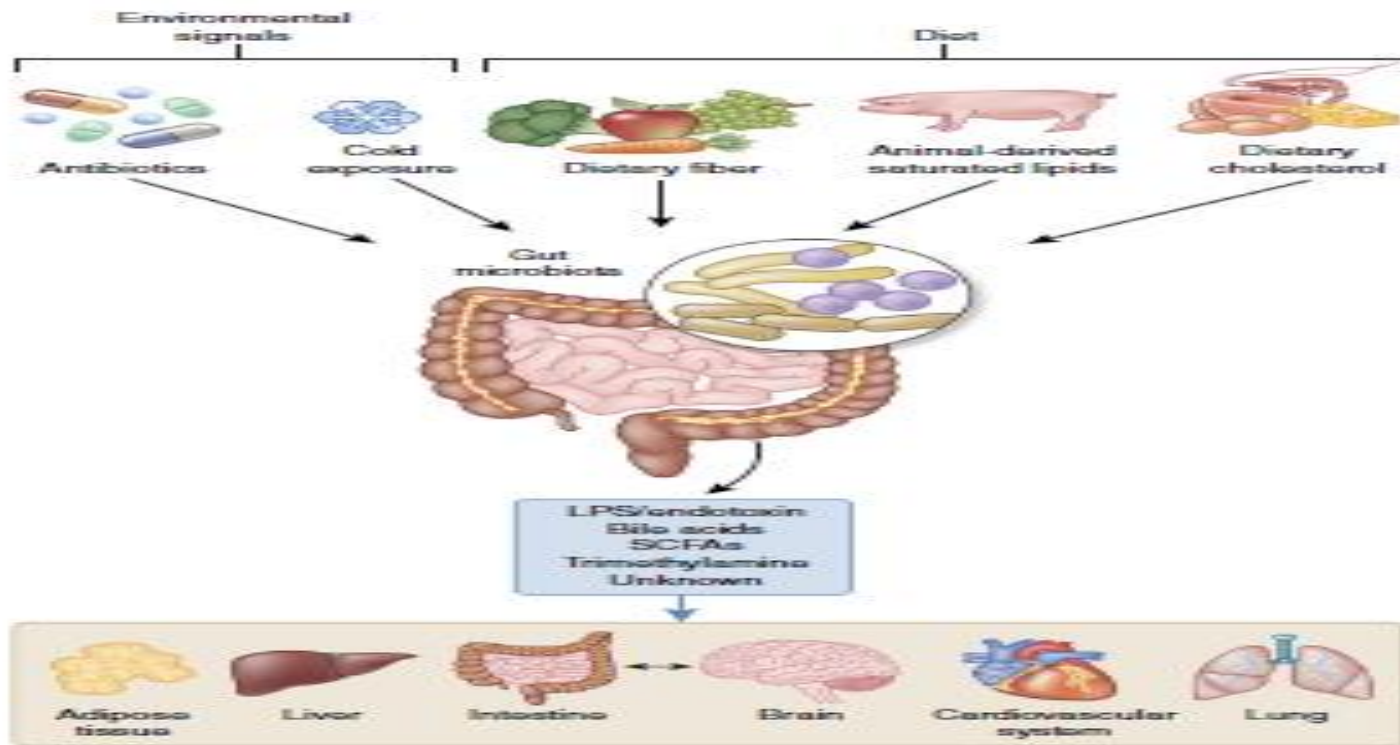
Αυτό σημαίνει ότι η φυσική επιλογή έχει περιορίσει τη βιοποικιλότητα κατά τη διάρκεια των δεκάδων χιλιάδων χρόνων συν-εξέλιξης μικροοργανισμών και ανθρώπου



Μικροβίωμα Εντέρου

- 10^{13} – 10^{14} μικροοργανισμοί κατοικούν στο έντερό μας
Sender et al. 2016
- Τα γονίδια του μικροβιώματός μας είναι >100 φορές του περισσότερα του δικού μας γονιδιώματος
- Το συνολικό βάρος του εντερικού μικροβιώματος είναι 1–2 kg, όμοιο με το βάρος του εγκεφάλου μας
Stilling et al. 2014





- Το μικροβίωμα του εντέρου μετατρέπει τα περιβαλλοντικά σήματα και τα μόρια των τροφών σε σηματοδοτικούς μεταβολίτες για να επικοινωνήσει με τον ξενιστή.
- Το μικροβίωμα του εντέρου μετατρέπει αυτά τα εισερχόμενα σήματα σε μεταβολίτες οι οποίοι αποτελούν το σήμα που στέλνεται σε διαφορετικά όργανα και ιστούς του ξενιστή.

Brain
• Autism spectrum disorder
• Stress
• Stroke

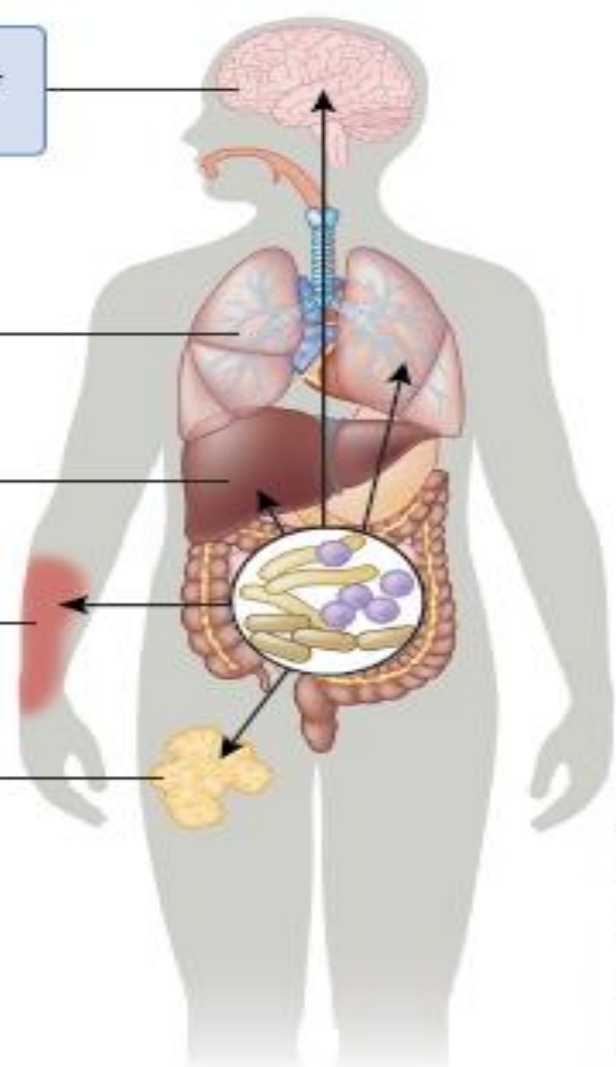
Lung
• Allergic asthma

Liver
• NAFLD/NASH

Skin
• Atopic dermatitis

Adipose tissue
• Inflammation
• Obesity

Whole body
• Type 2 diabetes
• Systemic lupus erythematosus
• Undernourishment
• Atherosclerosis



Debbie Malzer/Nature Publishing Group

- Το μικροβίωμα του εντέρου ενοχοποιείται για διάφορα νοσήματα του ανθρώπου.
- Μεταβολές στη σύνθεση, στην ποικιλομορφία και στους παραγόμενους μεταβολίτες συνδέονται με νοσήματα επηρεάζοντας διαφορετικά όργανα στο ανθρώπινο σώμα.
- Η ένδειξη για τον αιτιολογικό ρόλο των βακτηρίων του εντέρου είναι ισχυρότερη στα μεταβολικά νοσήματα

Κατάθλιψη: >1/3 ασθενών με κατάθλιψη υποφέρουν από μεταβολές της διαπερατότητας του εντερικού επιθηλίου με αποτέλεσμα μικροοργανισμοί από το έντερο να εισέρχονται στην κυκλοφορία

Αυτισμός: Συνυπάρχει με γαστρεντερικές διαταραχές όπως ΣΕΕ, leaky gut

Άγχος: Τα προβιοτικά έχουν αντικαταθλιπτική δράση και μειώνουν την ανησυχία. Η κατανάλωση τους δρα ευεργετικά στο τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος αντιδρά και ανταποκρίνεται στο περιβάλλον

N. Parkinson:

Διάφορη σύνθεση εντερικής χλωρίδας σε σχέση με υγιείς

ΣΕΕ: Ισχυρή σύνδεση μεταξύ συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και υπερανάπτυξης συγκεκριμένων βακτηριακών ειδών στο λεπτό έντερο

ΡΑ: Σύνδεση χαμηλών συγκεντρώσεων ωφέλιμων βακτηρίων και υψηλής συγκέντρωσης *Prevotella copri* με αυτοάνοσους νόσους των αρθρώσεων

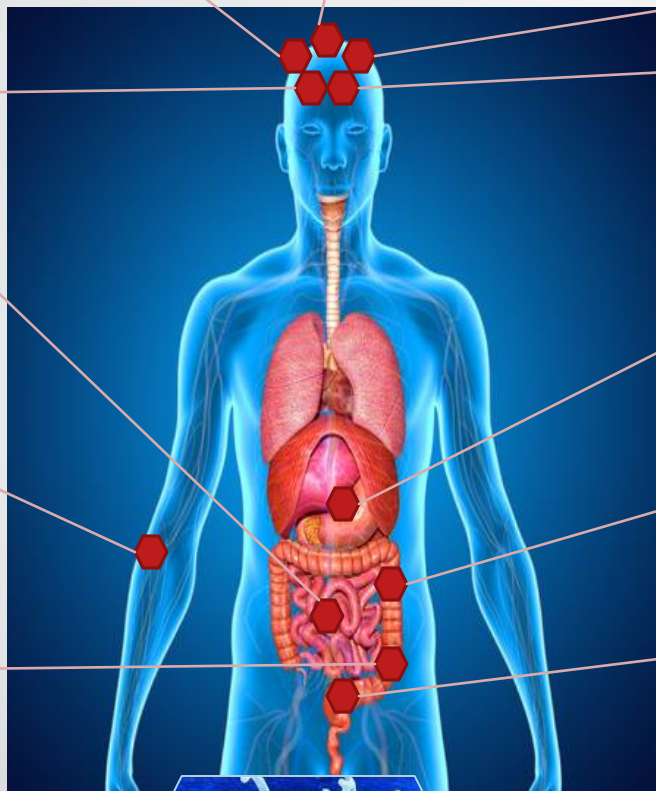
Ελκώδης κολίτιδα: Διαταραχές στην ισορροπία της εντερικής χλωρίδας αποτελούν τον κύριο παράγοντα έναρξης και διατήρησης συμπτωμάτων ελκώδους κολίτιδας

Σχιζοφρένεια: Σύνδεση μεταβολών της σύνθεσης της εντερικής χλωρίδας με αλλαγές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου

Παχυσαρκία και ΣΔ: πολλές μελέτες έχουν συνδέσει την αστάθεια του εντερικού μικροβιώματος με την παχυσαρκία και κατ'επέκταση με τις νόσους που συνδέονται με την παχυσαρκία

N. Crohn: Υψηλές συγκεντρώσεις συγκεκριμένων βακτηριακών ειδών ανευρίσκονται κατά την ανάπτυξη της νόσου και πιθανόν πυροδοτούν άτυπες ανοσολογικές αντιδράσεις

Ορθοκολικός καρκίνος: Συγκεκριμένα είδη μικροοργανισμών και διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού Ca



Υπάρχουν πάνω από 5.000 βακτηριακά είδη που διαβιούν έντερο. Εδώ παρουσιάζονται μερικοί καλοί και κακοί παίχτες

HELICOBACTER PYLORI: Τα πιο κοινά επιβλαβή βακτηριακά είδη που προκαλούν πεπτικά έλκη, MALT λεμφώματα

BIFIDOBACTERIA: Αποτελεσματικό στη θεραπεία πολλών εντερικών διαταραχών

LACTOBACILLI: Μπορούν να αποκρούσουν το στρες και το άγχος

METHANOBREVIBACTER SMITHII: Υπεύθυνο για την παραγωγή της πλειοψηφίας του μεθανίου

BIFIDOBACTERIUM LONGUM: Συσχέτιση με ελάττωση άγχους και στρες

LACTOBACILLUS HELVETICUS: Συσχέτιση με ελάττωση άγχους και στρες

Μικροβίωμα Εντέρου και Επιγενετική

Μεταβολικά Παράγωγα

histone acetylases, deacetylases, DNA methylases, και demethylases, miRNAs

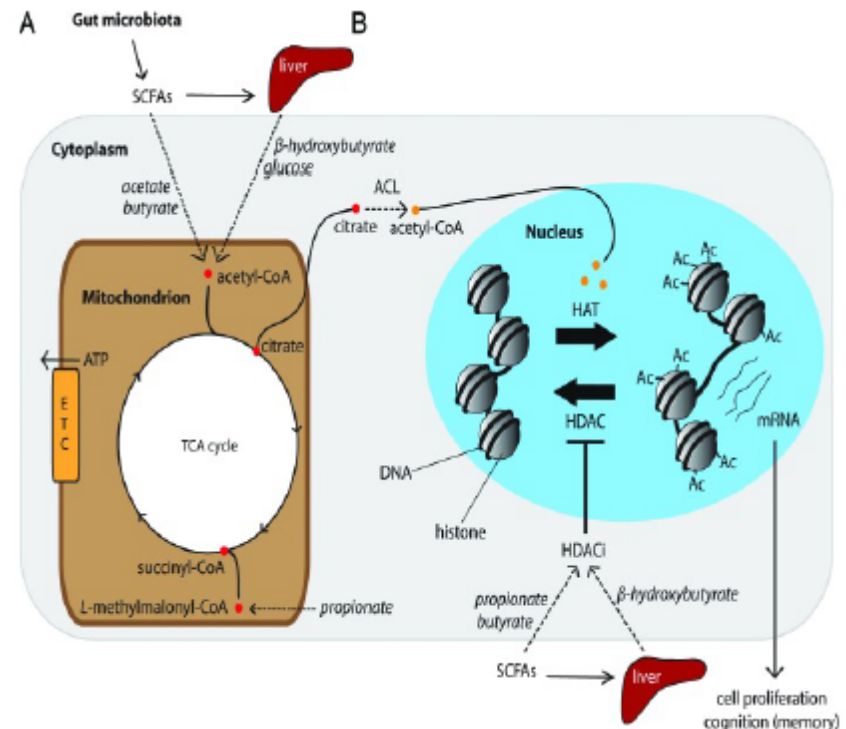
Βουτυρικό οξύ:

ακετυλίωση/ αποακετυλίωση
Ιστονών (HDACs)

Επιγενετικοί μηχανισμοί Μικροβίων:

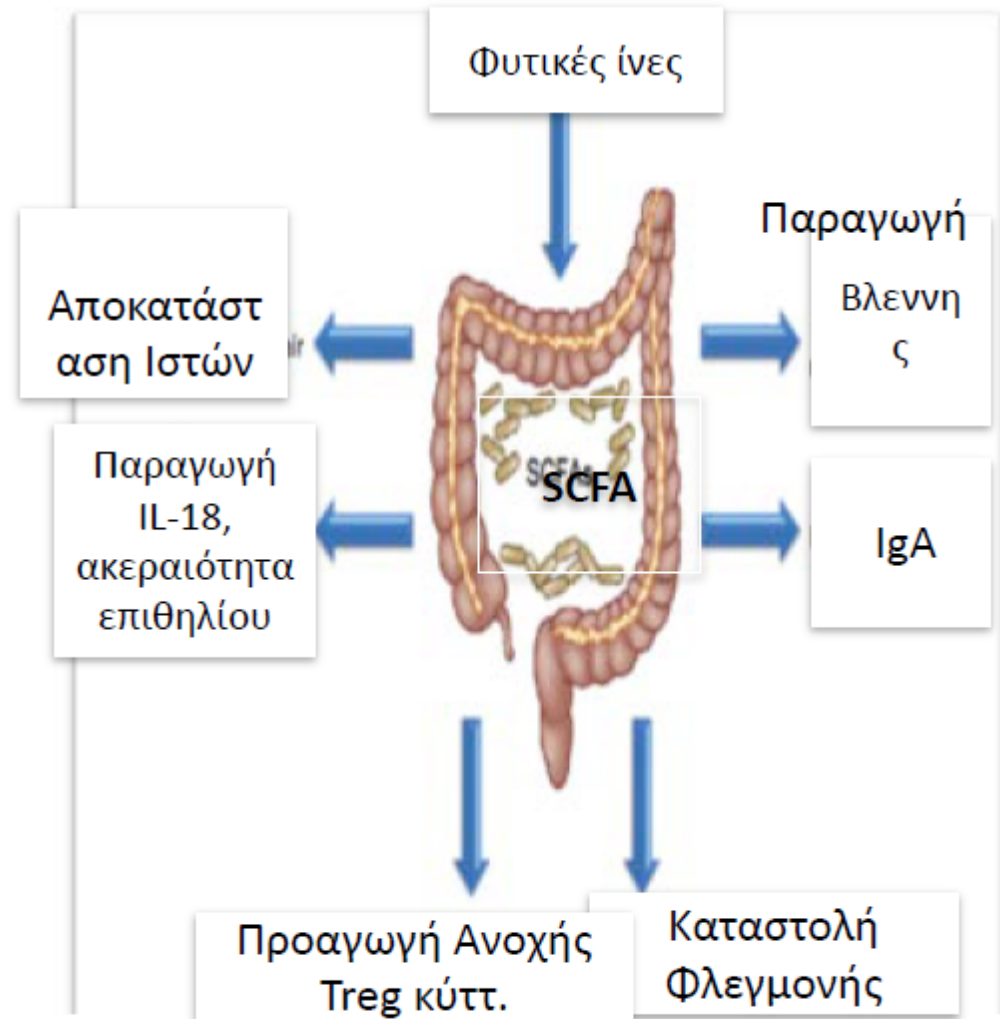
- Προσαρμογή/Επιβίωση Μικροβίων
- Ενδοεπικοινωνία
- Επικοινωνία με τον ξενιστή
- Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης του ξενιστή

Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals.



