



Σχολή Θετικών επιστημών

«Χημική & Βιομοριακή Ανάλυση»

Διπλωματική Εργασία

«Μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου στη λειτουργία του & στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Μέθοδοι προσδιορισμού & εφαρμογές»

Πανολιάσκου Βασιλική

Επιβλέπων καθηγητής: Σταθόπουλος Κωνσταντίνος

Αθήνα, Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας Πανολιάσκου Βασιλική που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	1
Abstract.....	2
1. ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ.....	3
1.1 Μικροβίωμα (γενικός ορισμός).....	3
1.2Τι είναι η μικροχλωρίδα του εντέρου.....	4
2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	11
2.1 Αντιμικροβιακή προστασία.....	11
2.2Μεταβολισμός βιταμινών.....	13
2.3Συμβολή στην πέψη και απορρόφηση θρεπτικών ουσιών.....	16
2.4Διατήρηση του εντερικού φραγμού.....	19
2.5Ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος.....	24
2.6 Ρύθμιση του PH του εντέρου.....	25
2.7 Μεταβολισμός αντιβιοτικών και φαρμάκων.....	27
3. Η ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΗΝ ΒΡΕΦΙΚΗ & ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ.....	30
3.1Η μικροχλωρίδα του εντέρου στη βρεφική ηλικία.....	30
3.2Η μικροχλωρίδα του εντέρου και ο ρόλος της στην ενήλικη ζωή.....	32
3.2.1 Ο ρόλος της μικροχλωρίδας του εντέρου σε χρόνιες ασθένειες.....	33
Καρδιαγγειακές διαταραχές.....	33
Ηπατικές διαταραχές.....	37
Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.....	40
Μεϊζων καταθλιπτική διαταραχή.....	42
Τροφικές αλλεργίες.....	45
Παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος.....	48
Παχυσαρκία.....	50
Αυτοάνοσα.....	54
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ).....	55
Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣκΠ).....	56
Crohn (NC).....	57
Ελκώδης Κολίτιδα.....	58
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ).....	59
Ανοια.....	61

4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ.....	63
4.1 Καλλιέργεια εντερικής μικροχλωρίδας.....	63
4.2 Μικροσκοπική ανάλυση	66
4.3 Αλληλούχηση νέας γενιάς NGS.....	70
5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....	74
5.1. Θεραπεία και πρόληψη νοσημάτων του εντέρου	74
5.1.1. Κολίτιδα και λοιμώξεις από <i>Clostridioides difficile</i>	75
5.1.2. Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD).....	75
5.2. Ρόλος στη διατροφική υγεία και διατροφή	75
5.2.1. Προβιοτικά και πρεβιοτικά	76
5.2.2. Μείωση του σωματικού βάρους και μεταβολικές διαταραχές.....	78
5.3. Ανάπτυξη φαρμάκων και βιοτεχνολογικών προϊόντων	78
5.3.1. Προσδιορισμός νέων φαρμάκων	78
5.3.2. Προϊόντα βασισμένα στο μικροβίωμα.....	79
5.4. Ρόλος στη νευροενδοκρινική διαβίωση και ψυχική υγεία.....	79
5.4.1. Άξονας εντέρου-εγκεφάλου	80
5.4.2. Θεραπεία ψυχικών διαταραχών.....	82
5.5. Εφαρμογές στην ακμή και δερματοπάθειες.....	84
6. ΒΛΑΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ.....	85
ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....	85
6.1. Διατροφικοί Παράγοντες.....	85
6.2. Χρήση Αντιβιοτικών και άλλων Φαρμάκων	88
6.3. Άγχος και Στρες.....	89
6.4 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες και Μόλυνση.....	90
6.5 Κατανάλωση Αλκοόλ και Τοξίνες	91
6.6 Παθολογικές Καταστάσεις και Νόσοι	92
6.7 Μικροβιακή Ανταλλαγή και Μεταφορά	92
Συμπέρασμα.....	93
Βιβλιογραφικές Αναφορές	94

Περίληψη

Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου ή αλλιώς μικροβίωμα, αποτελεί ένα σύνθετο οικοσύστημα τρισεκατομμυρίων μικροοργανισμών που ζουν στο πεπτικό σύστημα και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού. Το μικροβίωμα συμβάλλει ενεργά στην πέψη των τροφών, συνθέτοντας απαραίτητες βιταμίνες (όπως B12 και K) και διασπώντας σύνθετους υδατάνθρακες σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), τα οποία παρέχουν ενέργεια στα κύτταρα του παχέος εντέρου. Παράλληλα, αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του ανοσοποιητικού συστήματος, «εκπαιδεύοντάς» το να αναγνωρίζει παθογόνους εισβολείς και προστατεύοντας τον ξενιστή. Σύγχρονες έρευνες αναδεικνύουν επίσης τον άξονα «εντέρου-εγκεφάλου», όπου η χλωρίδα επηρεάζει τη νευρολογική υγεία και τη διάθεση. Η διατάραξη αυτής της ισορροπίας γνωστή ως δυσβίωση, έχει συνδεθεί με παθήσεις όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης τύπου 2, οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και αυτοάνοσα νοσήματα. Οι μελέτες γύρω από την εντερική μικροχλωρίδα έχουν εξελιχθεί ραγδαία χάρη στις τεχνικές αλληλούχησης επόμενης γενιάς (Next-Generation Sequencing - NGS). Η ανάλυση του γονιδίου 16S rRNA επιτρέπει την ταυτοποίηση των βακτηριακών γενών, ενώ η μεταγονιδιωματική (metagenomics) ανάλυση παρέχει μια πλήρη εικόνα του γενετικού υλικού και των λειτουργικών δυνατοτήτων των μικροοργανισμών. Επιπλέον, η μεταβολομική ανάλυση χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των χημικών ενώσεων που παράγουν τα μικρόβια, προσφέροντας πληροφορίες για τη δραστηριότητά τους σε πραγματικό χρόνο. Στην ιατρική, οι εφαρμογές επικεντρώνονται στην εξατομικευμένη θεραπεία. Η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών αλλά και η μεταμόσχευση κοπρανικής μικροβιοχλωρίδας (FMT) χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση της χλωρίδας σε σοβαρές λοιμώξεις (π.χ. από *Clostridioides difficile*). Επιπλέον, το μικροβίωμα αξιοποιείται ως βιοδείκτης για την έγκαιρη διάγνωση ασθενειών και τη διαμόρφωση εξατομικευμένων διατροφικών πλάνων, στοχεύοντας στην πρόληψη και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ανθρώπου.

Abstract

The microbial flora of the intestine, or microbiome, is a complex ecosystem of trillions of microorganisms that live in the digestive system and play a crucial role in maintaining the homeostasis of the human body. The microbiome actively contributes to food digestion by synthesizing essential vitamins (such as B12 and K) and breaking down complex carbohydrates into short-chain fatty acids (SCFAs), which provide energy to the cells of the large intestine. At the same time, it is the main regulator of the immune system, "training" it to recognize pathogenic invaders and protecting the host. Recent research also highlights the "gut-brain" axis, where the flora affects neurological health and mood. Disruption of this balance, known as dysbiosis, has been linked to conditions such as obesity, type 2 diabetes, idiopathic inflammatory bowel disease, and autoimmune diseases. Studies on the gut microbiota have evolved rapidly thanks to next-generation sequencing (NGS) techniques. Analysis of the 16S rRNA gene allows the identification of bacterial genera, while metagenomic analysis provides a complete picture of the genetic material and functional capabilities of microorganisms. In addition, metabolomic analysis is used to identify the chemical compounds produced by microbes, providing information on their function.

1. ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Όλα τα σημερινά επιστημονικά δεδομένα βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στο γεγονός ότι το περιβάλλον μας έχει παίξει σημαντικό ρόλο στον τρόπο με τον οποίο έχουμε εξελιχθεί. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, τα αδιαμφισβήτητα στοιχεία δείχνουν ότι τα μικρόβια έχουν αποικίσει τα φυτά, τα εδάφη και τα ζώα. Επειδή τα μικρόβια αποικίζουν πολλές περιοχές των σπονδυλωτών (δηλ. τόσο έξω όσο και μέσα στο σώμα), έχουν εξελιχθεί μαζί με τα σπονδυλωτά και όλα έχουν δημιουργήσει μια πολύπλοκη σχέση ξενιστή-μικροβίου, διαμορφώνοντας έτσι τον δικό τους γονότυπο και, κυρίως, τον φαινότυπό τους. Τελικά η ζωή των ανθρώπων έχει ενσωματωθεί πλήρως σε έναν κόσμο που κυριαρχείται από μικρόβια. Ως άνθρωποι, τους παρέχουμε "τροφή και στέγη". Τα μικρόβια με τη σειρά τους μας παρέχουν εκτός από οξυγόνο, τροφή και νερό πολυάριθμες βιολογικές λειτουργίες που δεν είμαστε σε θέση να εκτελέσουμε μέσω του δικού μας μεταβολισμού. Αυτή η συμβιωτική σχέση μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο την υγεία μας, αλλά και τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών, όταν η επικοινωνία μεταξύ αυτών των "οργάνων" και των οργάνων μας διαταράσσεται.

Η συντριπτική πλειονότητα αυτών των μικροοργανισμών καθώς των ιών τους βρίσκονται στον γαστρεντερικό σωλήνα. Τα μικρόβια αυτά ανήκουν και στις τρεις κατηγορίες ζωής στη γη, δηλαδή βακτήρια, αρχαία και ευκάρυα και είναι κατά μια τάξη μεγέθους περισσότερα από τα δικά μας ανθρώπινα κύτταρα (Peterson et al., 2008).

1.1 Μικροβίωμα (γενικός ορισμός)

Οι μικροβιακές κοινότητες έχουν συνήθως οριστεί ως η συλλογή μικροοργανισμών που ζουν μαζί. Πρόκειται δηλαδή για συναθροίσεις διαφορετικών ειδών όπου οι μικροοργανισμοί έχουν μια σχέση αλληλεπίδρασης μεταξύ τους μέσα σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον. Η πρώτη απόδοση του ορισμού του μικροβιώματος ήταν το 1988 από τον Whipps και τους συνεργάτες του όπου εργάζονταν στην οικολογία των μικροοργανισμών της ριζόσφαιρας. Για τον όρο

«μικροβίωμα» συνδύασαν τις λέξεις «micro» και «biome», και προσδιορίζει μια μικροβιακή κοινότητα με διακριτές ιδιότητες, λειτουργίες αλλά και αλληλεπιδράσεις της με το περιβάλλον της. Υπάρχουν βέβαια πολλοί ακόμη ορισμοί του μικροβιώματος οι οποίοι έχουν δημοσιευτεί τις τελευταίες δεκαετίες. Ο ορισμός που απέδωσε ο Lederberg περιγράφει τα μικροβιώματα σαν μια κοινότητα συμβιωτικών και παθογόνων μικροοργανισμών μέσα σε μια περιοχή του σώματος ή σε κάποιο άλλο περιβάλλον. Οι Marchesi και Ravel επικεντρώθηκαν στον ορισμό τους στα γονιδιώματα και στα πρότυπα έκφρασης γονιδίων μικροβιακών (και ιών) και πρωτεωμάτων σε ένα δεδομένο περιβάλλον και στις επικρατούσες βιοτικές και αβιοτικές συνθήκες (Berg et al., 2020).

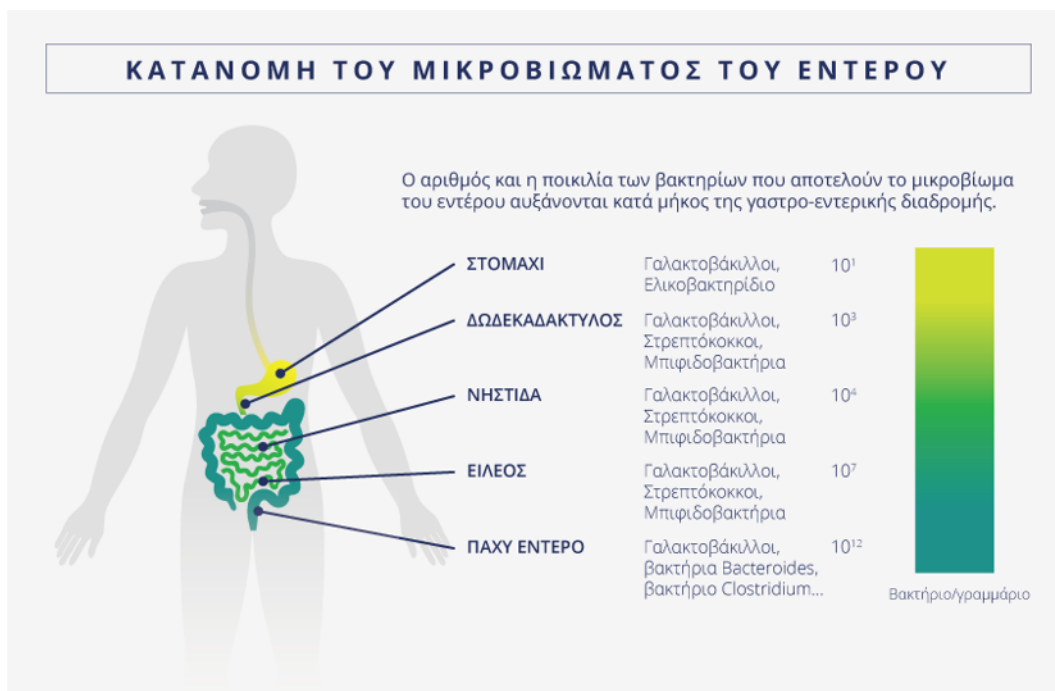
Το μικροβίωμα μπορεί να αναπτυχθεί σε διάφορα σημεία στο ανθρώπινο σύστημα, όπως στην αναπνευστική οδό, σε διάφορους βλεννογόνους ιστούς, στο δέρμα κλπ. Η πλειοψηφία όμως του μικροβιώματος αυτού εντοπίζεται στην περιοχή του γαστρεντερικού συστήματος (γαστρεντερικό μικροβίωμα).

1.2 Τι είναι η μικροχλωρίδα του εντέρου

Η μικροβιακή κοινότητα η οποία αναπτύσσεται στο ανθρώπινο έντερο, γνωστή ως εντερική μικροχλωρίδα, αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα και πλέον πολύπλοκα μικροβιακά οικοσυστήματα στον άνθρωπο. Η κατανόηση της μικροβιακής αυτής κοινότητας είναι ζωτικής σημασίας, καθώς επηρεάζει σημαντικά πολλούς αλλά και διαφορετικούς τομείς της ανθρώπινης υγείας, όπως το ανοσοποιητικό σύστημα, το πεπτικό, τον μεταβολισμό ακόμη και την ψυχική υγεία του ανθρώπου. Για τον σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα προγράμματα όπως το British Gas Project, το American Gut Project, το Canadian Gut Project, το Human Metagenome Consortium Japa, το Ευρωπαϊκό πρόγραμμα International Newgut Project κλπ.

Μέσω της εξέλιξης της τεχνολογίας (αλληλούχιση γονιδιώματος, βιοπληροφοική κλπ) προκύπτει πως, αν και ένα μέρος του μικροβιόκοσμου φαίνεται να είναι σταθερό, τα δυναμικά μέλη είναι ποικίλα κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, από τα βρέφη έως τους ηλικιωμένους, από τις πρωτόγονες φυλές έως τις σύγχρονες κοινωνίες και σε διαφορετικές συνθήκες υγείας. (Lozupone et al., 2012; Marchesi & Ravel, 2015).

Μελέτες δείχνουν ότι σε ένα υγιές άτομο, ο αριθμός των μικροβίων στο παχύ έντερο φτάνει περίπου τα 10^{13} έως 10^{14} μικροοργανισμούς, δηλαδή περισσότερους από τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού. Είναι δέκα φορές περισσότεροι από τα σωματικά και γεννητικά κύτταρα του σώματός μας. (βλέπε Εικόνα 1). Τα συλλογικά γονίδια του μικροβιόκοσμου είναι γνωστά ως "μικροβίωμα". Αξιοσημείωτο είναι πως το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι κατά 150 φορές μικρότερο αυτού του μικροβιόκοσμου.



Εικόνα 1 Ο κόσμος του μικροβιόματος του εντέρου είναι 10 φορές περισσότερος από τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος.

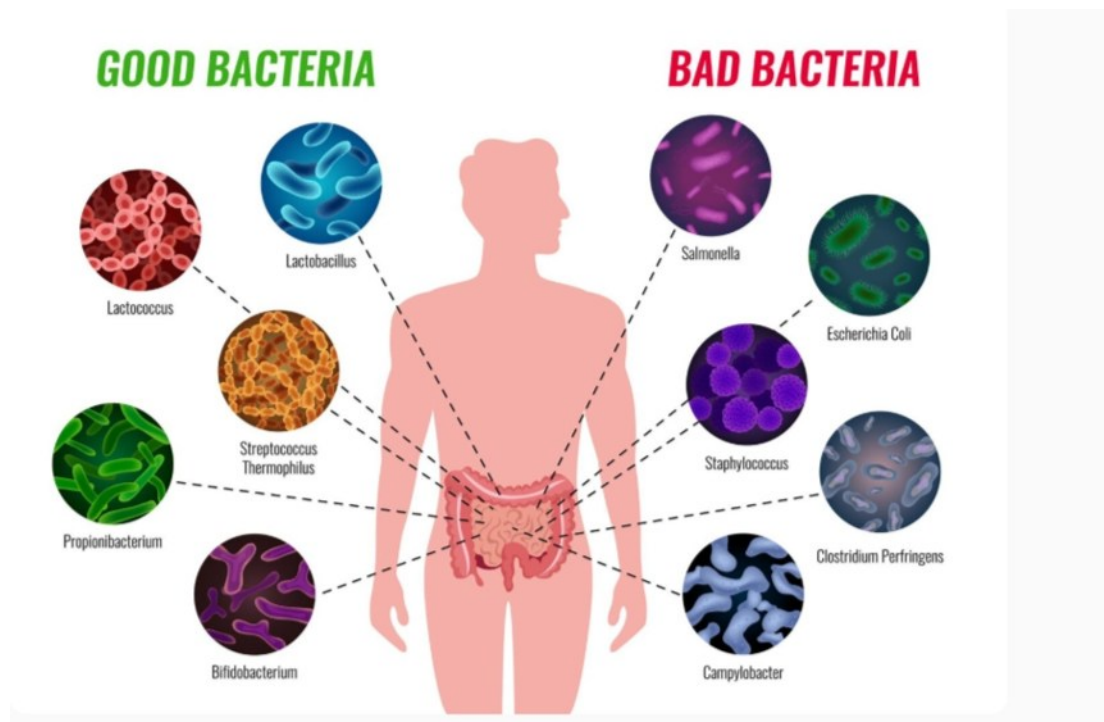
Η εντερική μικροχλωρίδα περιλαμβάνει βακτήρια, αρχαία, μύκητες, ιούς και άλλα μικρόβια, αν και το μεγαλύτερο μέρος της αποτελείται από βακτήρια. Σε ένα άτομο κυριαρχούν 150-170 βακτηριακά είδη, τα οποία επωφελούνται από το θερμό και πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά περιβάλλον του εντέρου. Εκτελούν δε προστατευτικές, μεταβολικές και δομικές λειτουργίες. Η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να χαρακτηριστεί ως πλούσια και ποικίλη. **Jandhyala et al., 2015; Koh et al., 2016; Marchesi & Ravel, 2015; Sender et al., 2016).**

Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου είναι εξαιρετικά ποικιλόμορφος και περιέχει τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς που ανήκουν κυρίως στις φυλές που είναι γνωστές ως:

- Firmicutes, (περιλαμβάνει πολλά είδη, όπως τα Clostridium, Lactobacillus και Bacillus. Αποτελούν συστατικό μέρος της φυσιολογικής μικροχλωρίδας και παίζουν σημαντικό ρόλο στην πέψη και το μεταβολισμό).
- Bacteroidetes (Συμπεριλαμβάνει τα Bacteroides και άλλα γενεαλογικά γένη, που είναι βασικά για την αποικοδόμηση των πολυσακχαριτών και την παραγωγή ενέργειας).
- Proteobacteria, Actinobacteria (π.χ., Bifidobacterium), που συχνά χρησιμοποιούνται σε προβιοτικά, Verrucomicrobia, Fusobacteria και Tenericutes. (Gagliardi et al., 2018).