Μικροβίωμα Μεταβολικά Παράγωγα

- **Βραχείας αλυσού λιπαρά οξέα (SCFAs),**
(προπιονικό, βουτυρικό και ακετικό)
- **κεντρική δράση μέσω υποδοχέων G-protein**
- Ισοζύγιο ενέργειας και μεταβολισμού, εναπόθεση λίπους, ηπατική και σκελετική μυική λειτουργία.
- **Νευροτοξικότητα.**



Πώς η εντερική μικροχλωρίδα επικοινωνεί με τον εγκέφαλο;

Η μικροχλωρίδα επικοινωνεί με το ΚΝΣ και ρυθμίζει την εγκεφαλική νευροχημεία και συμπεριφορά με διάφορους μηχανισμούς που έρχονται σιγά-σιγά στην επιφάνεια.

Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν :

- Πνευμονογαστρικό νεύρο
- Άξονας εντέρου-εγκεφάλου
- Ανοσοποιητικό σύστημα

Collins, M., S., Bercik, P. : “The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease” *Gastroenterology* (2009), 136(6) : 2003-2014

Sherwin, E., et al. : “May the force be with you: The Light and Dark sides of the Microbiota – Gut – Brain Axis in Neuropsychiatry” *CNS Drugs* (2016), 30:1019-1041

Επικοινωνία μικροχλωρίδας – εγκεφάλου

- Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου είναι μία οδός διπλής κατεύθυνσης μεταξύ του εγκεφάλου και του γαστρεντερικού.
- Μέσω αυτού του αμφίδρομου επικοινωνιακού δικτύου με τον εγκέφαλο, η μικροχλωρίδα βοηθά στη διατήρηση της ομοιόστασης του ΚΝΣ και επηρεάζει τη διάθεση και τη συμπεριφορά μας.
- Μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, ανοσοποιητικών μεσολαβητών και μικροβιακών μεταβολητών, επηρεάζει κεντρικές διεργασίες όπως η νευροδιαβίβαση και η συμπεριφορά.

Sherwin, E., et al, : "May the force be with you: The Light and Dark sides of the Microbiota – Gut – Brain Axis in Neuropsychiatry" *CNS Drugs* (2016), 30:1019-1041

Smith, J., C., et al, : "Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice" *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology* (2014), 307(8) :793-802

Επικοινωνία Μικροβιώματος Εντέρου & Εγκεφάλου

Εντερικός
Αυλός

Εντερικός
Φραγμός

ΚΝΣ

Πνευμονογαστρικό νεύρο

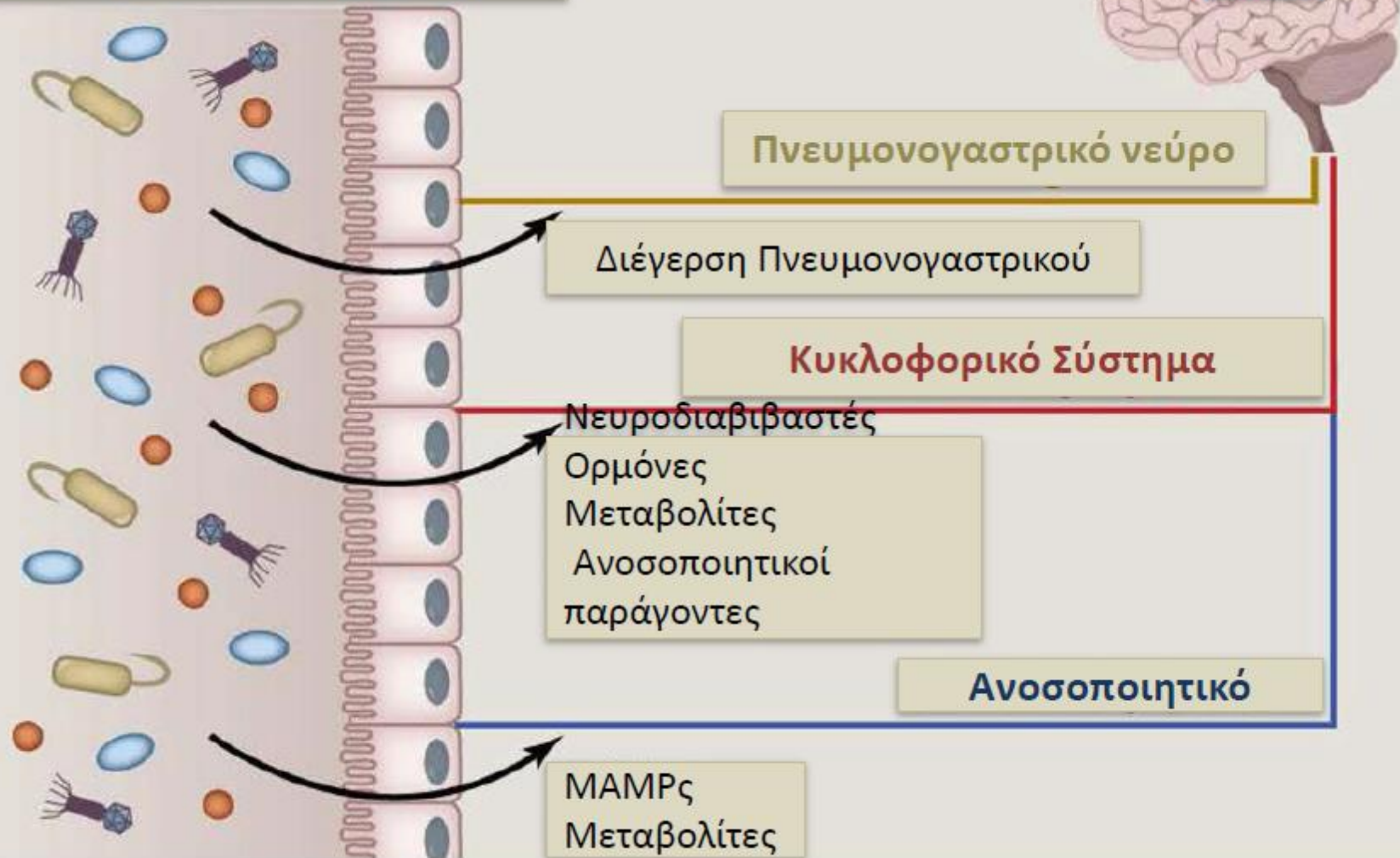
Διέγερση Πνευμονογαστρικού

Κυκλοφορικό Σύστημα

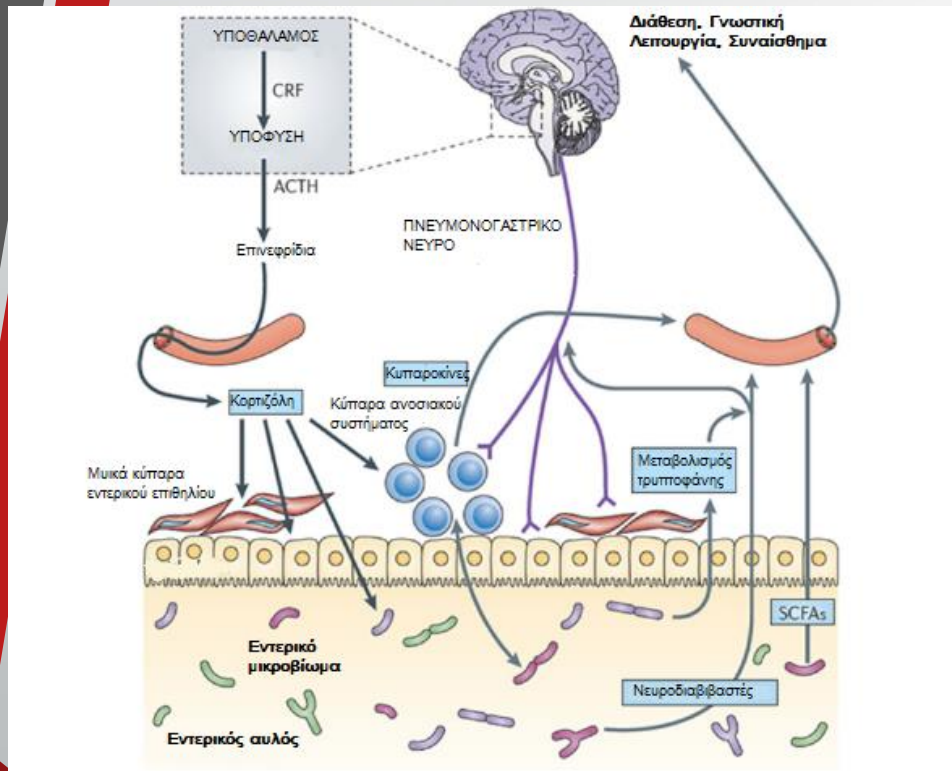
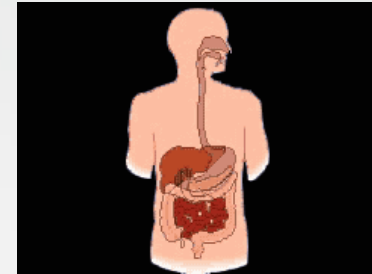
Νευροδιαβιβαστές
Ορμόνες
Μεταβολίτες
Ανοσοποιητικοί
παράγοντες

Ανοσοποιητικό

MAMPs
Μεταβολίτες



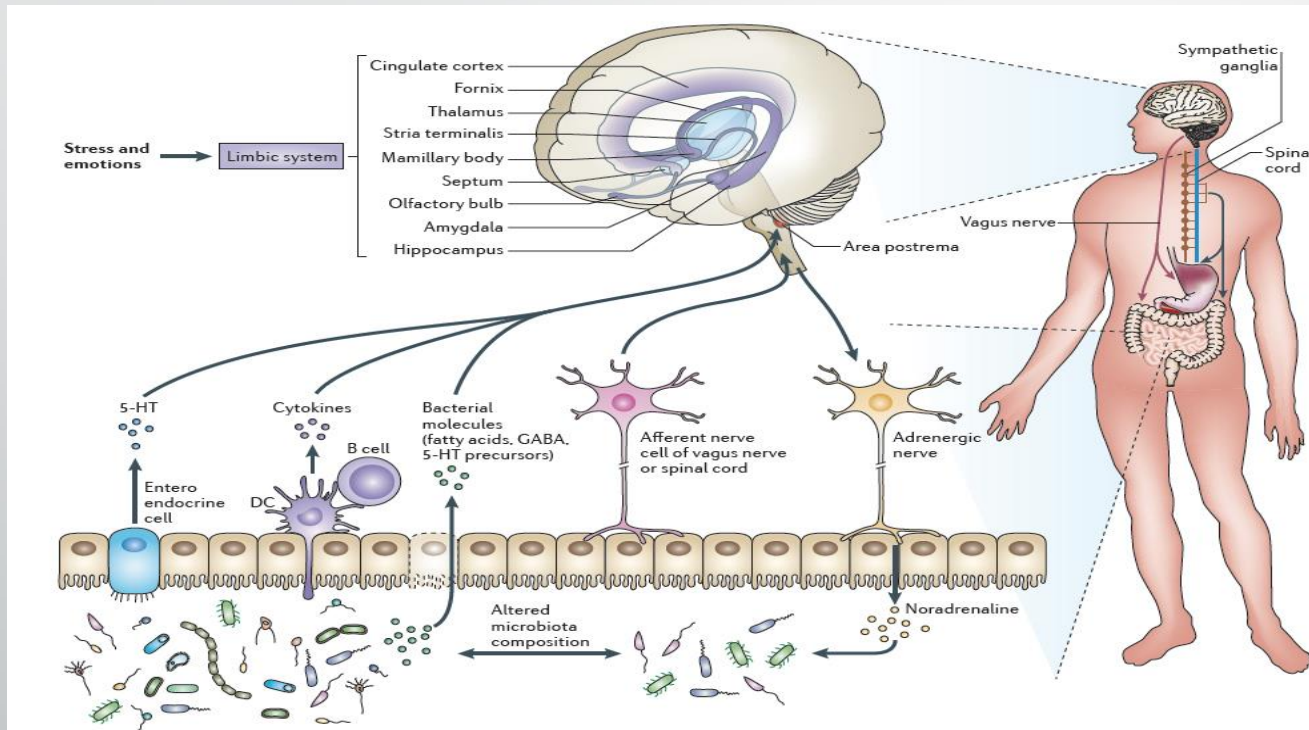
Άξονας εγκεφάλου- εντέρου



- ✓ Το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζεται από τις εμπειρίες και τα συναισθήματα μας
- ✓ Αντίστροφα οι μικροοργανισμοί της εντερικής χλωρίδας παράγουν ουσίες (νευροδιαβιβαστές) που επηρεάζουν τα συναισθήματα, τη μνήμη και τη συμπεριφορά μας
- ✓ Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει ακόμη και την έκφραση γονιδίων του ΓΕΣ

Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:306–314

Μικροβίωμα



Βακτηρίδια

- Διεγείρουν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος
- Διεγείρουν κύτταρα του εντέρου-ορμόνες
- Παράγουν ουσίες

Εγκέφαλος

- Επηρεάζει τους πληθυσμούς βακτηριδίων
- Επηρεάζει την έκφραση βακτηριακών γονιδίων
- Επηρεάζει την επικοινωνία μεταξύ βακτηριδίων

Τρόποι επιρροής της μικροχλωρίδας στη συμπεριφορά

- ▶ Τοπο-εξαρτώμενες μεταβολές της GABA
- ▶ Μέσω των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου
- ▶ Αύξηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων
- ▶ Μείωση των επιπέδων κορτικοστερόνης
- ▶ Προβιοτικά – Πρεβιοτικά
- ▶ Μείωση σύνθεσης κυνουρενίνης
- ▶ Αναστάτωση μικροχλωρίδας -> Αυξημένη εντερική διαπερατότητα -> παραγωγή και διασπορά λιποπολυσακχαριτών

Μικροβίωμα

Παραγωγή Νευροδιαβιαστών

Μικρόβια

Bifidobacterium infantis

Lactobacillus

Bifidobacterium

Escherichia,

Bacillus

Saccharomyces spp.