Η ποικιλομορφία και η αναλογία αυτών των μικροβίων διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με παράγοντες όπως η διατροφή, η ηλικία, η υγεία, η χρήση αντιβιοτικών και το περιβάλλον (Lozupone et al., 2012).

Το ανοσοποιητικό σύστημα θεωρεί παθογόνους τους μικροοργανισμούς τους οποίους αναγνωρίζει και στη συνέχεια τους εξοντώνει. Παρόλα αυτά, η πλειονότητα των βακτηρίων του εντέρου δεν είναι παθογόνα και συγκατοικούν με τα εντεροκύτταρα σε συμβιωτική σχέση. (βλέπε **Εικόνα 2**)



Εικόνα 2 Είδη βακτηρίων

Τα μικρόβια του εντέρου βοηθούν κυρίως στο μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, στο μεταβολισμό των φαρμάκων, στην πρόληψη του αποικισμού παθογόνων μικροοργανισμών και στη λειτουργία του εντερικού φραγμού. Ταυτόχρονα, το ανοσοποιητικό σύστημα έχει μετεξελιχθεί ώστε να ζει σε συνεργατικά με τον υγιή μικροβιόκοσμο. Παράλληλα καταπολεμά τους παθογόνους μικροοργανισμούς που εισβάλλουν, όπου αυτός είναι και ο βασικός του ρόλος.

Η σχέση μεταξύ του εντερικού μικροβιόκοσμου και της ανθρώπινης υγείας κερδίζει έδαφος όλο και περισσότερο. Αποδεικνύεται πια ότι μια υγιής εντερική χλωρίδα είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη για τη γενική υγεία του ξενιστή. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο φυσιολογικό ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από δύο κύρια είδη, τα Bacteroidetes και τα Firmicutes. Το εντερικό μικροβίωμα ενός βρέφους, αρχίζει να μοιάζει με τη χλωρίδα των ενηλίκων μέχρι την ηλικία των 3 ετών. Ωστόσο, υπάρχουν χρονικές και χωρικές διακυμάνσεις στην κατανομή των μικροβίων από τον οισοφάγο έως το ορθό καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου. Οι εξελίξεις στις τεχνολογίες αλληλούχησης γονιδιώματος και στη βιοπληροφορική έχουν πλέον επιτρέψει στους επιστήμονες να μελετήσουν αυτούς τους μικροοργανισμούς και τη λειτουργία τους, καθώς και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ μικροβίων και ξενιστών, με λεπτομερή τρόπο, τόσο κάτω από συνθήκες υγείας όσο και ασθένειας. Το φυσιολογικό μικροβίωμα του εντέρου έχει συγκεκριμένη λειτουργία στο μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών του ξενιστή, στο μεταβολισμό των ξενοβιοτικών και των φαρμάκων, στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του βλεννογόνου φραγμού του εντέρου, στην ανοσορρύθμιση και στην προστασία από παθογόνα. Αρκετοί επίσης είναι αυτοί οι παράγοντες οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του φυσιολογικού μικροβιώματος του εντέρου.

Αυτοί περιλαμβάνουν :

- τον τρόπο τοκετού (κολπικός ή καισαρικός),
- τη διατροφή κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας (θηλασμός ή γάλα σε σκόνη) και της ενήλικης ζωής (βιολογική ή με βάση το κρέας).
- τη χρήση αντιβιοτικών ή μορίων παρόμοιων με τα αντιβιοτικά που προέρχονται από το περιβάλλον ή την εντερική κοινότητα. Η χρήση αντιβιοτικών προκαλεί την μακροπρόθεσμη αλλοίωση της φυσιολογικού υγιούς εντερικού μικροβιώματος. Επίσης

μπορεί να οδηγήσει και στη δημιουργία δεξαμενής οργανισμών με γονιδιακό απόθεμα ανθεκτικό σε πολλά φάρμακα (Jandhyala et al., 2015).

Παρακάτω ακολουθεί μια συνοπτική αναφορά στη συμβολή της εντερικής μικροχλωρίδας τόσο στη λειτουργία του ίδιου του εντέρου όσο και γενικότερα στις λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού:

- **Πεπτική λειτουργία:**

Γνωρίζουμε πλέον πως διάφοροι μικροοργανισμοί βοηθούν στη διάσπαση των πολυσακχαριτών που δεν μπορούν να πέσουν τα ανθρώπινα ένζυμα. Έτσι, στη συνέχεια παράγονται βιοενεργά προϊόντα όπως αυτά των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs), όπως το βουτυρικό (Butyrate), το προπιονικό (Propionate) και οξικό οξύ, (Acetate). Αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ισορροπία και την γενικότερη υγεία του εντέρου (Koh et al., 2016).

Πιο συγκεκριμένα το βουτυρικό οξύ (Butyrate) αποτελεί την πρωταρχική πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου (κολονοκύτταρα). Συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωσή τους, προστατεύοντας από την ατροφία του βλεννογόνου. Το προπιονικό οξύ (Propionate) μεταφέρεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ, όπου λειτουργεί ως υπόστρωμα για τη γλυκονεογένεση. Και τέλος το οξικό οξύ (Acetate) εισχωρεί στη συστηματική κυκλοφορία και συμμετέχει στον μεταβολισμό των λιπιδίων στους περιφερικούς ιστούς και τη ρύθμιση της όρεξης στον υποθάλαμο.

- **Ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος:**

Η μικροχλωρίδα εκπαιδεύει και ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα, προστατεύοντας από παθογόνους μικροοργανισμούς και διατηρώντας την ανοσολογική ισορροπία (Belkaid & Hand, 2014).

- **Ανταγωνισμός με παθογόνους μικροοργανισμούς:**

Με την παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών η μικροχλωρίδα συμβάλλει στην αποτροπή παραμονής παθογόνων μικροβίων.

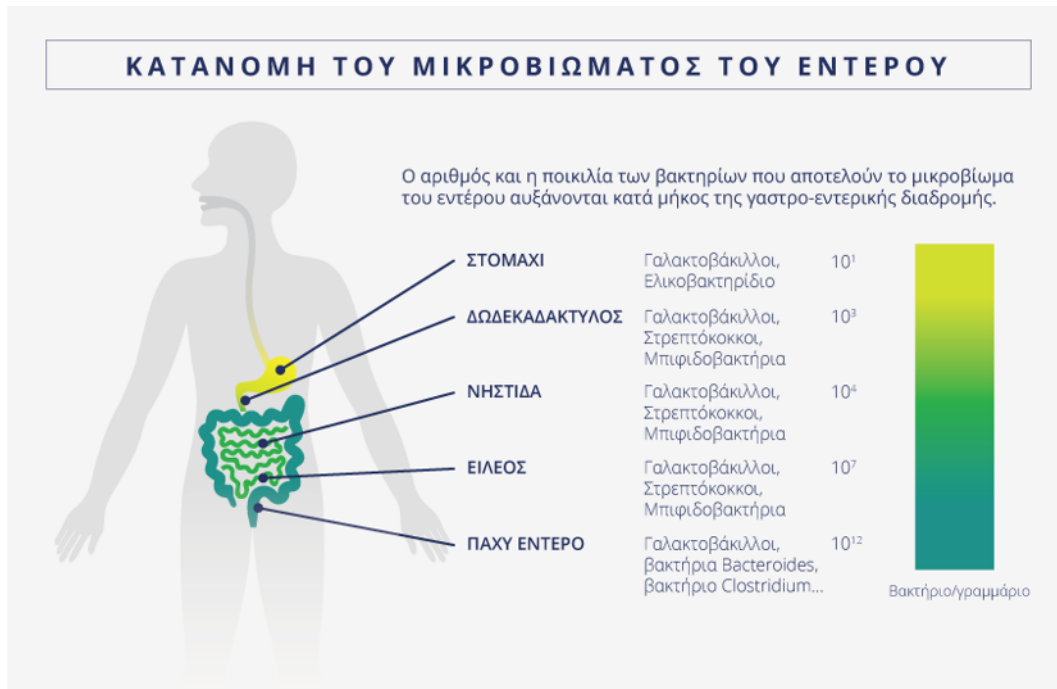
- **Ρύθμιση του μεταβολισμού:**

Επηρεάζει την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, τον μεταβολισμό των λιπιδίων, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών, και συνεισφέρει στη διατήρηση του σωματικού βάρους και της μεταβολικής υγείας (Turnbaugh et al., 2009).

- **Συμμετοχή στην παραγωγή βιταμινών:**

Ορισμένα μικρόβια παράγουν βιταμίνες, όπως τη βιταμίνη K (απαραίτητη για την πήξη του αίματος) και τις βιταμίνες του συμπλέγματος B (βιοτίνη, κοβαλαμίνη/B12, φυλλικό οξύ, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, πυριδοξίνη και νιασίνη) οι οποίες είναι σημαντικές για την σωστή λειτουργία του οργανισμού.

Λόγω της σημαντικής της επίδρασης στην υγεία, η διατήρηση ή αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας αποτελεί στόχο διατροφικών και ιατρικών παρεμβάσεων. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται διάφορα προϊόντα όπως τα προβιοτικά: τα οποία είναι ζυμωμένα προϊόντα και συμπληρώματα που περιέχουν ζωντανά μικρόβια, όπως τα Bifidobacteria και Lactobacillus, και συμβάλλουν σημαντικά στην υγεία της μικροβιακής κοινότητας (McFarland, 2015). Επίσης χρησιμοποιείται ο συνδυασμός προβιοτικών και πρεβιοτικών για την ανάπτυξη ωφέλιμων για την υγεία, μικροβίων. Επιπλέον πλούσιες σε φυτικές ίνες διατροφές αυξάνουν την ποικιλομορφία και την παραγωγή SCFAs. Τέλος μια ακόμη κατηγορία παρέμβασης είναι η χειρουργική ή φαρμακευτική όπου για παράδειγμα σε περιπτώσεις σοβαρών παθήσεων, η μεταμόσχευση κοπράνων, έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.



2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το φυσιολογικό μικροβίωμα του εντέρου ή αλλιώς μικροχλωρίδα, επιτελεί σημαντικό ρόλο στην υγεία του εντέρου (όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα). Συμμετέχει στην διαδικασία της πέψης, συμβάλλει στην παραγωγή βιταμινών, στη διάσπαση τροφών για την παραγωγή ενέργειας στον οργανισμό, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Έχει επίσης συσχετιστεί με τη λειτουργία του εγκεφάλου.

2.1 Αντιμικροβιακή προστασία

Υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι ο εντερικός μικροβιόκοσμος παίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος όσο και στην πρόληψη ασθενειών που εμφανίζονται κατά τη νεογνική περίοδο, την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή.

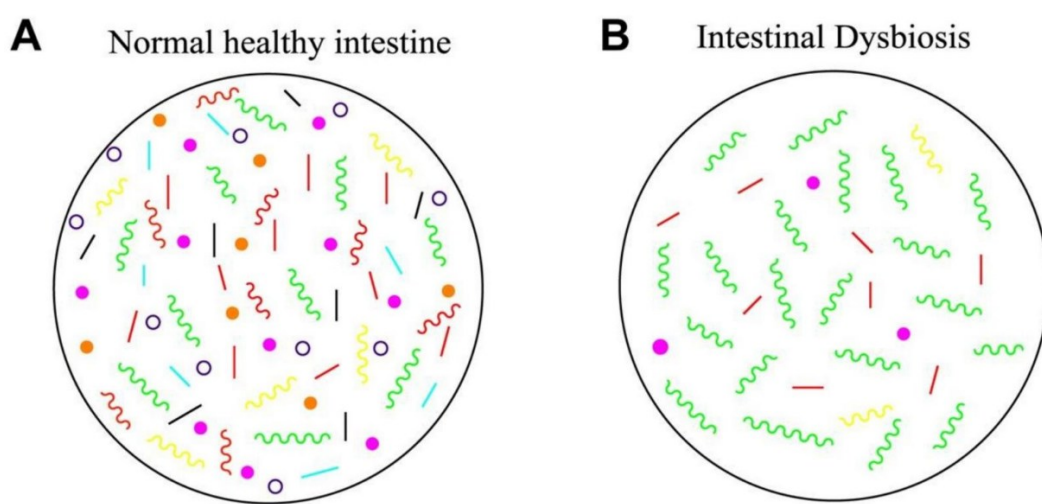
Οι μηχανισμοί της αντιμικροβιακής προστασίας περιλαμβάνουν τόσο τις ενδογενείς άμυνες του ίδιου του μικροβιώματος όσο και τις αλληλεπιδράσεις με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Πολλά βακτήρια του εντερικού μικροβιώματος παράγουν αντιμικροβιακές ουσίες που εμποδίζουν την ανάπτυξη παθογόνων. Αυτές περιλαμβάνουν βακτηριοσίνες, πρωτεΐνες που παρασκευάζονται από συγκεκριμένα βακτήρια, όπως οι *Lactobacillus* και *Bacteroides*, και έχουν τοπική δράση κατά παθογόνων στελεχών. Για παράδειγμα, η *Lactobacillus acidophilus* παράγει βακτηριοσίνες που αναστέλλουν το *Salmonella enterica*. Επιπλέον περιλαμβάνουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ, τα οποία παράγονται από την ζύμωση των ινών από τα βακτήρια του εντέρου. Τα SCFAs μπορούν να μειώσουν το pH του εντερικού περιβάλλοντος, εμποδίζοντας την ανάπτυξη παθογόνων, και έχουν άμεσες αντιμικροβιακές ιδιότητες. Επίσης μπορούν να ενεργοποιήσουν τους μικροφάγους όπου αυτοί με τη σειρά τους βοηθούν στην καταπολέμηση των παθογόνων που μπορεί να διαπεράσουν τα πρώτα εμπόδια (Koh et al., 2016; Paul et al., 2025).

Από την άλλη πλευρά, τα παθογόνα έχουν αναπτύξει στρατηγικές με τις οποίες προωθούν την ικανότητα αναπαραγωγής τους παρουσία του εντερικού μικροβιόκοσμου. Η διαταραχή της δομής του εντερικού μικροβιόκοσμου από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης από παθογόνα, συμβάλλει στην υπερβολική ανάπτυξη επιβλαβών παθοβιοτικών καθώς και στην ανάπτυξη ασθενειών φλεγμονώδους χαρακτήρα. Η

κατανόηση της αλληλεπίδρασης του μικροβιόκοσμου με τα παθογόνα και το ανοσοποιητικό σύστημα προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την παθογένεση των ασθενειών αλλά και την ανάπτυξη στρατηγικών για την πρόληψη και τη θεραπεία των φλεγμονωδών ασθενειών (Pickard et al., 2017).

Οι διακυμάνσεις στο μικροβίωμα, όπως η χρήση αντιβιοτικών ή η διατροφική αλλαγή, μπορούν να διαταράξουν τους παραπάνω μηχανισμούς, επιτρέποντας την υπερβολική ανάπτυξη παθογόνων που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ασθενειών.

Η διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος, γνωστή και ως δυσβίωση, έχει συσχετιστεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, και κάποιες αυτοάνοσες διαταραχές. Η μείωση των προστατευτικών μικροβίων, όπως τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, καθώς και η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών, οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία σε παθογόνους μικροοργανισμούς. Επιπλέον, η διαταραχή της παραγωγής SCFAs μειώνει την ικανότητα του εντέρου να διατηρεί ένα αλκαλικό και αντιμικροβιακό περιβάλλον (Bäckhed et al., 2005; βλ. Εικόνα 3; Πίνακας 1).



Εικόνα 3. Α. φυσιολογική εντερική χλωρίδα. Β. Εντερική δυσβίωση

Πίνακας 1 Επισκόπηση των βακτηρίων που έχουν ταυτοποιηθεί ως σημαντικά εμπλουτισμένα ή εξαντλημένα σε μελέτες του αυτοάνοσου μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου σε σύγκριση με το υγιές μικροβίωμα του εντέρου

	Multiple sclerosis	IBD	Rheumatoid arthritis	Lupus
Enrichment	Actinobacteria <i>Bifidobacterium</i> (55) Bacteroidetes <i>Pedobacter</i> (56) Euryarchaeota <i>Methanobrevibacter</i> (57) Firmicutes <i>Megasphaera</i> (57) <i>Blautia</i> (56) <i>Dorea</i> (56) <i>Streptococcus</i> (55) Proteobacteria <i>Pseudomonas</i> (56) <i>Mycoplasma</i> (56) <i>Acinetobacter</i> (58) Verrucomicrobia Akkermansia (57–59)	Fusobacterium (60–62) Proteobacteria Escherichia coli (63–65)	Actinobacteria <i>Eggerthella</i> (66) <i>Eggerthella lenta</i> (67) <i>Gordonibacteria pamelaiae</i> (67) Bacteroidetes Prevotella copri (68–71) Firmicutes <i>Clostridium asparagiforme</i> (67) <i>Lachnospiraceae bacterium</i> (67) <i>Lactobacillus salivarius</i> (67)	Actinobacteria <i>Rhodococcus</i> (72) <i>Eggerthella</i> (72) Bacteroidetes <i>Prevotella</i> (72) <i>Bacteroides</i> (73) <i>Alistipes</i> (73) <i>Barnesiella</i> (73) Firmicutes <i>Lachnoclostridium</i> (73) <i>Lachnospira</i> (73) Proteobacteria <i>Klebsiella</i> (72)
Depletion	Actinobacteria <i>Adlercreutzia</i> (56) <i>Collinsella</i> (56) Bacteroidetes <i>Bacteroides</i> (57) <i>Prevotella</i> (55, 57) <i>Butyrivimonas</i> (57) <i>Paraprevotella</i> (56) Parabacteroides (56, 58) Firmicutes <i>Anaerostipes</i> (55) <i>Faecalibacterium</i> (55) <i>Lactobacillus</i> (56) Proteobacteria <i>Sutterella</i> (56)	Firmicutes Faecalibacterium prausnitzii (64, 65, 74, 75) Bacteroidetes <i>Bacteroides</i> (76)	Actinobacteria <i>Bifidobacterium bifidum</i> (67) Bacteroidetes <i>Bacteroides</i> spp. (67) Firmicutes <i>Ruminococcus lactaris</i> (67) Proteobacteria <i>Haemophilus</i> spp. (67) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (67)	Firmicutes <i>Pseudobutyrvibrio</i> (72) <i>Dialister</i> (72) <i>Clostridium sensu stricto</i> 1 (73) <i>Erysipelotrichaceae</i> UCG (73) <i>Christensenellaceae</i> R (73) <i>Romboutsia</i> (73) Firmicutes:Bacteroidetes ratio (72, 73, 77, 78)

The taxonomic level shown was determined by each study under the respective phylum. Bold-type indicates that the phylum or species was cited by multiple sources.