Candida,

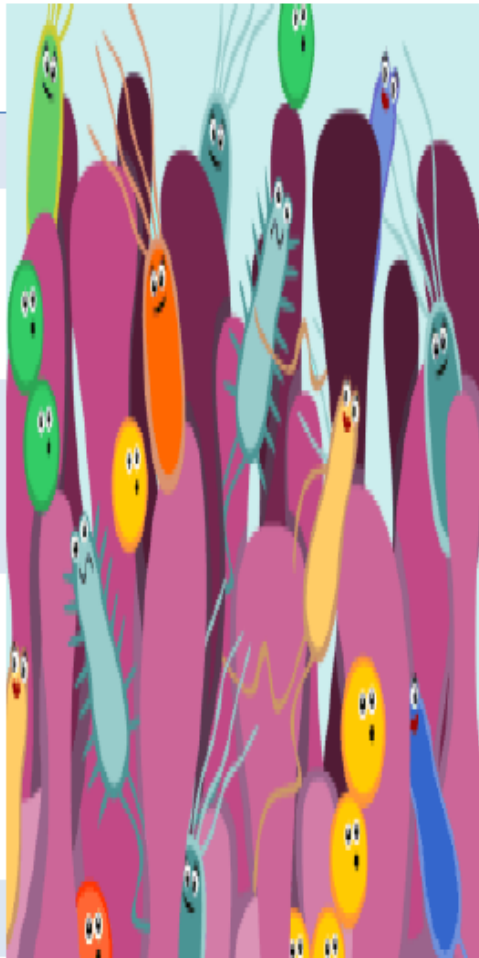
Streptococcus,

Escherichia

Enterococcus spp.

Bacillus

Lactobacillus spp



Νευροδιαβιαστές

Τρυπτοφάνη (5-HT)

γ-αμινοβουτυρικό
(GABA)

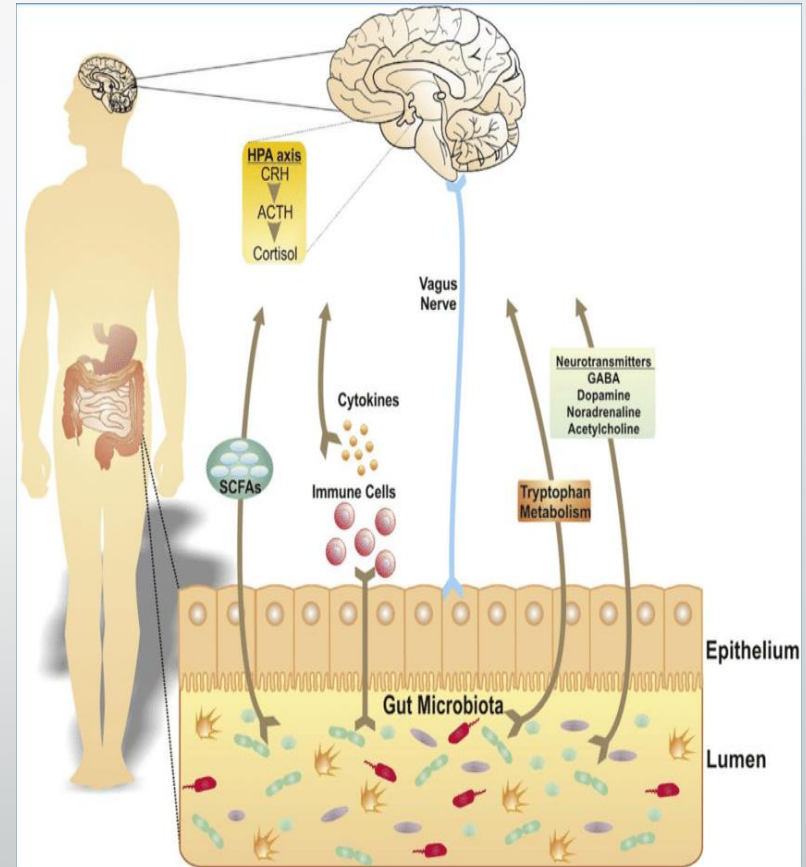
Σεροτονίνη,
Νοραδρεναλίνη

Ντοπαμίνη,
Νοραδρεναλίνη,
Σεροτονίνη

Ακετυλχολίνη

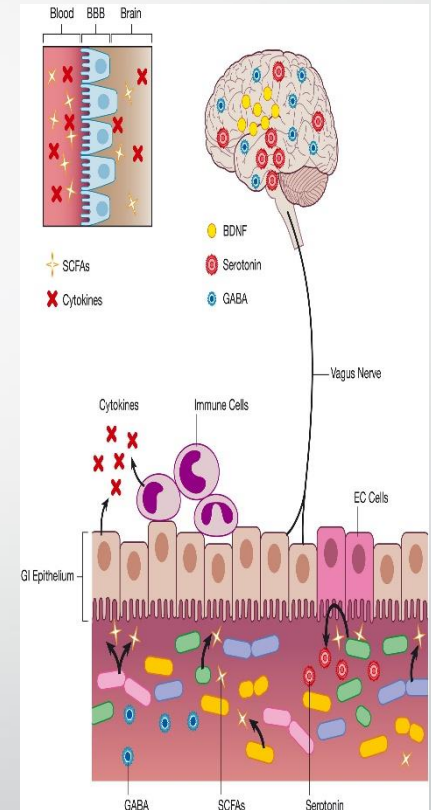
Τοπο-εξαρτώμενες μεταβολές της GABA

- Έχει αποδειχθεί πως κάποια στελέχη της μικροχλωρίδας, με πιο μελετημένο τον *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1), προκαλούν τοπο-εξαρτώμενες μεταβολές της GABA και δρουν ως αγχολυτικά και αντικαταθλιπτικά.
- Επίσης, *Lactobacilli* και *Bifidobacteria* της ανθρώπινης μικροχλωρίδας έχουν την ικανότητα να μετατρέψουν το όξινο γλουταμινικό νάτριο σε GABA.
- Οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς της GABA είναι υψίστης σημασίας για τη διατήρηση φυσιολογικής συμπεριφοράς. Συγκεκριμένα, μείωση της έκφρασης υποδοχέων GABA στους μετωπικούς φλοιούς έχει συσχετιστεί με άγχος και διαταραχές διάθεσης.



Τοπο-εξαρτώμενες μεταβολές της GABA (2)

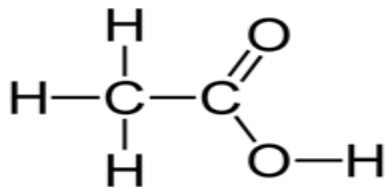
- Συγκεκριμένα, τμηματικά στον εγκέφαλο ο JB-1 βρέθηκε ότι προκαλεί αύξηση της έκφρασης του mRNA της GABAB1b στις περιοχές του φλοιού και ταυτόχρονες μειώσεις στην έκφραση στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και τον υπομέλανα τόπο.
- Επίσης, μείωσε την έκφραση του mRNA της GABAA α 2 στον προμετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή, αλλά αύξησε την ίδια στον ιππόκαμπο.
- Ορισμένα στελέχη της μικροχλωρίδας έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν ευεργετικά τα επίπεδα της GABA, και έτσι να δράσουν αγχολυτικά και αντικαταθλιπτικά, όπως ο JB-1.



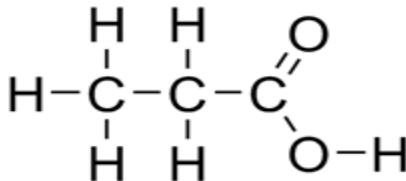
Bravo, J., A., et al, : "Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve" PNAS (2011), 108(38) : 16050-16055

Sherwin, E., et al, : "May the force be with you: The Light and Dark sides of the Microbiota – Gut – Brain Axis in Neuropsychiatry" CNS Drugs (2016), 30:1019-1041

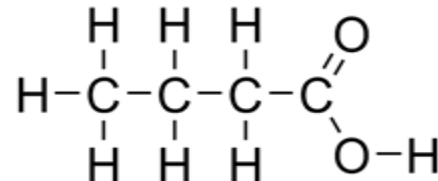
Short-chain fatty acids- SCFAs



Acetic acid (acetate)



Propionic acid (propionate)

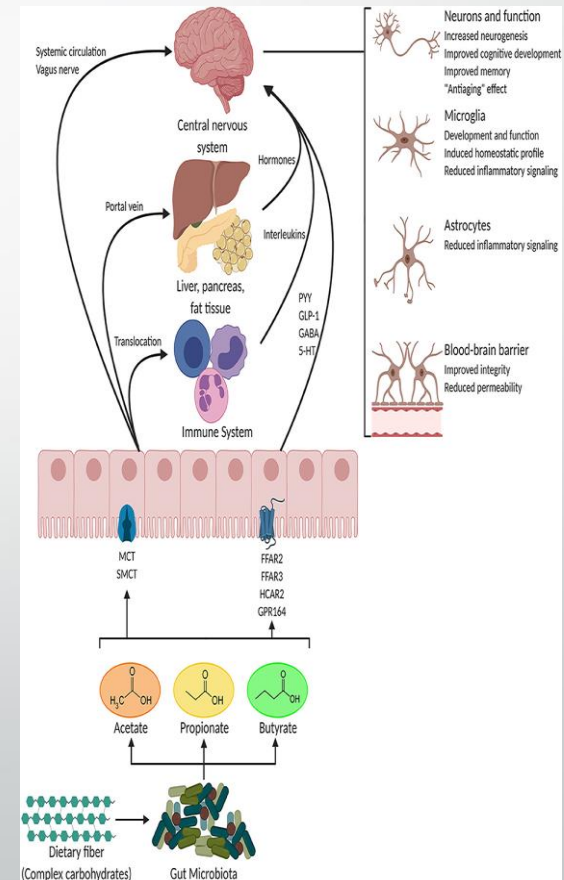


Butyric acid (butyrate)

- Λιπαρά οξέα προκύπτουν από το μεταβολισμό των φυτικών ινών στο παχύ έντερο
 - Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
 - Διατήρηση ομοιόστασης επιθηλιακών κυττάρων
 - Μειώνουν την όρεξη (αύξηση ρυθμού έκκρισης ανορεξιογόνων ορμονών PYY (peptide YY) & GLP-1 (glycagon Peptide like-1))
 - Κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση έκκρισης της παγκρεατικής ινσουλίνης
 - Μείωση του κινδύνου εμφάνισης Ca εντέρου
 - Πηγή ενέργειας και θρεπτικών συστατικών για τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου
- Η σύνθεση τους επηρεάζεται από το είδος των τροφών και τη σύσταση της εντερικής χλωρίδας (Fimicutes προάγουν τη σύνθεση τους, Bacteroidetes μειώνουν την παραγωγή τους)

Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου

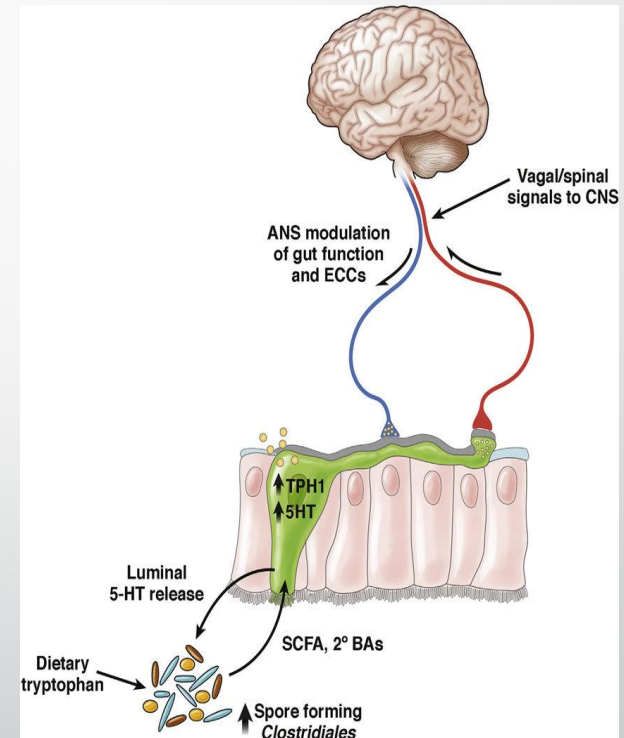
- Το οξικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το βουτυρικό οξύ είναι οι κύριοι SCFA μεταβολίτες που παράγονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου.
- Μπορούν να προκαλέσουν ενδοκυτταρική σηματοδότηση και να δράσουν ως ρυθμιστές της νευροδιαβίβασης, επηρεάζοντας έτσι την εγκεφαλική φυσιολογία και συμπεριφορά.
- Συγκεκριμένα, το βουτυρικό οξύ φαίνεται πως φέρει αντικαταθλιπτικές ιδιότητες, ενώ το προπιονικό σε μεγάλες δόσεις συνδέεται με γνωστικά ελλείμματα και μειωμένη κοινωνικότητα.

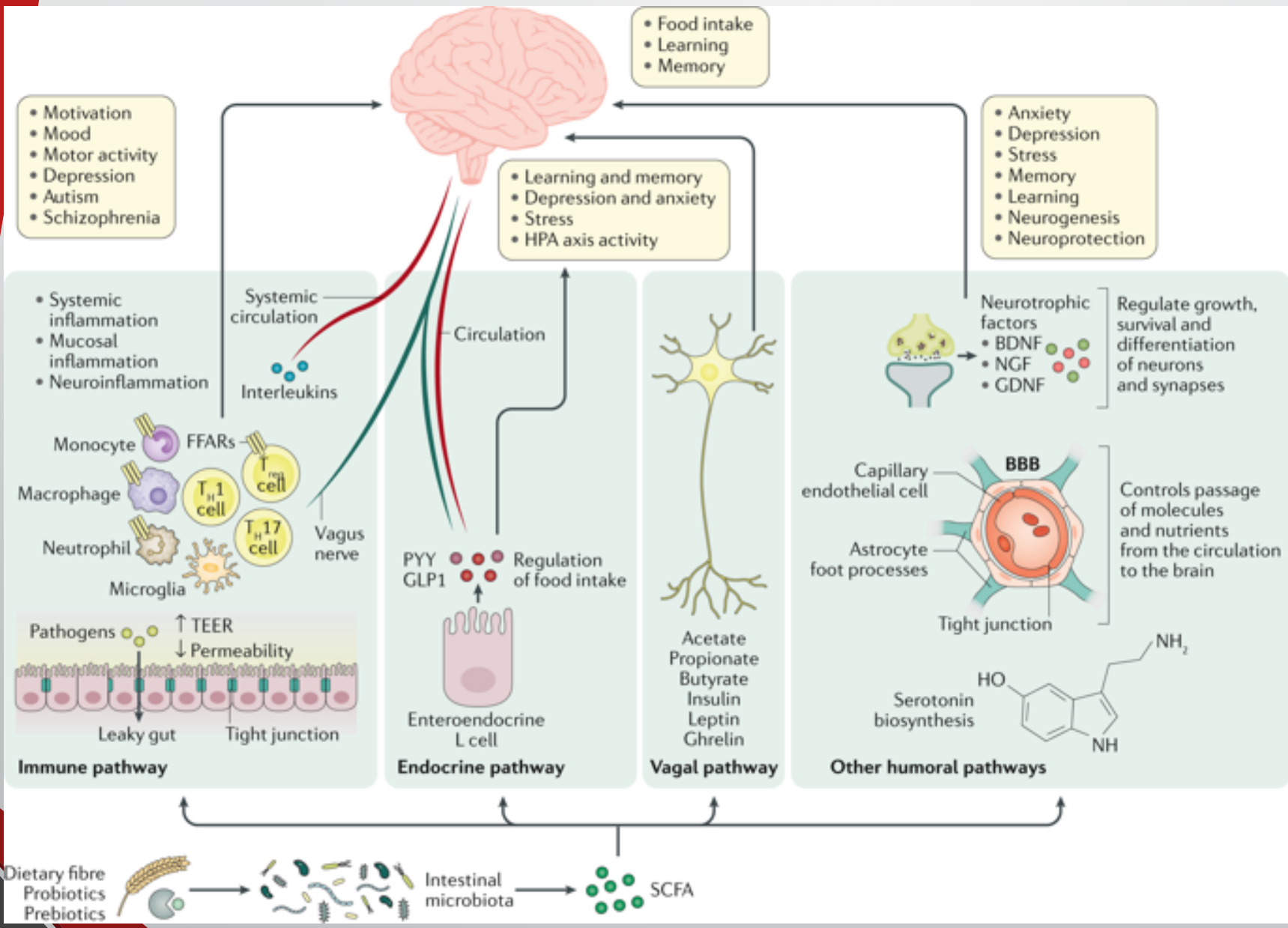


Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (2)