2.2 Μεταβολισμός βιταμινών

Ο ρόλος της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του εντέρου στον μεταβολισμό των βιταμινών είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της υγείας και την πρόληψη διαταραχών που σχετίζονται με ανεπάρκειες. Η μικροβιακή παραγωγή βιταμινών, ιδίως των βιταμινών B και της βιταμίνης K, αποτελεί μια συμπληρωματική πηγή αυτών των θρεπτικών συστατικών που λειτουργεί σε συνεργασία με τη διατροφική πρόσληψη. Η ανθρώπινη εντερική μικροβιακή κοινότητα αποτελείται κυρίως από βακτηρίδια, αλλά περιλαμβάνει και αρχαία, μύκητες και ιούς. Οι κυριότερες ομάδες βακτηρίων ανήκουν στα phyla Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria και Verrucomicrobia. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, το διατροφικό προφίλ, το περιβάλλον και την υγεία του ατόμου. Η μικροβιακή μικροχλωρίδα διαδραματίζει ρόλο στην εντερική λειτουργία, στην παραγωγή ορμονών και νευροδιαβιβαστών, καθώς και στην απορρόφηση και μετατροπή θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των βιταμινών. Η παρουσία και η δραστηριότητα αυτών των μικροοργανισμών είναι ζωτικής σημασίας για την ορθή λειτουργία του πεπτικού συστήματος

και της συνολικής υγείας. Οι βιταμίνες αποτελούν οργανικές ενώσεις που είναι απαραίτητες σε μικρές ποσότητες για την καλή λειτουργία του οργανισμού. Δεν παράγονται επαρκώς από τον ανθρώπινο οργανισμό και πρέπει να λαμβάνονται μέσω της διατροφής ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, μέσω της μικροβιακής παραγωγής. Οι βιταμίνες κατατάσσονται σε δύο βασικές κατηγορίες: διαλυτές στο νερό (βιταμίνες του συμπλέγματος B, βιταμίνη C) και διαλυτές στα λιπίδια (A, D, E, K). Οι βιταμίνες παίζουν κεντρικό ρόλο στην ενεργειακή παραγωγή, στη σύνθεση και στην αποκατάσταση των ιστών, στην ανοσοποιητική λειτουργία και σε πολλές άλλες βιοχημικές διεργασίες. Η έλλειψή τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές διαταραχές υγείας, όπως η σκορβούτο (βιταμίνη C), η ραχίτιδα (βιταμίνη D), η νευροπάθεια (βιταμίνες του συμπλέγματος B) και η αιμολυτική αναιμία (βιταμίνη E). Η φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα συμβάλλει σημαντικά στον μεταβολισμό και στη σύνθεση βιταμινών, ιδιαίτερα των βιταμινών του συμπλέγματος B και της βιταμίνης K. Η παραγωγή βιταμινών από τα μικρόβια αποτελεί μια σημαντική πηγή αυτών των θρεπτικών συστατικών, ειδικά σε καταστάσεις όπου η διατροφική πρόσληψή τους είναι ανεπαρκής. **(Dethlefsen et al., 2008)**

Οι περισσότερες βιταμίνες του συμπλέγματος B παράγονται από μικροοργανισμούς του εντέρου. Για παράδειγμα, η *Bacteroides* και η *Escherichia coli* είναι γνωστό ότι παράγουν βιταμίνη B12 (cobalamin), ενώ τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* παράγουν βιταμίνες B1 (θειαμίνη), B2 (ριβοφλαβίνη), B6 (πυριδοξίνη), B9 (φολικό οξύ) και B12 (LeBlanc et al., 2013). Ειδικότερα, η βιταμίνη B12 είναι ζωτικής σημασίας για το νευρικό σύστημα και το σχηματισμό ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μικροβιακή παραγωγή της B12 είναι σημαντική, αλλά η ποσότητά της που παράγεται στον εντερικό σωλήνα συχνά δεν επαρκεί για να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού, λόγω της περιορισμένης απορρόφησής της στο τελικό λεπτό έντερο **(Kau et al., 2011)**.

Η βιταμίνη K αποτελεί μια άλλη σημαντική βιταμίνη που παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από την εντερική μικροχλωρίδα, κυρίως από τα *Bacteroides* και *Enterobacteriaceae* (Bäckhed et al., 2004). Υπάρχουν δύο κύριες μορφές: η βιταμίνη K1 (φυλλοκινόνη), η οποία προέρχεται από τη διατροφή, και η βιταμίνη K2 (μελανοκινόνη), που παράγεται από τα μικρόβια. Η βιταμίνη K είναι απαραίτητη για τη σύνθεση πρωτεϊνών που ρυθμίζουν την πήξη του αίματος και διατηρούν την υγεία των οστών.

Η παραγωγή βιταμινών από τη μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών, η ηλικία, η παρουσία παθολογικών καταστάσεων και το επίπεδο της εντερικής υγείας. Για παράδειγμα, η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να διαταράξει τη μικροβιακή ισορροπία, μειώνοντας την παραγωγή βιταμινών και αυξάνοντας τον κίνδυνο ανεπάρκειας. Επίσης, διατροφικές παρεμβάσεις που περιέχουν πρεβιοτικά και προβιοτικά μπορούν να ενισχύσουν τη δραστηριότητα των μικροβίων που παράγουν βιταμίνες, βελτιώνοντας έτσι την εντερική μικροβιακή σύνθεση και λειτουργία.

Η μικροβιακή σύνθεση βιταμινών αποτελεί μια ζωτική πηγή αυτών των θρεπτικών συστατικών, ειδικά σε άτομα με διατροφικές ελλείψεις ή σε καταστάσεις αυξημένης ανάγκης, όπως η εγκυμοσύνη και η γήρανση. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαταραχή της μικροβιακής κοινότητας, γνωστή και ως μικροβιακή δυσβίωση, συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα βιταμινών, ιδίως βιταμίνης K και ορισμένων βιταμινών του συμπλέγματος B. Επιπλέον, η παραγωγή βιταμινών από τη μικροχλωρίδα έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την ανοσολογική απόκριση, την εντερική λειτουργία και την ομοιόσταση. Σε περίπτωση διαταραχών, όπως η εντερική φλεγμονή, η μικροβιακή παραγωγή βιταμινών μπορεί να μειωθεί, συμβάλλοντας σε περαιτέρω διαταραχή της εντερικής λειτουργίας και συστημικών διαταραχών (**Kau et al., 2011; Lambring et al., 2019**).

Σε σχετική μελέτη η οποία καταχωρήθηκε τον Σεπτέμβριο του 2018, γίνεται αναφορά στη διερεύνηση η οποία έγινε για τις επιδράσεις των βιταμινών A, B2, C, D και E που χορηγούνται από το κόλον στο εντερικό μικροβίωμα χρησιμοποιώντας μια κλινική μελέτη σε ανθρώπους και πειράματα ζύμωσης σε παρτίδες, σε συνδυασμό με κυτταρικά μοντέλα για την αξιολόγηση των λειτουργιών φραγμού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι βιταμίνες C, B2 και D μπορούν να τροποποιήσουν το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα όσον αφορά τη μεταβολική δραστηριότητα και τη βακτηριακή σύνθεση. Η πιο ξεχωριστή επίδραση ήταν αυτή της βιταμίνης C, η οποία αύξησε σημαντικά την ποικιλομορφία των μικροβίων άλφα και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας των κοπράνων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι υπόλοιπες βιταμίνες που εξετάστηκαν έδειξαν παρόμοιες επιδράσεις στην μικροβιακή ποικιλομορφία, τη σύνθεση ή/και τη μεταβολική δραστηριότητα *in vitro*, αλλά σε ποικίλους βαθμούς. Φάνηκε ότι οι βιταμίνες μπορούν να τροποποιήσουν το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα. Οι επακόλουθες μελέτες που διερευνούν τη στοχευμένη χορήγηση βιταμινών στο παχύ έντερο μπορούν να

βοηθήσουν στην αποσαφήνιση της κλινικής σημασίας αυτής της νέας ιδέας για τη θεραπεία και την πρόληψη ανθρώπινων ασθενειών που σχετίζονται με τη δυσβιωτική μικροχλωρίδα.

Παρά την κατανόηση της σημασίας της μικροβιακής παραγωγής βιταμινών, υπάρχουν ακόμα πολλά που πρέπει να διευκρινιστούν. Η ακριβής ποσότητα βιταμίνης που παράγεται σε διαφορετικά άτομα, η επίδραση διαφόρων διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και η δυνατότητα διαχείρισης της μικροβιακής κοινότητας για την ενίσχυση αυτής της παραγωγής, αποτελούν αντικείμενο ενεργής έρευνας. Οι προοπτικές περιλαμβάνουν την ανάπτυξη προσεγγίσεων που στοχεύουν στην ενίσχυση των μικροβίων που παράγουν βιταμίνες μέσω προβιοτικών, πρεβιοτικών και διατροφικών παρεμβάσεων. Επιπλέον, η χρήση γενετικά τροποποιημένων μικροβίων που παράγουν αυξημένες ποσότητες βιταμινών αποτελεί μια ελπιδοφόρα κατεύθυνση. Η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν αυτή τη διαδικασία και η διαχείριση της μικροβιακής κοινότητας μέσω διατροφικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων ανοίγουν το δρόμο για νέες θεραπείες και προληπτικές προσεγγίσεις, με στόχο την ενίσχυση της εντερικής και συστημικής υγείας. (Van Pham et al., 2021).

2.3 Συμβολή στην πέψη και απορρόφηση θρεπτικών ουσιών

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η ανάπτυξη και η διατήρηση της εντερικής μικροχλωρίδας είναι ζωτικής σημασίας για τη γενική υγεία, την ανοσοποιητική λειτουργία, αλλά και τη διαδικασία της πέψης και της απορρόφησης των θρεπτικών ουσιών. Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει αναγνωρίσει ολοένα και περισσότερο τον ρόλο της μικροχλωρίδας στην πεπτική διαδικασία, αποκαλύπτοντας πώς συγκεκριμένα μικρόβια συμβάλλουν στην διάσπαση των διατροφικών συστατικών, στην παραγωγή βιοενεργών ενώσεων και στην ενίσχυση των φυσιολογικών λειτουργιών του εντέρου.

Η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης, την άμυνα έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, και την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον, συμμετέχει ενεργά στη μεταβολική δραστηριότητα, την παραγωγή βιταμινών, και την επεξεργασία διατροφικών συστατικών που δεν μπορούν να διασπαστούν από τα ανθρώπινα πεπτικά ένζυμα. Η εντερική μικροβιακή κοινότητα αποτελείται κυρίως από βακτήρια, με όπως έχει ήδη αναφερθεί. Η ισορροπία ή δυσβίωση αυτής της κοινότητας μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη διαδικασία της πέψης και της απορρόφησης (Kau et al., 2011).

Ένα από τα βασικά πεπτικά χαρακτηριστικά της ανθρώπινης πεπτικής οδού είναι η αδυναμία διάσπασης συγκεκριμένων πολύπλοκων υδατανθράκων, όπως οι πηκτίνες, οι ινουλίνες, και τα ολιγοσακχαρίδια. Η μικροχλωρίδα διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πέψη αυτών των μορίων μέσω της παραγωγής ενζύμων που λείπουν από τα ανθρώπινα πεπτικά όργανα. Βλέπουμε, για παράδειγμα, ότι οι μικροβιακές β-γλυκοσιδάσες και τα ξυλολυτικά ένζυμα διασπούν τις πηκτίνες και τις ινουλίνες σε απλούστερους υδατάνθρακες, όπως φρουκτόζη και γαλακτόζη, όπου με αυτήν την μορφή στη συνέχεια, μπορούν να απορροφηθούν στο έντερο. Η παραγωγή αυτών των ενζύμων από τα μικρόβια επιτρέπει την εκμετάλλευση θρεπτικών συστατικών που διαφορετικά θα παρέμεναν άπεπτα, ενισχύοντας έτσι την ενεργειακή απόδοση και τροφοδοτώντας τις εντερικές κυτταρικές λειτουργίες. (Flint et al., 2012a).

Εκτός από τη διάσπαση των υδατανθράκων, η μικροχλωρίδα παράγει σημαντικές βιοενεργές ενώσεις που επηρεάζουν την πέψη και την απορρόφηση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν, το βουτυρικό οξύ και το οξικό, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την οξύτητα του εντερικού περιβάλλοντος και να προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών μικροβίων. Επιπλέον, η μικροβιακή παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA), όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς που εμπλέκεται και συμβάλει στην πέψη καθώς και στην απορρόφηση θρεπτικών στοιχείων (Louis & Flint, 2017).

Οι μικροβιακές ζυμώσεις των διατροφικών υδατανθράκων οδηγούν στην παραγωγή SCFA, οι οποίοι αποτελούν κύριες πηγές ενέργειας για τα εντερικά κύτταρα και επηρεάζουν τη συστημική μεταβολική λειτουργία. Το βουτυρικό οξύ, συγκεκριμένα, αποτελεί το βασικό καύσιμο για τα εντερικά κύτταρα, και συμβάλει στην εντερική επιδιόρθωση και τη διατήρηση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού. Τα SCFA προάγουν την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η ενεργή μεταφορά μέσω μεταφορέων, η ρύθμιση του pH του εντέρου, και η επίδραση στα γονίδια τα οποία ρυθμίζουν την έκφραση των ενζύμων και των διαύλων απορρόφησης (Koh et al., 2016).

Οι μικροοργανισμοί του εντέρου διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην απορρόφηση των υδατανθράκων, ιδίως αυτών που δεν μπορούν να διασπαστούν από τα ανθρώπινα πεπτικά ένζυμα. Η ζύμωση αυτών των υδατανθράκων από τα μικρόβια οδηγεί στην παραγωγή SCFA, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, και συμβάλει στην ενεργειακή απόδοση. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μικροβιακή ζύμωση υδατανθράκων αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας σε άτομα

με διαταραχές της πέψης, όπως η δυσανεξία στη λακτόζη. Επιπλέον, η μικροχλωρίδα συμμετέχει στη διάσπαση των φυτικών ινών, οι οποίες αποτελούν σημαντική πηγή διατροφικών ινών (Rogers et al., 2022; Πίνακας 2).

Παρόλο που η ανθρώπινη πεπτική οδός διασπά τις πρωτεΐνες σε αμινοξέα, η μικροβιακή χλωρίδα συμβάλλει στην περαιτέρω επεξεργασία των αζωτούχων μορίων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις διαταραχών ή ανεπάρκειας των πεπτικών ενζύμων. Μικρόβια όπως τα *Bacteroides* και *Clostridium* μπορούν να διασπάσουν πρωτεΐνες και να παράγουν πτητικά αέρια, αμινοξέα και μεταβολίτες που συμβάλουν στην απορρόφηση και την εντερική υγεία.

Πίνακας 2. Παραγωγή των τριών διαφορετικών SCFA από διαφορετικές οδούς και από άλλα εντερικά βακτήρια

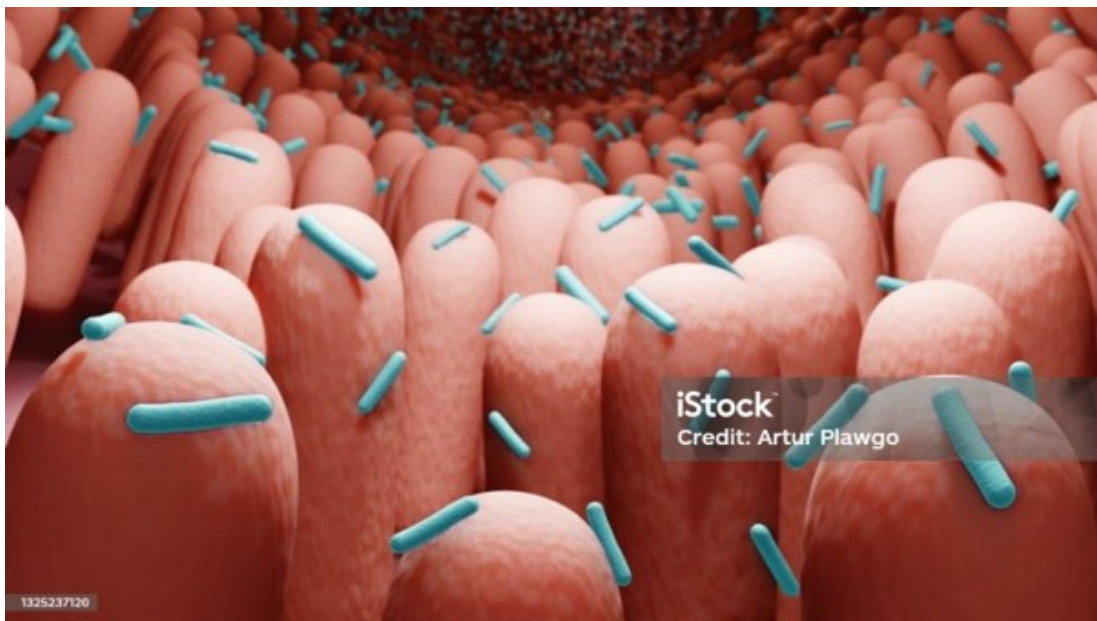
SCFAs	Metabolic athway	Bacteria Involved in the Production
Acetate	Acetogenesis	<i>Acetobacterium, Acetoanaerobium, Acetogenium, Butyrbacterium, Clostridium, Eubacterium, Pelobacter</i>
	Carbon fixation	<i>Bacteroides succinogenes, Clostridium butyricum, Syntrophomonas</i> sp.
Propionate	Succinate	Firmicutes (<i>Negativicutes</i>) and <i>Bacteroidetes</i>
	Propanediol	<i>Lachnospiraceae (Roseburia inulinivorans, Balutia</i> sp.)
Butyrate	Butyryl-CoA: acetate-CoA transferase	<i>Eubacterium, Roseburia, Anaerostipes, Faecalibacterium prausnitzii</i>
	Butyrate kinase	<i>Coprococcus</i> and <i>Clostridium</i> specific spp.

Η μικροβιακή συμμετοχή στη μετατροπή των λιπών αφορά κυρίως τη σύνθεση και την αποικοδόμηση λιπαρών οξέων και άλλων λιπιδίων. Η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου και η ρύθμιση των διαύλων απορρόφησης λιπιδίων συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης των λιπιδίων και στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών. Η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας, γνωστή και ως dysbiosis, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει αρνητικά την πεπτική λειτουργία και την απορρόφηση. Μελέτες σε ανθρώπους και πειραματικά μοντέλα έχουν καταδείξει ότι η dysbiosis συνδέεται με διαταραχές όπως το σύνδρομο διαρροής του εντέρου, η δυσκοιλιότητα, και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Επιπλέον, η διαταραχή της μικροβιακής κοινότητας μπορεί να μειώσει την παραγωγή SCFA, να αυξήσει την παραγωγή πτητικών αερίων και τοπικών φλεγμονωδών μορίων, και να επηρεάσει αρνητικά την

απορρόφηση θρεπτικών ουσιών, οδηγώντας σε διατροφική ανεπάρκεια και μειωμένη ενεργειακή απόδοση (Lloyd-Price et al., 2016).