Τα SCFAs δρουν αυξάνοντας :

- ☀ Την έκφραση της τυροσίνης της υδροξυλάσης (που ρυθμίζει την παραγωγή ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης)
- ☀ Την έκφραση της τρυπτοφάνης της υδροξυλάσης που εμπλέκεται στη σύνθεση του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη



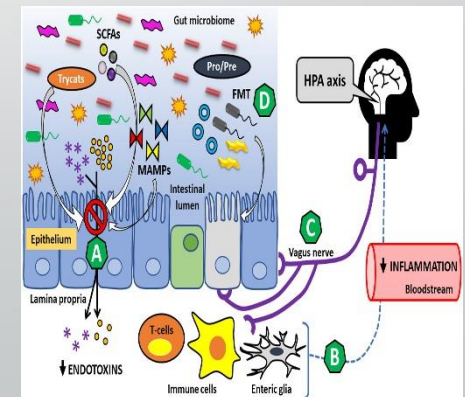
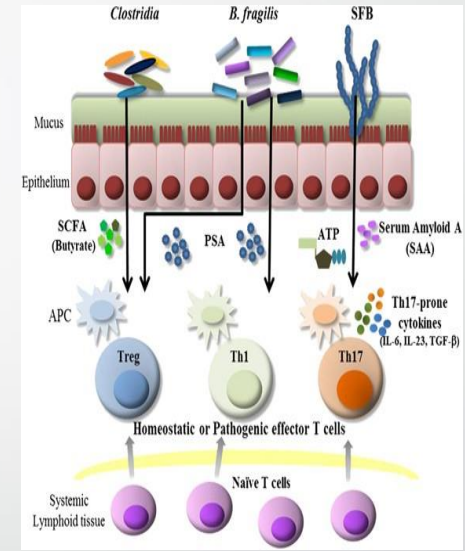


Αύξηση των Tregs

Τα Tregs (ρυθμιστικά Τ-κύτταρα), που παράγουν την αντιφλεγμονώδη ουσία IL-10, αυξάνονται με την από του στόματος λήψη στελεχών της μικροχλωρίδας, όπως του JB-1.

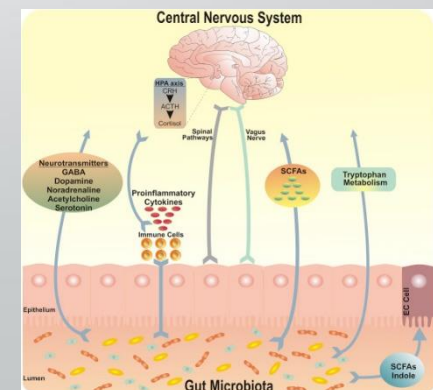
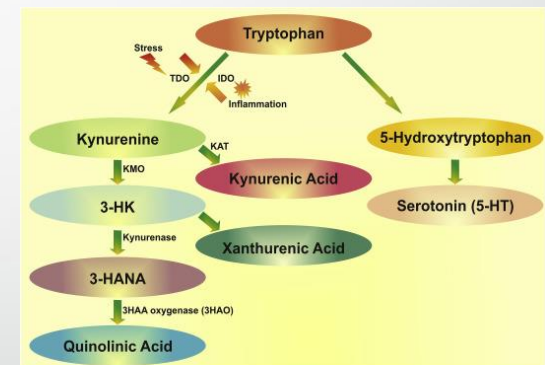
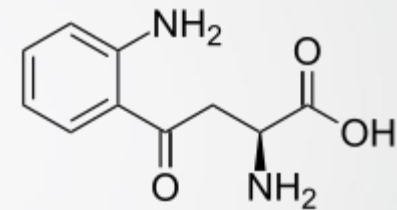
Ένα προ-φλεγμονώδες περιβάλλον και μια μείωση στα Tregs παρατηρούνται συνήθως σε καταστάσεις όπως σοβαρό στρες και PTSD και αποτελούν την κεντρική προϋπόθεση της φλεγμονώδους θεωρίας της κατάθλιψης.

Η επαγόμενη από στρες διακίνηση περιφερειακών μονοκυττάρων στον εγκέφαλο δείχνει να έχει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση αγχώδους συμπεριφοράς.



Μείωση σύνθεσης κυνουρενίνης

- Η κυνουρενίνη είναι ένας μεταβολιτής του αμινοξέως τρυπτοφάνη, που έχει σχετιστεί με ψυχιατρικές διαταραχές (όπως η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή), αυτισμό και νευροεκφυλιστικές νόσους.
- Η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να ρυθμίσει τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης και έτσι να επηρεάσει την παραγωγή των μεταβολιτών της.
- Έρευνες σε τρωκτικά εμφανίζουν μείωση της κυνουρενίνης με την χρόνια αγωγή με *Bifidobacterium infantis* και *Lactobacillus johnsonii*.

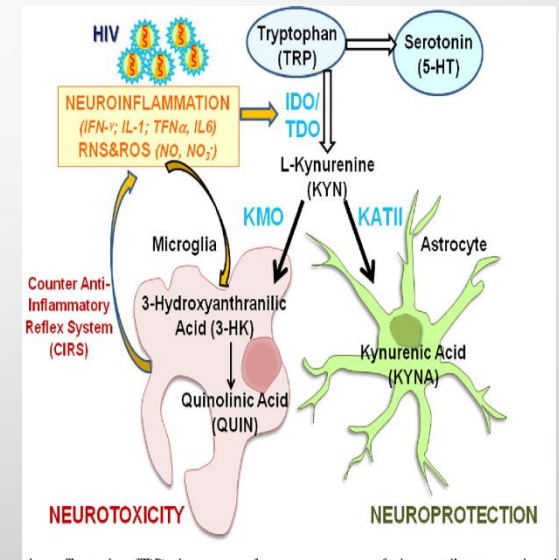
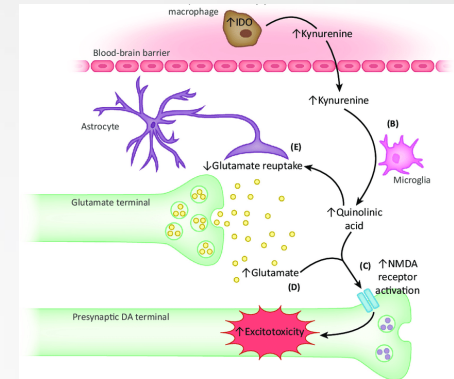


Sherwin, E., et al. : "May the force be with you: The Light and Dark sides of the Microbiota – Gut – Brain Axis in Neuropsychiatry" *CNS Drugs* (2016), 30:1019-1041

Savitz, J., et al. : "Activation of the kynurenine pathway is associated in striatal volume in major depressive disorder" *Psychoneuroendocrinology* (2015), 62 : 54-58

Haruki, H., et al. : "Tetrahydrobiopterin Biosynthesis as a Potential Target of the Kynurenine Pathway Metabolite


- Τα στοιχεία δείχνουν ότι η αυξημένη παραγωγή κυνουρενίνης μπορεί να προκαλέσει καταθλιπτικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη για ηπατίτιδα C.
- Τα γνωστικά ελλείμματα στη σχιζοφρένεια σχετίζονται με ανισορροπίες στα ένζυμα που διασπώνουν την κυνουρενίνη.
- Η παραγωγή κυνουρενίνης αυξάνεται στη νόσο του Αλτσχάιμερ και στην καρδιαγγειακή νόσο
- οι μεταβολίτες της σχετίζονται με γνωστικά ελλείμματα και καταθλιπτικά συμπτώματα.
- Η κυνουρενίνη σχετίζεται επίσης με το νευρικό τικ.



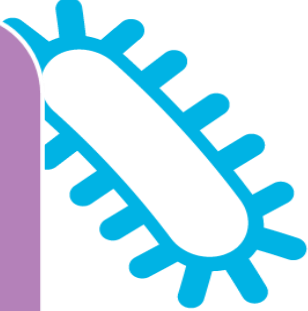
Wonodi I, Stine OC, Sathyaikumar KV, Roberts RC, Mitchell BD, Hong LE, Kajji Y, Thaker GK, Schwarcz R (2011). "Downregulated Kynurenine 3-Monooxygenase Gene Expression and Enzyme Activity in Schizophrenia and Genetic Association with Schizophrenia Endophenotypes". Archives of General Psychiatry. 68 (7): 665–74. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.71. PMC 3855543. PMID 21727251.

Guillemin GJ, Brew BJ, Noonan CE, Takikawa O, Cullen KM (2005). "Indoleamine 2,3 dioxygenase and quinolinic acid Immunoreactivity in Alzheimer's disease hippocampus". Neuropathology and Applied Neurobiology. 31 (4): 395–404. doi:10.1111/j.1365-2990.2005.00655.x. PMID 16008823.


Μείωση επιπέδων κορτικοστερόνης




Η μικροχλωρίδα επιδρά μειώνοντας τα επίπεδα κορτικοστερόνης, ιδιαίτερα με τη χρήση προβιοτικών



Η αυξημένη κορτικοστερόνη δημιουργεί αγχώδεις συμπεριφορές

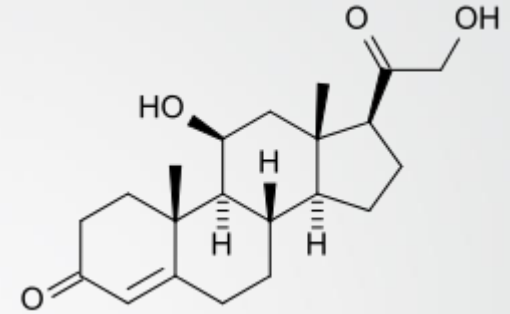


Μια αναστατωμένη μικροχλωρίδα μπορεί να είναι αιτία υπερκορτικοστεροναϊμίας σύμφωνα με έρευνα σε τρωκτικά και να οδηγήσει σε αγχώδεις συμπεριφορές

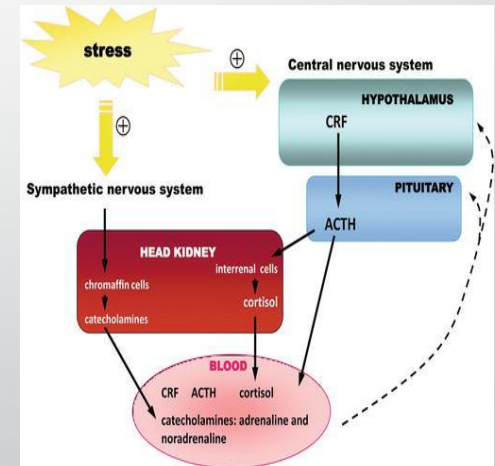


Η χορήγηση προβιοτικών μπορεί να μειώσει την επαγόμενη από στρες αύξηση της κορτικοστερόνης στον ορό

Κορτικοστεροειδή

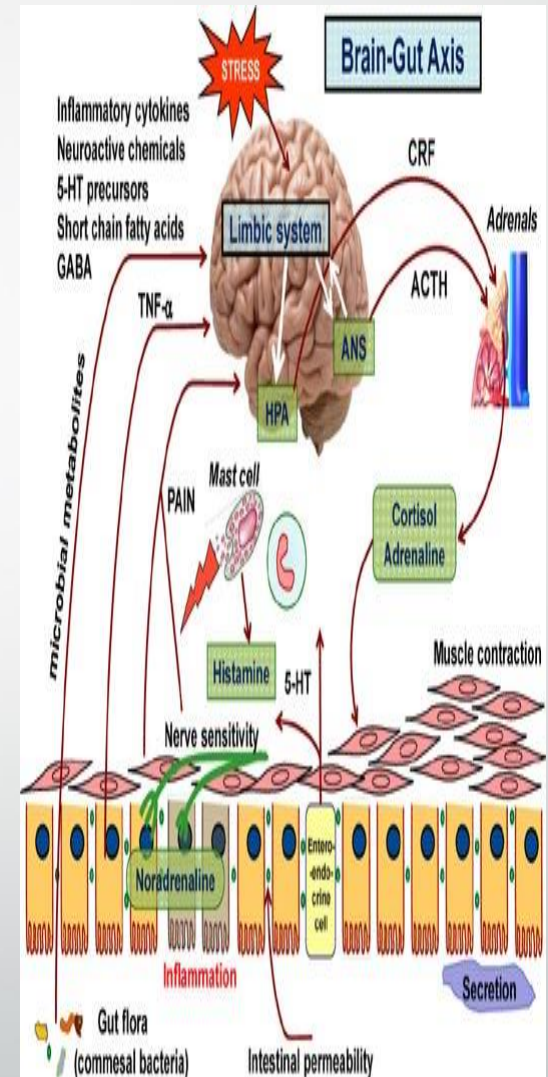


- Τα κορτικοστεροειδή ή κορτικοειδή είναι μία τάξη χημικών ενώσεων που περιλαμβάνει τις στεροειδείς ορμόνες που παράγονται με φυσικό τρόπο στον φλοιό των επινεφριδίων του ανθρώπου και γενικά των σπονδυλωτών, καθώς και ανάλογες αυτών των ορμονών που παρασκευάζονται συνθετικά σε εργαστήρια.
- Τα κορτικοστεροειδή εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών διεργασιών, όπως την απόκριση στο στρες, στο ανοσοποιητικό σύστημα και στη ρύθμιση των φλεγμονών, τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, τη ρύθμιση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στο αίμα και τη συμπεριφορά.



Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- Τα **γλυκοκορτικοειδή**, όπως η κορτιζόλη, ελέγχουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, ενώ ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση αποτρέποντας την απελευθέρωση φωσφολιπιδίων, μειώνοντας τη δράση των ηωσινόφιλων κλπ..
- Τα **αλατοκορτικοειδή** (mineralcorticoids), όπως η αλδοστερόνη, ελέγχουν τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών και του νερού, κυρίως προκαλώντας την κατακράτηση νατρίου στα νεφρά.
- Ορισμένες κοινές φυσικές κορτικοειδείς ορμόνες είναι η κορτικοστερόνη, η κορτιζόνη και η αλδοστερόνη.



Λιποπολυσακχαρίτες (LPS)

Η φυσιολογική μικροχλωρίδα μειώνει τη δράση των λιποπολυσακχαριτών (LPS), οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν αγχώδη και καταθλιπτική συμπεριφορά.

Ελάττωση της LPS-επαγώμενης συμπεριφοράς έχει σχετιστεί με την ομαλοποίηση των υπερπαραγόμενων προφλεγμονωδών ουσιών IL-1, IL-6 και TNF, κάτι που μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες διατροφικές παρεμβάσεις, όπως η χρήση πρεβιοτικών.