Η κατανόηση της συμβολής της μικροχλωρίδας στην πέψη και την απορρόφηση έχει ανοίξει νέους ορίζοντες για θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών, και μεταμοσχεύσεων κοπράνων. Τα προβιοτικά και πρεβιοτικά έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την εντερική μικροβιακή ισορροπία, αυξάνοντας την παραγωγή SCFA και βελτιώνοντας την απορρόφηση θρεπτικών. Έρευνες δείχνουν ότι η προσαρμογή της διατροφής και η ενίσχυση της μικροβιακής ποικιλομορφίας μπορούν να συμβάλλουν στην καλύτερη πέψη και απορρόφηση, ειδικά σε ηλικιωμένους ή άτομα με εντερικές διαταραχές (Suez et al., 2018; βλ.

Εικόνα 4).

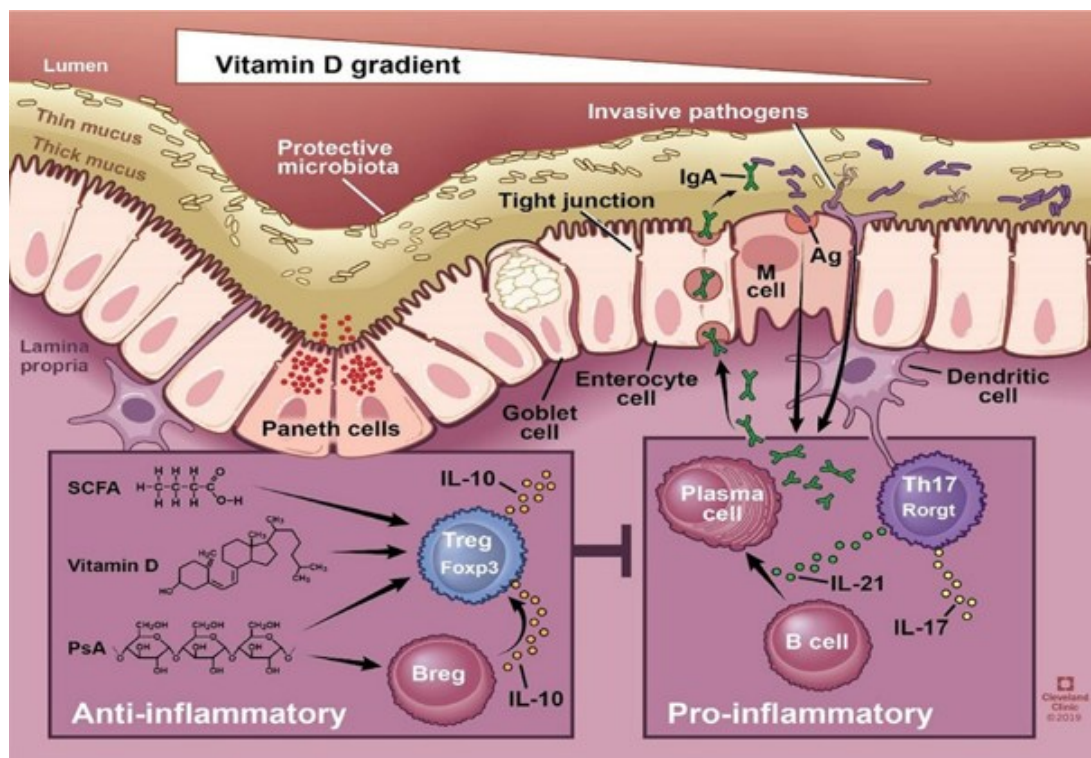


Εικόνα 4 Το μικροβίωμα του εντέρου βοηθά στον έλεγχο της εντερικής πέψης. Τα προβιοτικά είναι ενεργητικά βακτήρια που βοηθούν στην ανάπτυξη μιας υγιούς εντερικής χλωρίδας

2.4 Διατήρηση του εντερικού φραγμού

Ο εντερικός φραγμός αποτελεί μια πολύπλοκη δομή που περιλαμβάνει το επιθηλιακό στρώμα, το βλεννογόνο, το τοπικό ανοσοποιητικό σύστημα και τη μικροβιακή κοινότητα. Το επιθηλιακό στρώμα αποτελείται από μια μονοστρωματική σειρά κυττάρων, κυρίως κολοβακτηριοειδή, κύτταρα Paneth, κύτταρα enteroendocrine και επιθηλιακά κύτταρα M

(microfold cells), που λειτουργούν ως φραγμός και ως αισθητήρες για την παρουσία παθογόνων. Ο φραγμός διασφαλίζει ότι τα μικρόβια, οι τοξίνες και τα απόβλητα δεν διαπερνούν το επιθηλιακό στρώμα και δεν εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, προκαλώντας συστηματικές αντιδράσεις. Το βλεννογόνο καλύπτει ολόκληρο τον εντερικό σωλήνα. Αποτελείται κυρίως από νερό, γλυκοπρωτεΐνες (όπως οι μουκίνες, π.χ., MUC2) και αντισώματα. Στο παχύ έντερο διακρίνονται δύο στιβάδες βλέννας: μια εσωτερική, σχεδόν αποστειρωμένη, και μια εξωτερική, η οποία αποτελεί χώρο κατοίκησης και πηγή τροφής για τα μικρόβια. Ένας υγιής φραγμός εξαρτάται από την κατάλληλη δομική και λειτουργική ακεραιότητα των κυττάρων, την παρουσία του βλεννογόνου και των αντιμικροβιακών παραγόντων, καθώς και από την ισορροπία της μικροβιακής κοινότητας (Groschwitz & Hogan, 2009; βλ. Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση του φυσικού και λειτουργικού εντερικού επιθηλιακού φραγμού. Ο φυσικός φραγμός αποτελείται από ένα λεπτό και παχύ στρώμα βλέννας, ακολουθούμενο από ένα μονό κυτταρικό στρώμα που αποτελείται από εντεροκύτταρα, κύτταρα Paneth, κύτταρα γυάλων και κύτταρα μικροπτυχών (M). Η ακεραιότητα αυτού του στρώματος διατηρείται μέσω άθικτων στενών συνδέσεων. Λειτουργικά, το επιθήλιο παράγει βλεννίνη και αντιμικροβιακά πεπτίδια και επιτρέπει τη μετατόπιση της εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης A. Τα εντερικά ανοσοκύτταρα λαμβάνουν δείγματα από το εντερικό περιβάλλον,

ανταποκρίνονται σε παθογόνα που εισβάλλουν στον οργανισμό και συντονίζουν τις έμφυτες και τις προσαρμοστικές ανοσολογικές αντιδράσεις. Έχει αποδειχθεί ότι τα SCFA, η βιταμίνη D και ο πολυσακχαρίτης A προάγουν τις ρυθμιστικές προσαρμοστικές αντιδράσεις, ενώ τα βακτήρια γενικά προάγουν τις προφλεγμονώδεις αντιδράσεις. SCFA, βραχυαλκύωτα λιπαρά οξέα; PsA, πολυσακχαρίτης A; sIgA, εκκριτική IgA; Ag, αντιγόνο; M κύτταρο, μικροπυκνωτό κύτταρο. Εικονογράφηση από τον David Schumick, BS, CMI. Ανατυπώθηκε με την άδεια του Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2019. Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

Η εντερική μικροχλωρίδα αποτελείται από τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς, περιλαμβάνοντας βακτήρια, μύκητες, ιούς και αρχαία, με τα βακτήρια να αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος όπως έχει ήδη αναφερθεί. Αυτή η μικροβιακή κοινότητα διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη διατήρηση της εντερικής υγείας αλλά και στην ενίσχυση του φραγμού. Τα ευεργετικά βακτήρια παράγουν αντιμικροβιακές ουσίες, όπως τοξίνες, μικροβιοκίνες και οργανικά οξέα, που περιορίζουν την ανάπτυξη παθογόνων. Για παράδειγμα, η παραγωγή γαλακτικού και οξικού οξέος από τα προβιοτικά γαλακτοβάκιλλους (*Lactobacillus*) και μπιφιδοβακτήρια (*Bifidobacterium*), δημιουργεί ένα όξινο περιβάλλον που αποτρέπει την ανάπτυξη παθογόνων (Koh et al., 2016).

Οι μικροβιακές κοινότητες συμβάλλουν στην ανάπτυξη και στη διατήρηση των επιθηλιακών κυττάρων και της δομής του βλεννογόνου. Οι ευεργετικοί μικροοργανισμοί ενεργοποιούν μονοπάτια σηματοδότησης που προάγουν την ανανέωση και διατηρούν την ακεραιότητά του. Τρία είναι τα βασικά συστατικά του φραγμού τα οποία συνθέτει και ρυθμίζει η εντερική μικροχλωρίδα: α) βλεννογόνος, β) μεμβρανικά διαμερίσματα, και γ) το ανοσοποιητικό σύστημα. Η μικροβιακή δραστηριότητα διαμορφώνει τα επίπεδα και την ποιότητα του βλεννογόνου, ενισχύοντας την αντίσταση στην προσκόλληση παθογόνων. Ρυθμίζει την έκφραση των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, όπως οι αποφρακτικές ζώνες (tight junctions), που αποτελούν το φυσικό φράγμα μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων. Επίσης η μικροβιακή κοινότητα ρυθμίζει την παραγωγή κυτοκινών και αντισωμάτων, όπως της ανοσοσφαιρίνης A (IgA), που εμποδίζουν την διαπερατότητα και την ανάπτυξη παθογόνων. Οι πρωτεΐνες των αποφρακτικών ζωνών (tight junctions), όπως η οκλουδίνη (occludin), η claudin και η zonula occludens-1 (ZO-1), είναι κρίσιμες για την διατήρηση της δομής του επιθηλιακού φραγμού. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μικροβιακή δραστηριότητα ενισχύει την έκφραση αυτών των πρωτεϊνών. Για παράδειγμα, η παρουσία γαλακτοβάκυλλων και άλλων ευεργετικών βακτηρίων, αυξάνει την έκφραση των αποφρακτικών ζωνών και μειώνει την διαπερατότητα.