Λιποπολυσακχαρίτες (LPS)

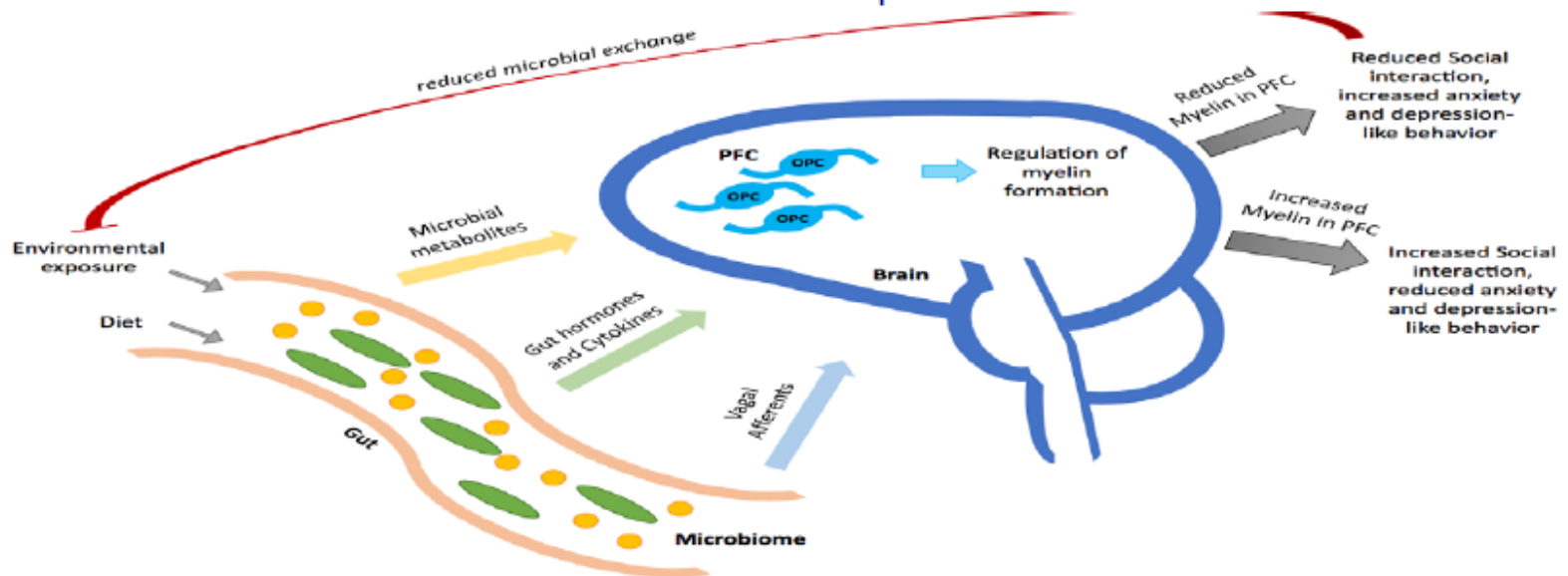
Επίσης, διαταραχή της μικροχλωρίδας προκαλεί εντερική διαπερατότητα, κάτι που οδηγεί στη διασπορά των LPS και άρα στην εμφάνιση αγχωδών και καταθλιπτικών συμπεριφορών.

Savignac, M., H., et al. : "Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS) – induced anxiety and cortical 5-HT2A receptor and IL1- β levels in male mice" *Brain Behav Immun* (2016), 52 : 120-131

Bested, C., A., et al. : "Intestinal microbiota, probiotics and mental health : from Metchnikoff to modern advances : Part II-

The Microbiome–Gut–Behavior Axis

Crosstalk Between the Gut Microbiome and Oligodendrocytes Modulates Behavioral Responses



Μικροβιακοί μεταβολίτες φτάνουν στο εγκέφαλο και αναστέλλουν τον σχηματισμό της μυελίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, εμποδίζοντας τη διαφοροποίηση των πρόδρομων ολιγοδενδροκυττάρων Sox10 ή MYRF. Αυξημένη παραγωγή μεταβολιτών, αναστέλλει τον σχηματισμό μυελίνης. Μείωση της μυελίνης σχετίζεται με άγχος, κατάθλιψη, και μείωση κοινωνικότητας.

Μελέτη επίδρασης μικροβιώματος στην ανάπτυξη του ΚΝΣ Ελεύθερα Μικροβίων (EM) Ποντίκια

- Τροποποίηση έκφρασης των γονιδίων μεταβολισμού , πλαστικότητας, συναπτογένεσης, και cAMP
- Μικρότερη έκφραση Νευροτροφικού Παράγοντα (BDNF) στο φλοιό και την αμυγδαλή σε σχέση με τους μάρτυρες .
- Χαμηλότερα επίπεδα *occludin* και *claudin-5* στον μετωπιαίο λοβό, δικτυωτό σχηματισμό και ιππόκαμπο.
- Μειωμένη πυκνότητα νευρώνων και νευρικών κυττάρων ανά γάγγλιο στο μυεντερικό πλέγμα του ειλεού και στον εντερικό βλεννογόνο.

Front Microbiol. 2016 , Gareau, 2014; Sampson & Mazmanian, 2015; Luczynsk et al. 2011. Diaz Heijtzt ;2011



Νευρογένεση ΕΜ ποντικών

- Μέτρια αύξηση του μεγέθους του Ιπποκάμπου ,
- Διαταραχές διάπλασης νευρώνων Πυραμιδικού, Ιπποκάμπου, Οδοντωτού πυρήνα και Αμυγδαλής.
- Ανώριμη Μικρογλοία.
- Αυξημένη διαπερατότητα αιματοεγκεφαλικού φραγμού

Αποκατάσταση του μικροβιώματος των ΕΜ ποντικών μετά τον απογαλακτισμό δεν άλλαξε την νευρική κυτταρική αύξηση.

Σε κρίσιμες αναπτυξιακές περιόδους τα μικρόβια του εντέρου ρυθμίζουν την νευρογένεση μόνιμα.

Gareau, 2014

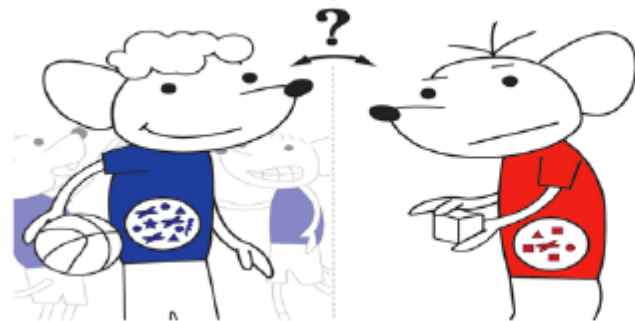
Sampson & Mazmanian, 2015.

Συμπεριφορά ΕΜ ποντικών

- Περισσότερο κοινωνικοί, λιγότερο άγχος, λιγότερες τάσεις φυγής
- Υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στον υποθάλαμο

Αλλαγή μετά αποκατάσταση του μικροβιώματος

- Αυξάνει 2,8 φορές τα επίπεδα σεροτονίνης (μεγάλα αποθέματα στο κόλον).
- Επίδραση στην πρόσληψη τροφής, συμπεριφορά.



Νευροψυχιατρικές διαταραχές

Είναι σημαντικό να τονίσουμε πως υπάρχουν διάφορες νευροψυχιατρικές διαταραχές στην εξέλιξη, ένταση ή εμφάνιση των οποίων η μικροχλωρίδα παίζει κάποιο ρόλο. Κάποιες από αυτές είναι :

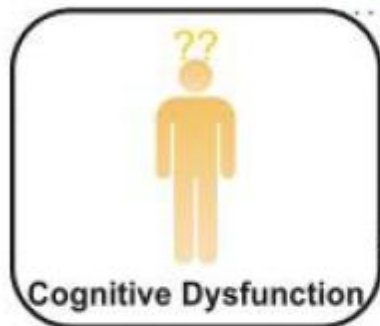
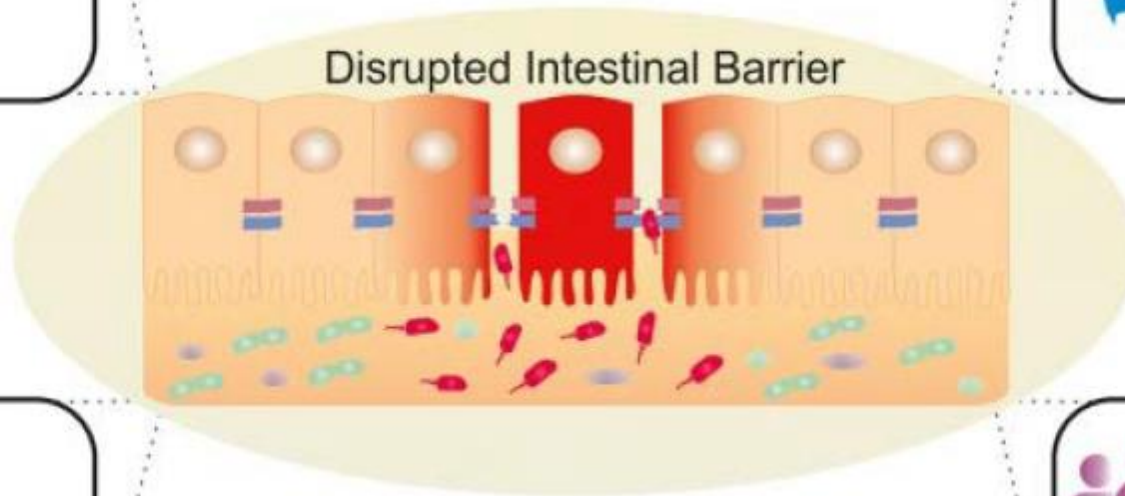
- Αυτισμός
- Κατάθλιψη
- Αγχώδης συμπεριφορά
- Σχιζοφρένεια
- Νόσος Alzheimer

Chang-Qing, L., et al, "Biotic/Abiotic Stress-Driven Alzheimer's Disease" *Front Cell Neurosci* (2016), 10 : 269

Hsiao, Y., E., et al, "Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders" *Cell* (2013), 155(7) : 1451-1463

Sherwin, E., et al, : "May the force be with you: The Light and Dark sides of the Microbiota – Gut – Brain Axis in Neuropsychiatry" *CNS Drugs* (2016), 30:1019-1041

Μικροβίωμα και Ψυχιατρικά Νοσήματα



Μικροβίωμα και Αυτισμός

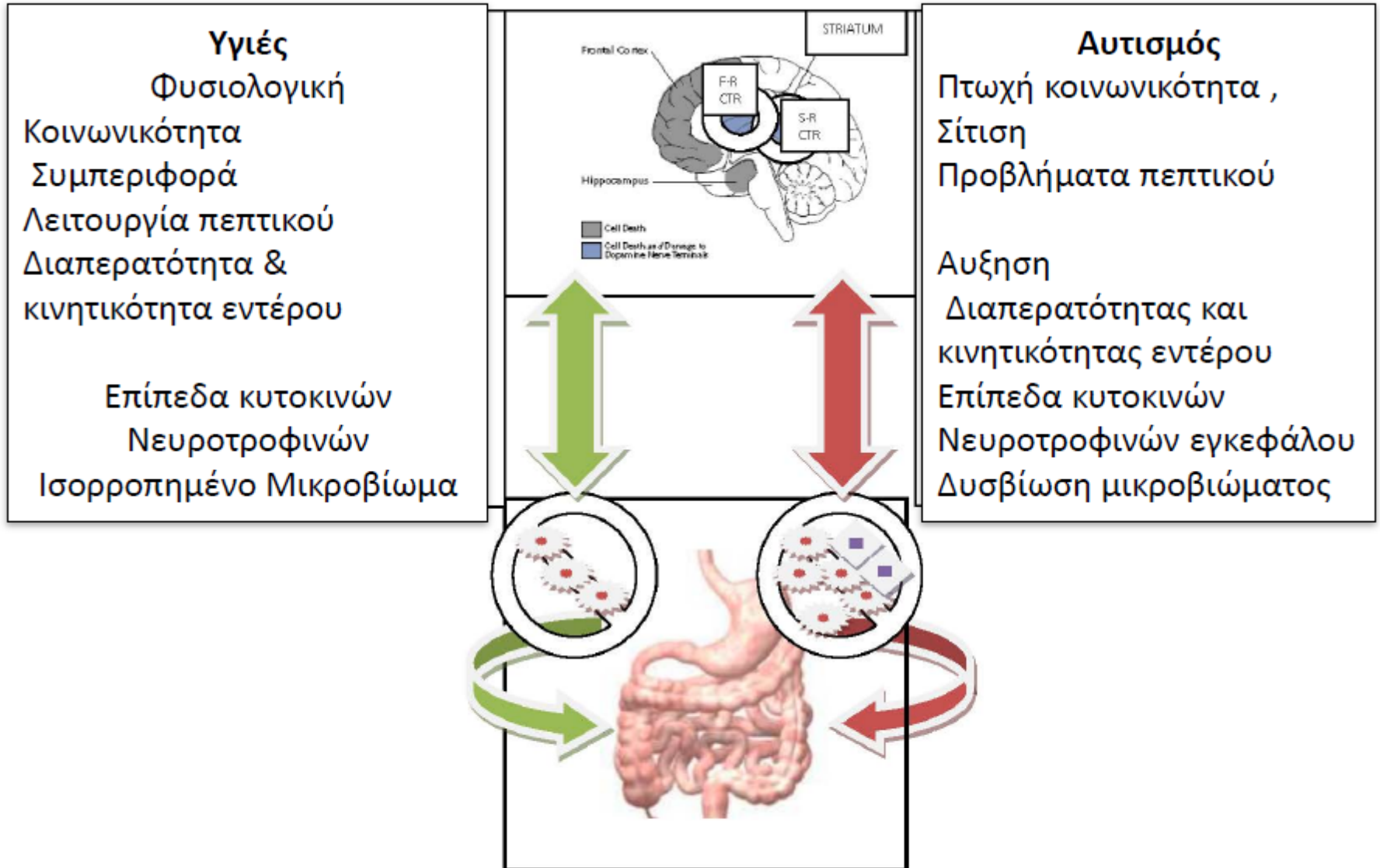


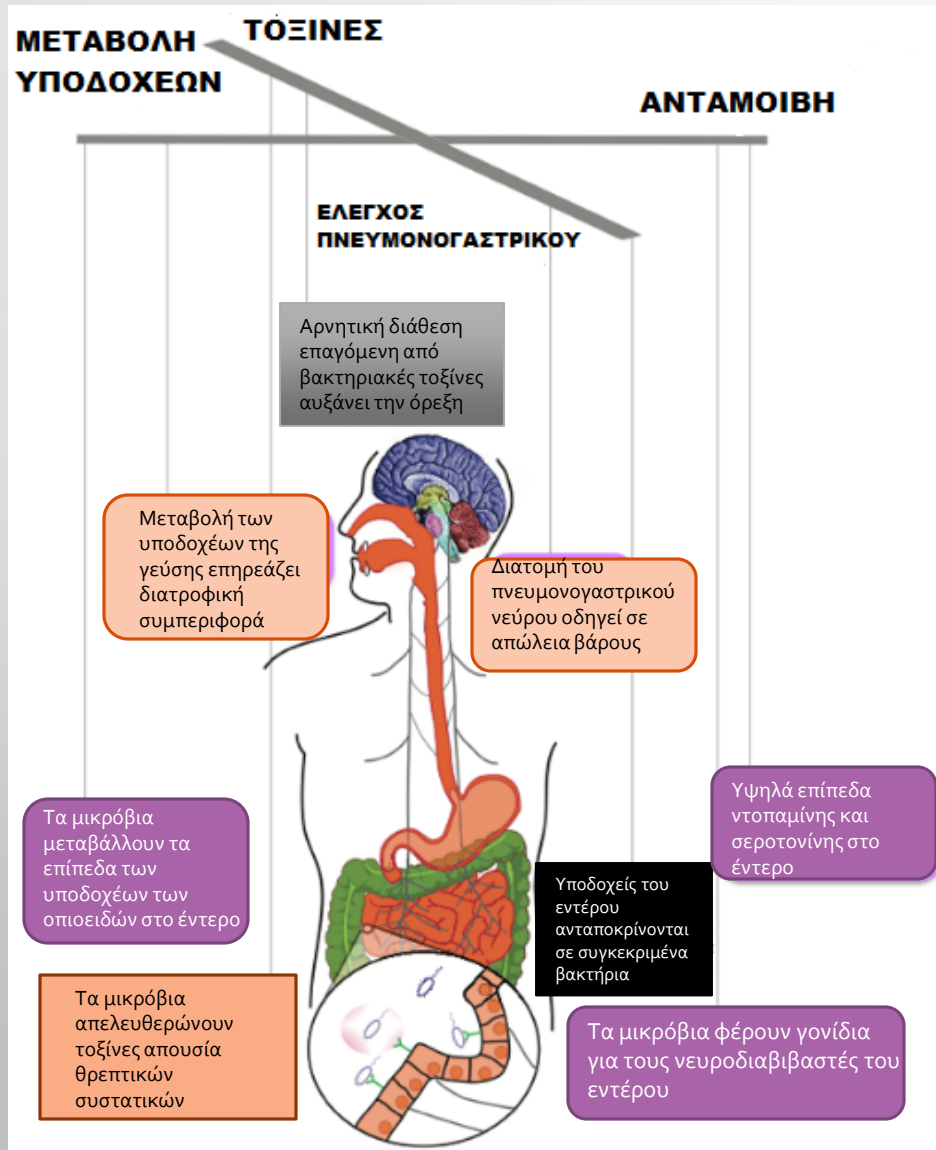
Table 1

Clinical and preclinical evidence for the antidepressant and anxiolytic properties associated with targeting the gut microbiota (modified from reference (Sherwin et al., 2016)).

	Behavioural outcomes	Physiological outcomes	References
Clinical evidence			
B-GOS	Increased cognitive processing of positive versus negative attentional vigilance	Reduced cortisol awakening response	(Schmidt et al., 2015)
<i>Lactobacillus casei</i> strain Shirota	Reduced anxiety scores in patients with chronic fatigue syndrome Improved mood in individuals with a low mood prior to taking the probiotic	Increased numbers of <i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> in faecal samples NA	(Rao et al., 2009) (Benton et al., 2007)
Probiotic formulation: <i>Lactobacillus helveticus</i> and <i>Bifidobacterium longum</i>	Reduced psychological distress as measured by the HADS	Reduced 24-h UFC levels	(Messaoudi et al., 2011a)
Multispecies probiotic formulation: <i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> species	Reduced cognitive processing of sad mood; decreased aggressive feelings and rumination	NA	(Steenbergen et al., 2015)
Preclinical evidence			
Prebiotic- FOS and GOS	Antidepressant and anxiolytic-like effects in adult mice. Reversed the behavioural effects of chronic psychosocial stress in mice.	Increased BDNF, NR1 and NR2A mRNA, and protein expression in the dentate gyrus and frontal cortex Reduced acute and chronic stress-induced corticosterone release. Modified specific gene expression in the hippocampus and hypothalamus. Reduced chronic stress-induced elevations in pro-inflammatory cytokines levels	(Savignac et al., 2013; Burokas et al., 2017)
Prebiotic- 3'Sialyllactose and 6'Sialyllactose	Anxiolytic effect in mice exposed to SDR	Prevented SDR-mediated reduction in the number of immature neurons	(Tarr et al., 2015)
Prebiotic- GOS & polydextrose with lactoferrin (Lf) and milk fat globule membrane <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium breve</i>	Reduced immobility time of maternally separated rats in a forced swim test Improved depressive and anxiety-related behaviours in mice	Improves NREM Sleep, Enhance REM Sleep Rebound and Attenuate the Stress-Induced Decrease in Diurnal Temperature Attenuated exaggerated IL-6 response in maternally separated rats following concanavalin A stimulation No effect upon circulating corticosterone	(Thompson et al., 2016) (Desbonnet et al., 2010) (Savignac et al., 2014)
<i>Bifidobacterium longum</i>	Anxiolytic effect in step-down inhibitory avoidance	Anxiolytic effect mediated via the vagus nerve	(Bercik et al., 2011b)
<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128	Reduced immobility time and increased sucrose preference in ELS mice	Decreased basal and stress-induced circulating corticosterone levels; attenuated circulating TNF- α and IL-6 levels while increasing IL-10 levels in ELS mice	(Liu et al., 2016b)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Reduced immobility time in the forced swim test Decreased stress-induced anxiety-like behaviour	Decreased stress-induced circulating corticosterone secretion and altered central GABA receptor subunit expression Attenuated chronic stress-related activation of dendritic cells while increasing IL-10 + regulatory T cells	(Bravo et al., 2011) (Bharwani et al., 2017)
<i>Lactobacillus fermentum</i> NS9	Reduced ampicillin-induced anxiety behaviour	Decreased ampicillin-induced corticosterone secretion and increased hippocampal mineralocorticoid receptor and NMDA receptor levels	(Wang et al., 2015)
Butyric acid	Reduced immobility time in Flinders sensitive line rats exposed to a forced swim test	Increased BDNF expression within the prefrontal cortex	(Wei et al., 2014)

Abbreviations used in Table 1. BDNF brain-derived neurotrophic factor, ELS early life stress-exposed, FOS fructo-oligosaccharide, GABA γ -aminobutyric acid, GOS galacto-oligosaccharide, HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, IL interleukin, mRNA messenger RNA, NA not assessed, NMDA N-methyl-d-aspartate, SDR social disruption stress, TNF tumour necrosis factor, UFC urinary free cortisol, NR NMDA Receptor.

Πως το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει τις διατροφικές μας συνήθειες;



Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci. 2012;13:701-712.

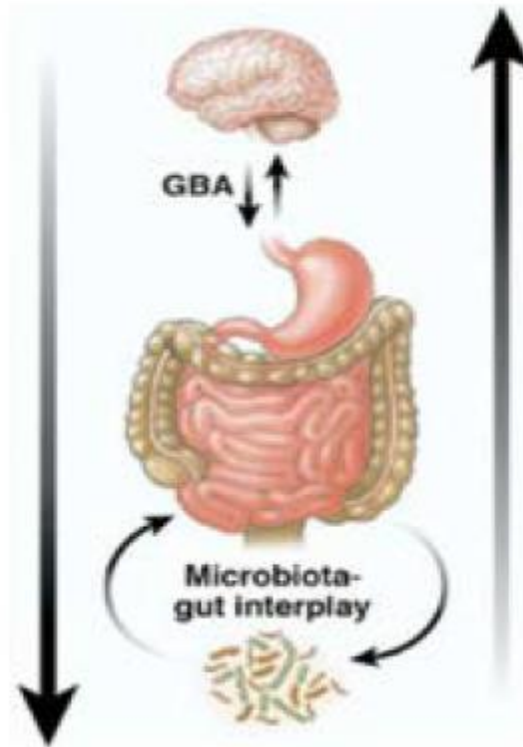
Αμφίδρομη επικοινωνία άξονα εγκεφάλου εντέρου

Επίδραση εγκεφάλου
στο μικροβίωμα
εντέρου

Επιπτώσεις στρες στο
γαστρεντερικό

- .Φυσιολογία
- .Λειτουργία επιθηλίου
- . Παραγωγή βλέννης
- .Κινητικότητα

Απελευθέρωση
Νευροδιαβιβαστών



Επίδραση μικροβιώματος
στον εγκέφαλο,
συμπεριφορά, θυμικό

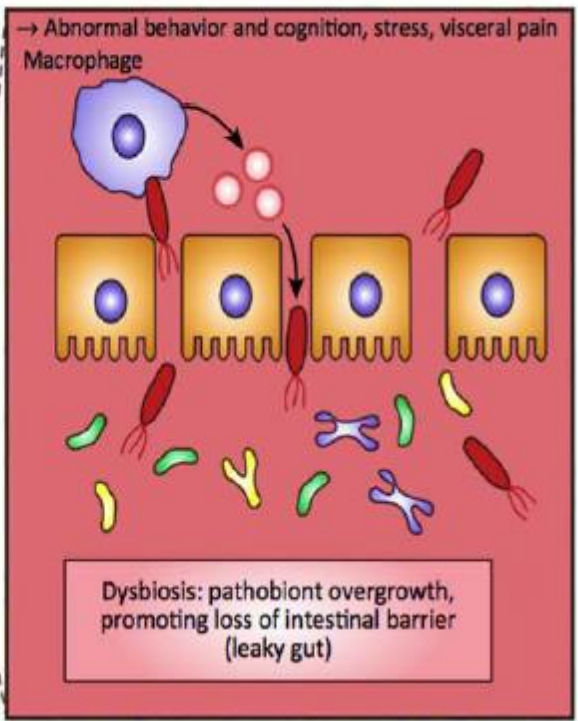
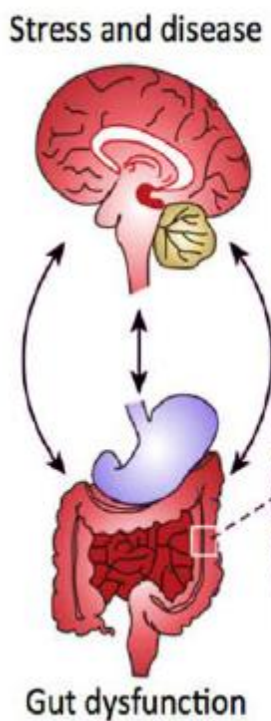
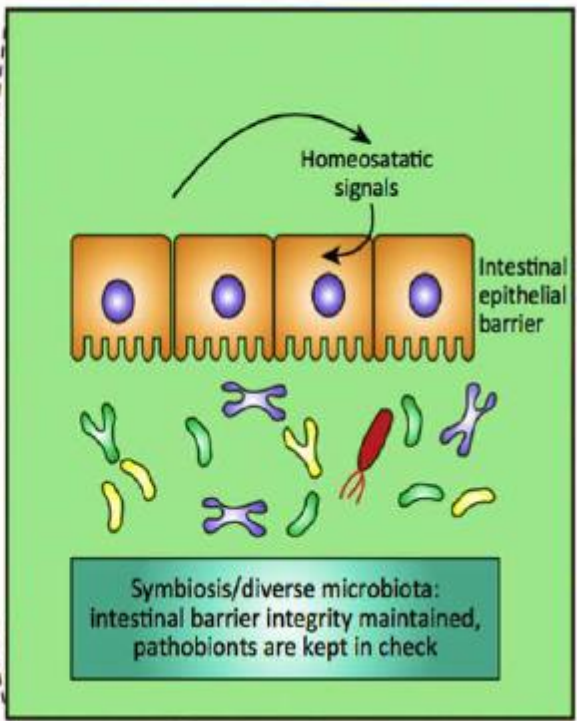
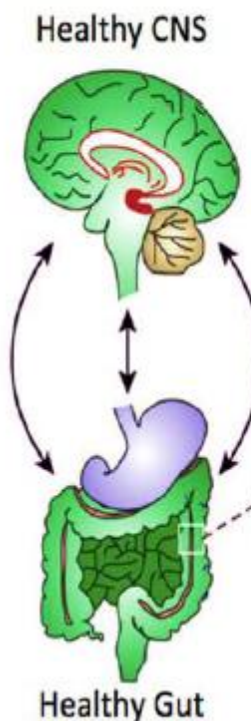
Ενεργοποίηση
Νευρικών οδών προς το
ΚΝΣ

Παραγωγή
Νευροδιαβιβαστών
Ορμονών &
Μεταβολιτών
με δράση στο ΚΝΣ

O' Mahony SM et al; Birth Defects Res C. 2015
Liu X et al; J Agric Food Chem. 2015

ΔΥΣΒΙΩΣΗ

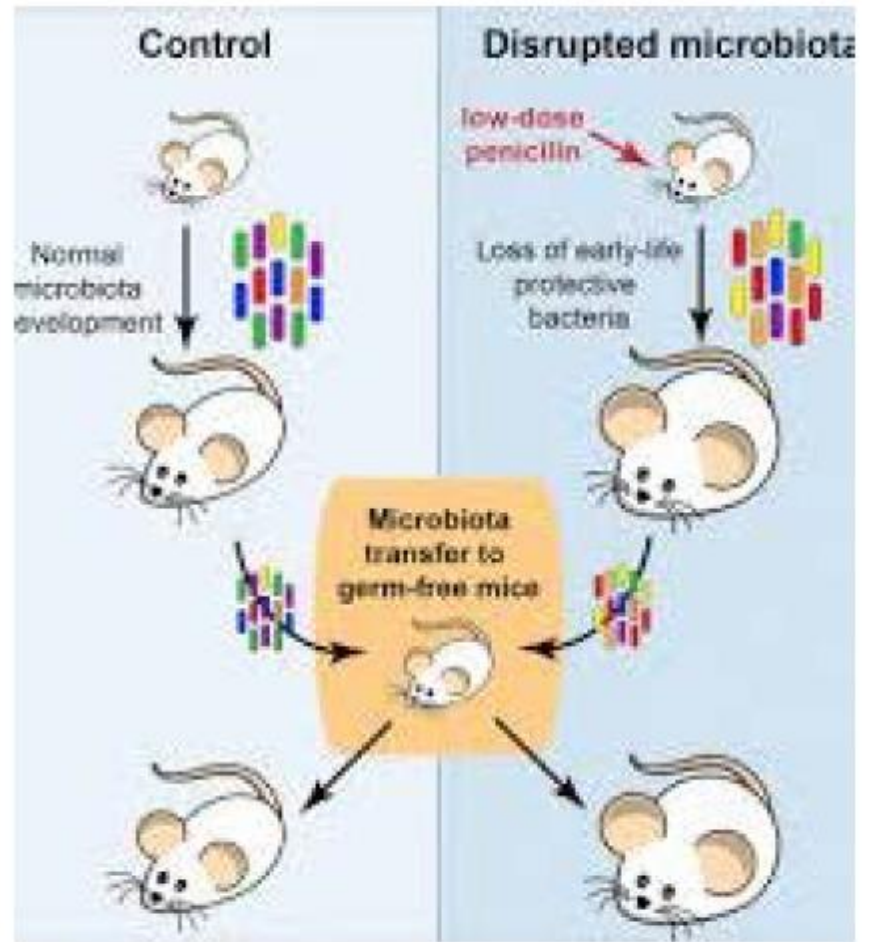
Πρωρότητα, Λοιμώξεις, Αντιβίωση, **Στρες**, Φάρμακα, Διατροφή



Key: Pathobionts Symbionts SCFAs Neurotransmitter Proinflammatory cytokines

Μικροβίωμα και αντιβίωση

- Σε ενήλικες ποντικούς μειώνει τα επίπεδα του BDNF στις αμυγδαλές και τον ιππόκαμπο
- Το μικροβίωμα του εντέρου ρυθμίζει την επιβίωση των νευρώνων του εντέρου και την κινητικότητα. Η καταστροφή του με τα αντιβιοτικά προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές και μειώνει την έκφραση του γαγγλιακού νευροτροφικού παράγοντα (GDNF)
- Σε έμβρυα και νεογνά αυξάνει την σπλαχνική υπεραντιδραστικότητα (απάντηση στον πόνο), μειωμένη απάντηση στο άγχος, γνωσιακά ελείμματα



Παράγωγα μικροβίων

- .SCFAs (ωρίμανση & λειτουργία μικρογλοίας)
- .Μεταβολίτες τρυπτοφάνης, AHR (λειτουργία αστροκυττάρων)
- . MAMPs (LPS, PGN)

Νευροδιεγέρτες

- .Βιοσύνθεση εντερικών νευροδιαβιβαστών
- .Ρύθμιση ερεθισμάτων νευροδιαβιστών

Νευρική διέγερση

- . Διέγερση Πνευμονογαστρικού



Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Νευροενδοκρινικά σήματα

- . ΗΥΕ άξονας (σύνθεση μικροβιώματος, εντερική διαπερατότητα, κινητικότητα, ανοσορύθμιση)

Ιστική φλεγμονή, βλάβη και διόρθωση

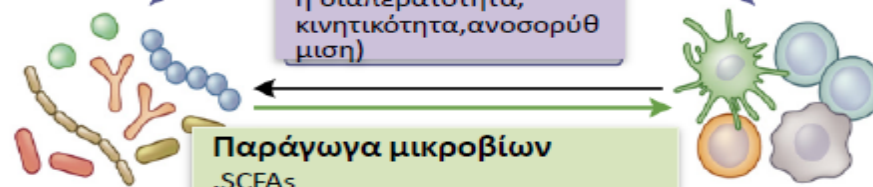
- . $T_H1(FN_\gamma)$, $T_H2(IL-4)$, $T_{reg}(IL-10)$

Νευρογένεση

- . $Ly6C$ μονοκύτταρα

Νευροανάπτυξη και συνδεσιμότητα

- . $IL-17^A$ (Ανάπτυξη φλοιού)
- . IFN_γ (συνδεση νευρώνων)



Εντερικό Μικροβίωμα

Παράγωγα μικροβίων

- .SCFAs
- . MAMPs (PSA, TLR, NLR)

Επίδραση σε Ανοσοποιητικό

- . T_{reg} διαφοροποίηση
- . T_H17 διαφοροποίηση
- . Παραγωγή αντιγόνων
- .Αντιγονοπαρουσίαση
- . Λειτουργία φαγοκυτάρωσης μονοκυττάρων

Περιφερικό Ανοσοποιητικό σύστημα

Μικροβίωμα Εντέρου στο Νεογνό

Αναστασία Βαρβαρήγου
Καθηγήτρια
Παιδιατρικής και Νεογνολογίας

Προβιοτικά

Μικροβίωμα
εντέρου

- Στόμαχος
- Λεπτό
έντερο
- Παχύ
έντερο

Πρεβιοτικά

Ζωντανοί
μικροοργανισμοί



Ενεργή εξωγενής
χλωρίδα

Μη
απορροφήσιμοι
ολιγοσακχαρίτες



Διαθέσιμη
ενδογενής χλωρίδα

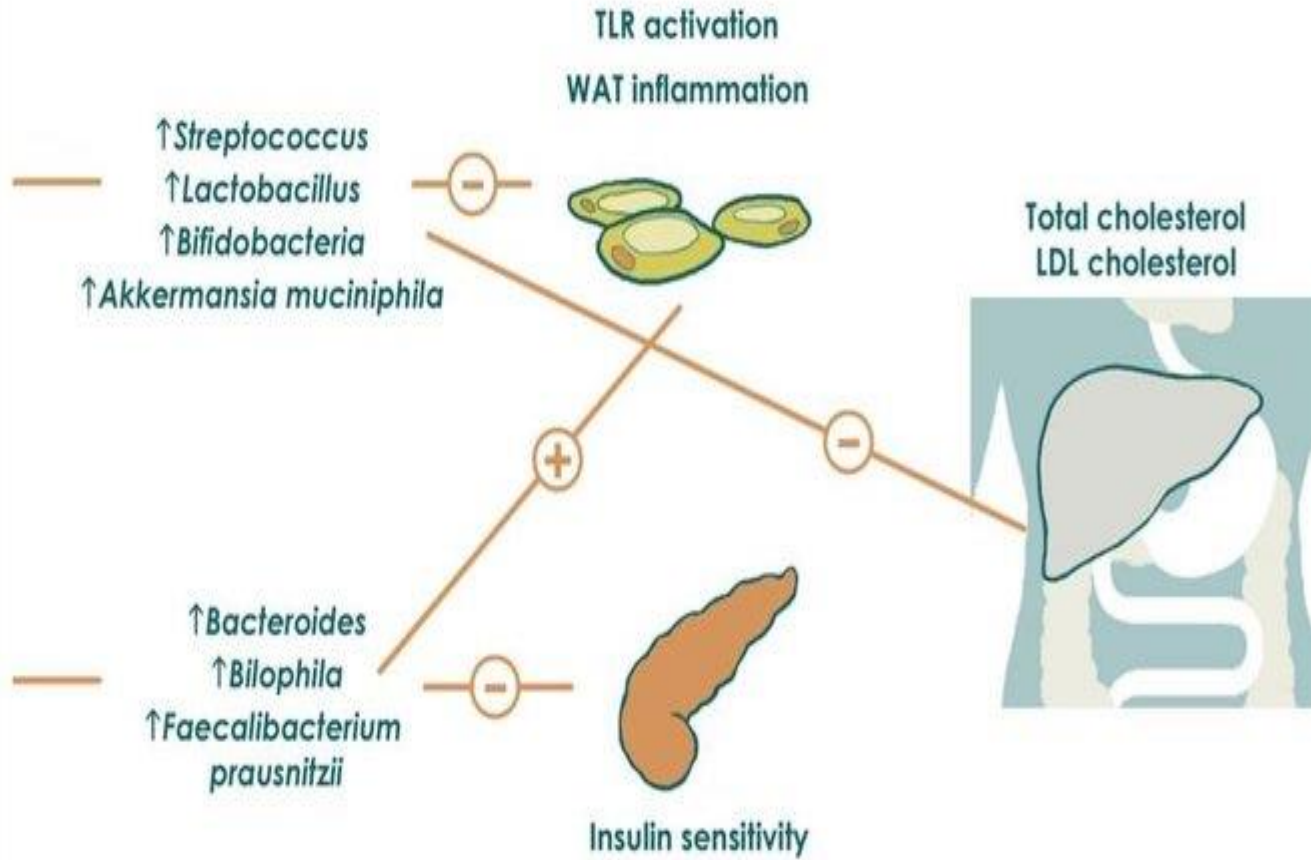
Ενίσχυση εντερικού φραγμού
Καταστολή παθογόνων μικροοργανισμών
Ενίσχυση ανοσιακού συστήματος

Harish and
Varghese, 2006

Unsaturated fat



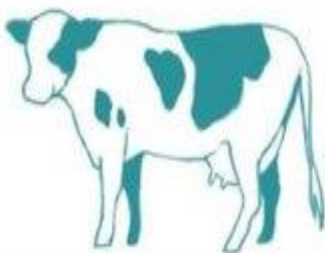
Saturated fat



Plant Protein



Animal Protein



→ ↑*Bifidobacterium*
↑*Lactobacillus*
↓*Bacteroides*
↓*Clostridium perfringens*

→ ↑*Bacteroides*
↑*Alistipes*
↑*Bilophila*
↑*Ruminococcus*
↓*Bifidobacterium*

→ ↑SCFA's

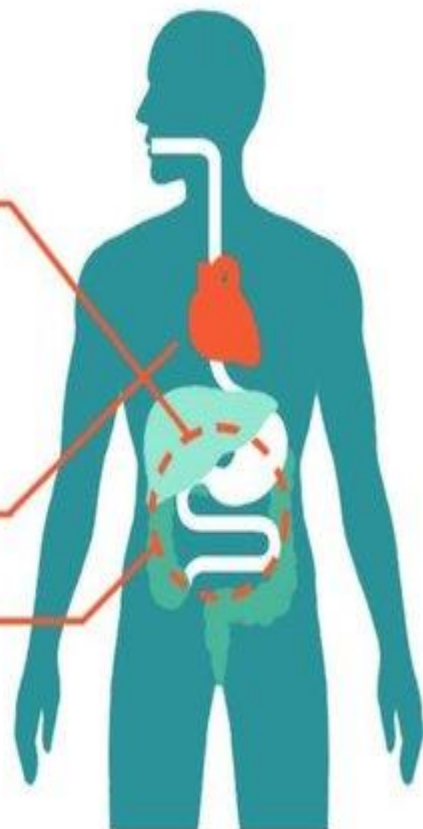
→ ↑TMAO

→ ↓SCFA's

↑Gut Barrier
↑Tregs
↓Inflammation

CVD

IBD



Προβιοτικά - Πρεβιοτικά

- Η χορήγηση ορισμένων προβιοτικών Bifidobacteria και Lactobacilli προάγουν αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές δράσεις τόσο σε τρωκτικά, όσο και σε ανθρώπους μεταβάλλοντας σημαντικά νευροτροφικά μόρια ή νευροδιαβιβαστικά συστήματα που εμπλέκονται στις αγχώδεις συμπεριφορές.
- Το προβιοτικό Lactobacillus casei του γένους Shirota έχει θετική επίδραση στην ψυχολογία και διάθεση των ηλικιωμένων και μειώνει τα επίπεδα της κορτιζόλης.
- Τα πρεβιοτικά μειώνουν την παραγωγή κορτιζόλης και έχουν αγχολυτικές επιδράσεις.

Savignac, M., H., et al. : "Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS) – induced anxiety and cortical 5-HT2A receptor and IL1-β levels in male mice" Brain Behav Immun (2016), 52 : 120-131

Takada, M., et al. : "Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models" Neurogastroenterol Motil (2016), 28(7) : 1027-1036

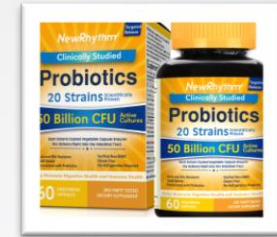
Messaoudi, M., et al. : "Assesment of psychotropic-like properties of a prebiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects" Br J Nutr (2011), 105(5) : 755-764

Τι είναι όμως τα προβιοτικά;

- Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που περιέχονται σε ζυμωμένα τρόφιμα ή σε διατροφικά συμπληρώματα.

1) Το γιαούρτι

- Παρασκευάζεται με την προσθήκη δύο βακτηρίων, του *Streptococcus thermophilus* και του *Lactobacillus bulgaricus* σε παστεριωμένο γάλα.
- Παρόλο που τα περισσότερα γιαούρτια είναι μια αξιόπιστη πηγή πρωτεΐνης, δεν περιέχουν όλα προβιοτικά.
- φροντίστε να ελέγξετε την ετικέτα για τη φράση "ζωντανή και ενεργή καλλιέργεια γιαούρτης". Σημαντικό επίσης είναι, να μην περιέχει πρόσθετα σάκχαρα.



2) Η μαύρη σοκολάτα

- είναι πραγματικά μια εξαιρετική επιλογή. Αυτό συμβαίνει επειδή έχει βρεθεί ότι εκτός από προβιοτικά περιέχει και πρεβιοτικά.
- Για να αποκομίσει κάποιος σημαντικό όφελος, συστήνεται η περιεκτικότητα της σοκολάτας σε κακάο να είναι τουλάχιστον 70% και να μην περιέχει ζάχαρη.



3) Ο αρακάς

- Προβιοτικά στον αρακά;
- Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στο *Journal of Applied Microbiology* διαπίστωσε ότι ο αρακάς περιέχει *Leuconostoc mesenteroides*, ένα ισχυρό προβιοτικό που συχνά συνδέεται με τη ζύμωση σε συνθήκες χαμηλής θερμοκρασίας.



Χρησιμοποιήστε τον φρέσκο σε ζυμαρικά, σαλάτες και ομελέτες.

4) Το ξινολάχανο

- Όταν δεν είναι παστεριωμένο, το ξινολάχανο είναι πλούσιο σε βακτήρια *Lactobacillus*, τα οποία και προωθούν την υγιή χλωρίδα στην εντερική οδό, ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα και βελτιώνουν τη γενικότερη εικόνα της υγείας σας..



5) Το κρασί και η μπύρα

- Τα ζυμωμένα αλκοολούχα ποτά όπως η μπύρα και το κρασί παρέχουν πραγματικά οφέλη για τον ανθρώπινο οργανισμό όταν καταναλώνονται με μέτρο.
- Οι βιταμίνες από το σιτάρι του κριθαριού που παράγεται από τη ζύμωση επιβιώνουν από τη διαδικασία ζύμωσης και φιλτραρίσματος και μπορούν να οδηγήσουν σε βελτίωση των επιπέδων της χοληστερίνης και να μειώσουν το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα.
- Από την άλλη, το κρασί έχει βρεθεί ότι είναι μια ισχυρή πηγή αντιοξειδωτικών που καταπολέμα τις ελεύθερες ρίζες.



6) Οι ελιές

- Οι **ελιές** που υποβάλλονται σε φυσική ζύμωση στο αλάτι περιέχουν προβιοτικά. Κατά τη διάρκεια της ζύμωσης, τα οξέα που παράγονται από τα βακτηρίδια γαλακτικού οξέος που απαντώνται φυσικά στην ελιά, δίνουν στους μικρούς αυτούς καρπούς τη χαρακτηριστική γεύση τους. .



7) Το κεφίρ

- το κεφίρ εξουδετερώνει τις επιπτώσεις της λακτόζης σε ποσοστό που ανέρχεται τουλάχιστον στο 70%.
- τα βακτηρίδια του αποικίζουν στον εντερικό σωλήνα, γεγονός που μεγιστοποιεί τις πιθανότητες στο να αποδώσουν τα θεραπευτικά τους οφέλη στο έντερο.

8) Οι πίκλες

- Οι πίκλες είναι ακόμα μια κλασική επιλογή ζυμωμένου λαχανικού
- Να κάνετε τις δικές σας πίκλες στο σπίτι χρησιμοποιώντας απλά αλάτι και νερό!

9) Το μίσο

- Το Μίσο, είναι μία πάστα που δημιουργείται από τη ζύμωση της σόγιας με ειδικούς μύκητες, οι οποίοι αναπτύσσουν λακτοβάκιλους και ένζυμα τα οποία είναι ιδιαίτερα θρεπτικά και υποστηρικτικά για την πεπτική διαδικασία και την καλύτερη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών.
- Σαν πρωτεΐνη είναι πλήρης επειδή προέρχεται από σόγια (που σημαίνει ότι περιέχει και τα 9 απαραίτητα αμινοξέα) και διεγείρει το πεπτικό σύστημα, ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα και μειώνει τον κίνδυνο πολλαπλών καρκίνων.

10) Τα μαλακά ωριμασμένα τυριά

- Τα ωριμασμένα, μαλακά τυριά, όπως το τσένταρ το γκούντα και η παρμεζάνα είναι οι μόνοι τύποι τυριών που διατηρούν τα ευεργετικά βακτήρια που περιέχουν.
- Τα τυριά αυτά παράγονται αρχικά με την προσθήκη βακτηριακής καλλιέργειας γαλακτικού οξέος στο γάλα, το οποίο σχηματίζει γαλακτικό οξύ και σχηματίζει τυρόπηγμα και ορό γάλακτος.

Όσο περισσότερο ωριμάζει το τυρί, τόσο πιο ωφέλιμο είναι και τα βακτήρια για το έντερο.



Πρεβιωτικά

Πρεβιοτικά είναι τα άπεπτα συστατικά των τροφίμων (αυτά που δεν απορροφώνται εύκολα) και διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη και δραστηριότητα ορισμένων από τα ευεργετικά βακτήρια που κατοικούν στο ανθρώπινο έντερο. Τα πιο κοινά πρεβιοτικά είναι οι μη εύπεπτοι υδατάνθρακες όπως:

- Ινουλίνη
- Φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS)
- Γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS)

Τα προβιοτικά είναι ουσιαστικά εκείνα τα οποία βοηθούν το πεπτικό σύστημα του οργανισμού και ονομάζονται ως και «καλά» βακτήρια.

Τα πρεβιοτικά είναι συστατικά τροφίμων που βοηθούν στην υποστήριξη της ανάπτυξης των προβιοτικών βακτηρίων.

Τα πρεβιοτικά, δεν πέπτονται από τα ένζυμα του ανθρώπινου πεπτικού συστήματος. Φτάνοντας όμως στο παχύ έντερο, πέπτονται από τα βακτήρια που το αποικίζουν αλλά διεγείροντας την ανάπτυξη και την αύξηση της δραστηριότητάς τους και βελτιώνοντας έτσι την κατάσταση της υγείας του ανθρώπου.

Επομένως, τα πρεβιοτικά είναι ειδικές μορφές φυτικών ινών ενώ τα προβιοτικά είναι ζωντανά βακτήρια που έχουν ως στόχο να βοηθήσουν να κρατήσουν σταθερούς τους πληθυσμούς της χλωρίδας του εντέρου.



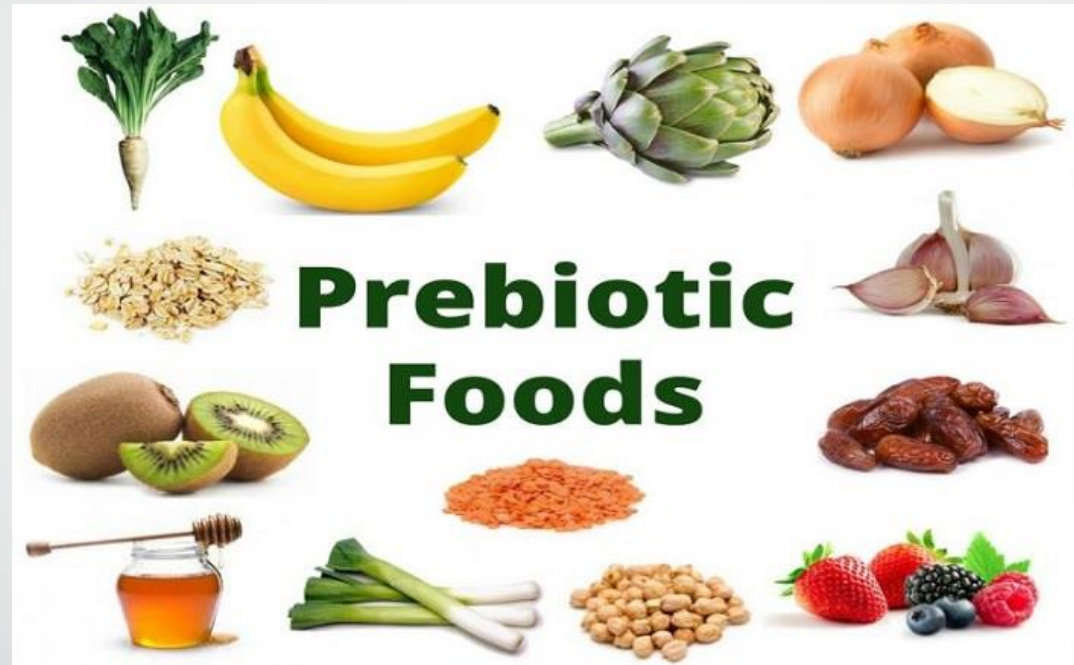
Μερικές ευεργετικές ιδιότητες πρεβιοτικών



- Βοηθούν στην απορρόφηση του ασβεστίου και άλλων μετάλλων
- Ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα
- Βοηθούν στη διάτρηση του εντερικού pH
- Μειώνουν σημαντικά τη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του κόλον (τμήμα του παχέως εντέρου)
- Βοηθούν στις φλεγμονώδεις διαταραχές του εντέρου όπως τη νόσο του Chron's και ελκώδη κολίτιδα
- Ανακουφίζουν από τη δυσκοιλιότητα, με το να αυξάνουν τη συχνότητα και τον όγκο των κοπράνων
- Ανακουφίζουν από τη περιστασιακή διάρροια
- Μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα
- Βελτιώνουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου, ιδιαίτερα στα βρέφη και μικρά παιδιά που υποφέρουν από κολικούς του εντέρου
- Βοηθούν γενικώς στην καλή λειτουργία των εντέρων

- Τα πρεβιοτικά σε φυσικές τροφές
- Μερικά πρεβιοτικά μπορούν να βρεθούν στα παρακάτω τρόφιμα:

- κρεμμύδι
- σπαράγγι
- σκόρδο
- πράσα
- μπανάνα
- σιτάρι
- βρόμη
- ρίζα πικραλίδας
- Αγγινάρες
- Μήλα



- Προϊόντα που μπορούν να βοηθήσουν στην ικανοποιητική κατανάλωση πρεβιοτικών είναι ροφήματα φρούτων και λαχανικών. Κάθε μπουκαλάκι 100ml ροφήματος περιέχει 3γρ ινουλίνης, συνολικά 4,5 γρ. φυτικών ινών παρέχοντας μόνο 55-75 θερμίδες.

Ανθρώπινο μεταγονιδίωμα

Μικροβίωμα Εντέρου

Ανθρώπινο Γονιδίωμα

Ποια μικρόβια και ποια γονίδια τους συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις;

Αλληλεπιδράσεις

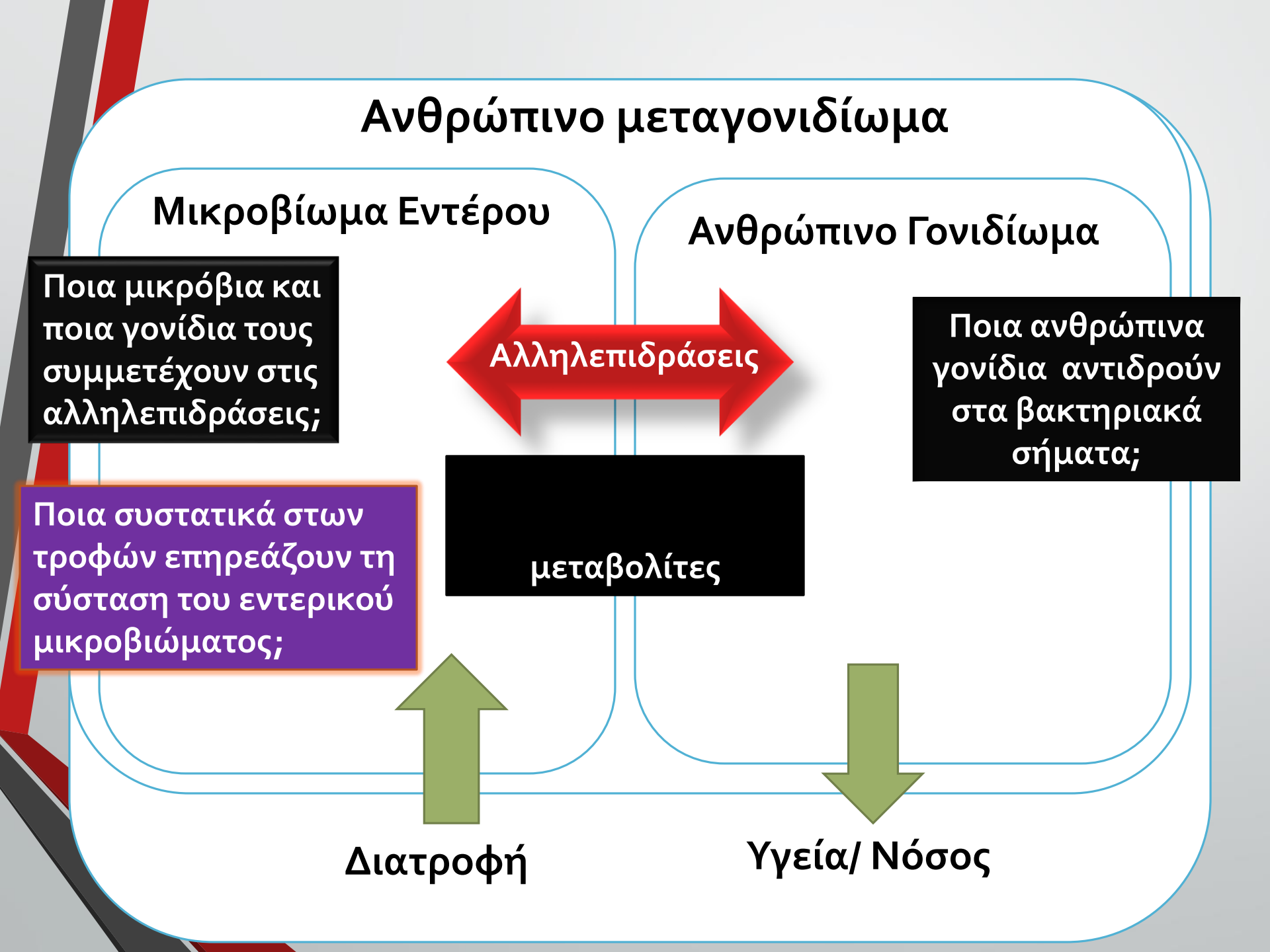
Ποια ανθρώπινα γονίδια αντιδρούν στα βακτηριακά σήματα;

Ποια συστατικά των τροφών επηρεάζουν τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος;

μεταβολίτες

Διατροφή

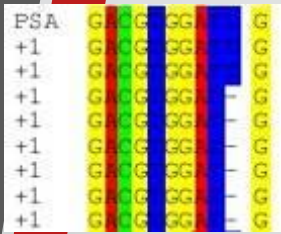
Υγεία/ Νόσος



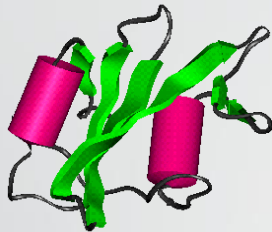
Συμπεράσματα

- Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν πως η εντερική μικροχλωρίδα παίζει ένα σημαντικό ρόλο σε διάφορες μεταβολικές, γαστρεντερικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές.
- Η έρευνα για τη σχέση μικροχλωρίδας και ΚΝΣ δεν είναι ακόμα αρκετά ανεπτυγμένη, με αποτέλεσμα οι γνώσεις που υπάρχουν μέχρι στιγμής να χρειάζονται περαιτέρω ανάπτυξη και αποσαφήνιση.
- Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών μπορεί να ανοίξει νέους θεραπευτικούς δρόμους.

Τα δεδομένα στη Βιοπληροφορική



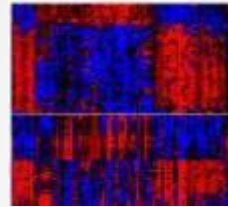
Sequences



Structures



Genomes



Transcriptomes

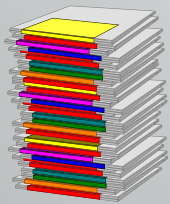


Genetics and populations

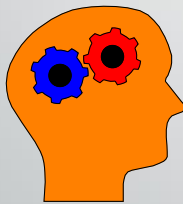


Networks, pathways and systems

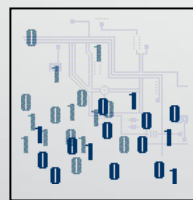
με τη διαχείριση και ανάλυσή τους



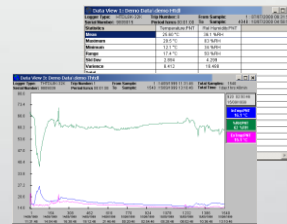
Databases, ontologies



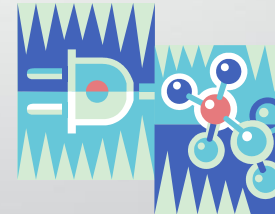
Data & text mining



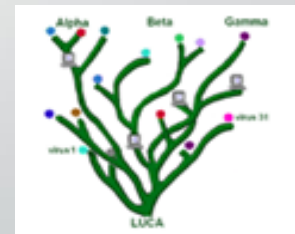
Algorithms



Maths/Stats

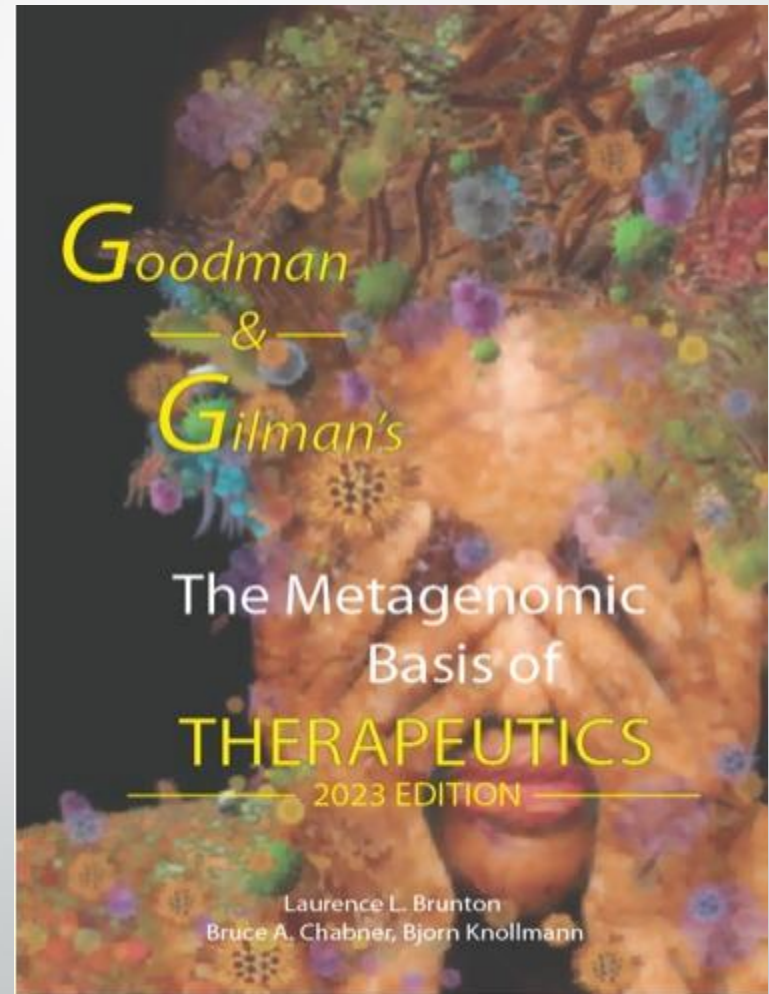
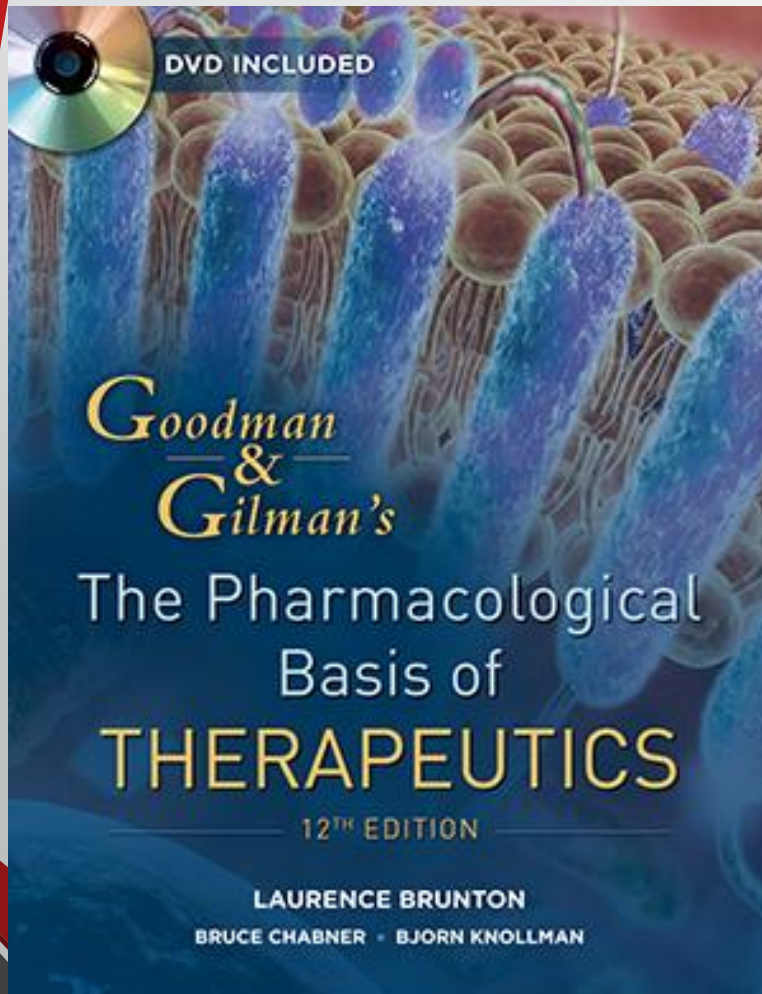


Physics/Chemistry



Evolution and phylogenetics

Εξατομικευμένη Ιατρική



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