Η μικροβιακή παραγωγή οργανικών οξέων, όπως το οξικό και το γαλακτικό οξύ, δημιουργεί ένα όξινο περιβάλλον που καταστέλλει την ανάπτυξη παθογόνων και προστατεύει το επιθηλιακό στρώμα. Επιπλέον, η μείωση του pH συμβάλλει στη διατήρηση της εντερικής δομής. Η μικροχλωρίδα ενεργοποιεί το τοπικό ανοσοποιητικό σύστημα, προάγοντας την παραγωγή IgA και ρυθμίζοντας την έκφραση μοριακών μονοπατιών σηματοδότησης, όπως το NF-κB και το Toll-like receptor (TLR), διαμεσολαβώντας στην ανοσολογική ισορροπία και στην πρόληψη της φλεγμονής (Gasaly et al., 2021; Wang & Ji, 2019).

Ορισμένα βακτήρια, όπως το *Akkermansia muciniphila*, διασπούν τη βλέννα και ενισχύουν την παραγωγή νέας, συμβάλλοντας στη διατήρηση της δομής του βλεννογόνου και του φραγμού. Οι διαταραχές της εντερικής μικροχλωρίδας, γνωστές και ως δυσβίωση, συνδέονται άμεσα με διαταραχές του εντερικού φραγμού και αυξημένη διαπερατότητα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις και σε παθολογικές καταστάσεις όπως το σύνδρομο διαρροής. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η δυσβίωση, η οποία περιλαμβάνει τη μείωση των ευεργετικών βακτηρίων και την αύξηση των παθογόνων, οδηγεί σε μειωμένη έκφραση των αποφρακτικών ζωνών και σε αυξημένη διαπερατότητα. Αυτό επιτρέπει τη διαφυγή παθογόνων και τοξινών στην κυκλοφορία, προκαλώντας φλεγμονή και συστημική δυσλειτουργία (Flint et al., 2012b; Selva Kumar Thirumalaisamy et al., 2026; βλ. Εικόνα 6).

Παθογόνοι μικροοργανισμοί, όπως *Clostridium difficile* και *Salmonella* spp., μπορούν να διαταράξουν την αρχική δομή και λειτουργία του φραγμού, παράγοντας τοξίνες που διαταράσσουν τις αποφρακτικές ζώνες και καταστέλλουν την παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών. Η κατανόηση του ρόλου της μικροχλωρίδας στη διατήρηση του εντερικού φραγμού έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν στην αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας, όπως η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και μεταμοσχεύσεων κοπρανώδους μικροβιώματος. Οι προβιοτικές θεραπείες περιλαμβάνουν τη χορήγηση ζωντανών ευεργετικών βακτηρίων, όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, που ενισχύουν το φράγμα μέσω της παραγωγής οργανικών οξέων, της ενίσχυσης των αποφρακτικών ζωνών και της ρύθμισης της ανοσολογικής απάντησης. Για παράδειγμα, παρατηρείται πως η χορήγηση προβιοτικών βακτηρίων συμβάλλει στη μείωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από διάφορες φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (Amit-Romach et al., 2008).

Η μεταμόσχευση κοπράνων (FMT) (Fecal Microbiota Transplantation) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπεία ασθενειών όπως η λοίμωξη από το βακτήριο *Clostridioides difficile*, επαναφέροντας την φυσιολογική μικροχλωρίδα και ενισχύοντας τον εντερικό φραγμό. Επιπλέον μια πιο πρόσφατη μελέτη (Ιανουάριος 2026) έδειξε πως ο συνδυασμός N-ακετυλογλυκοζαμίνη (NAG) & Βόεια Ανοσοσφαιρίνη (SBI συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην ενίσχυση της διαεπιθηλιακής αντίστασης γνωστή ως TEER, σε ποσοστό 36%, όπου παρατηρείται βελτίωση στην ακεραιότητα του φραγμού. Τέλος, στην εν λόγω μελέτη επισημαίνεται πως είναι αναγκαίο να γίνει αξιολόγηση των συντονισμένων διατροφικών επιδράσεων από το λεπτό έως το παχύ έντερο, προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη καθοδήγηση στοχευμένων διατροφικών στρατηγικών που θα συμβάλλουν στην ανθρώπινη υγεία (van Nood et al., 2013; Zang et al., 2026).



Εικόνα 6. Βακτήρια, ιοί και μύκητες που ρέουν στην επιφάνεια του βλεννογόνου του εντέρου. Τρισδιάστατη απεικόνιση μικροβιακής λοίμωξης

2.5 Ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος

Η μικροχλωρίδα αποτελεί έναν κρίσιμο παράγοντα στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, επηρεάζοντας τόσο την ανάπτυξη όσο και τη λειτουργία του. Η ισορροπία μικροβίων και η διατήρησή της είναι αναγκαία για την πρόληψη φλεγμονωδών και αυτοάνοσων διαταραχών. Η έρευνα στον τομέα αυτό συνεχίζει να εξελίσσεται, ανοίγοντας νέους δρόμους για καινοτόμες θεραπείες και προληπτικές παρεμβάσεις. Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου αποτελείται από πολλές ομάδες κυττάρων και μορίων που συνεργάζονται για την αναγνώριση και την αντιμετώπιση παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά και για την αποτροπή της υπερβολικής αντίδρασης που θα μπορούσε να προκαλέσει αυτοάνοσες διαταραχές. Η μικροβιακή κοινότητα, ιδιαίτερα στο έντερο, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση αυτής της ανοσολογικής ισορροπίας. Οι μικροοργανισμοί του εντέρου συμμετέχουν στην ανάπτυξη και στη ρύθμιση των διαφόρων τύπων ανοσοκυττάρων, όπως τα Τ-λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα τα Treg (τα οποία ελέγχουν την έκφραση και την εξέλιξη της αυτοανοσίας) και τα Th17 (τα οποία συμβάλουν στην αυτονοσία, στη φλεγμονή και στην ιστική βλάβη), τα Β-κύτταρα (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), τα μακροφάγα και τις φυσικές κυτταρικές δομές όπως τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Μέσω αυτών των μηχανισμών, η μικροβιακή κοινότητα επηρεάζει την ανάπτυξη της ανοσολογικής ανοχής, την αντίδραση σε παθογόνους παράγοντες, και τη διατήρηση της εντερικής και συστημικής ισορροπίας (Round & Mazmanian, 2009).

Τα μικρόβια παράγουν βιοενεργά μόρια όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), π.χ., οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ, που έχουν αποδεδειγμένες ανοσορυθμιστικές ιδιότητες. Τα SCFAs επηρεάζουν την ανάπτυξη των Treg κυττάρων, μειώνουν τη φλεγμονή και ενισχύουν τα εντερικά φραγμόκυτταρα. Οι μικροβιακές μοριακές δομές, όπως τα πηκτώματα και τα λιποπολυσακχαρίδια (LPS), ενεργοποιούν τους υποδοχείς Toll-like receptors ή αλλιώς TLR (οικογένεια πρωτεϊνών που παίζουν σημαντικό ρόλο στην έμφυτη ανοσία) στα εντερικά επιθηλιακά και τα ανοσοκύτταρα, οδηγώντας σε ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης. Επίσης τα μικρόβια επηρεάζουν την έκφραση και τη διατήρηση των εντερικών φραγμών, αποτρέποντας την είσοδο παθογόνων και τη διαφυγή αντιγόνων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις αντιδράσεις (Abreu, 2010; Kamada et al., 2013; Koh et al., 2016; Round & Mazmanian, 2009).

Η μικροχλωρίδα συμβάλλει στην ανάπτυξη των Peyer's patches και των μεσεντερικών λεμφαδένων (mesenteric lymph nodes), όπου λαμβάνει χώρα η εκπαιδευτική διαδικασία των ανοσοκυττάρων. Τα Peyer's patches αναπτύσσονται και αυξάνονται σε αριθμό έως ένα μέγιστο όριο περίπου στην ηλικία των 15 έως 25 ετών, μετά την οποία μειώνονται αριθμητικά με την αύξηση της ηλικίας (Cebra, 1999; Panneerselvam & Vaqar, 2023)

Η διαταραχή της μικροβιακής κοινότητας, γνωστή και ως δυσβίωση, συνδέεται με μια σειρά ανοσολογικών διαταραχών και αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα, ο διαβήτης τύπου 1, η σκλήρυνση κατά πλάκας, και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Belkaid & Hand, 2014). Επιπλέον, η δυσβίωση έχει συσχετιστεί με αυξημένη φλεγμονή, διαταραχές της ανοχής, και υπεραντιδραστικότητα σε αυτοαντιγόνα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ισορροπία μεταξύ ωφέλιμων και παθογόνων μικροβίων είναι κρίσιμη για την πρόληψη και τη διαχείριση των αυτοάνοσων και φλεγμονωδών διαταραχών.

Η κατανόηση του ρόλου της μικροχλωρίδας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπειών που αποσκοπούν στην αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας, όπως τα προβιοτικά οι μεταμοσχεύσεις πρωτογενούς μικροβιακής κοινότητας (Fecal Microbiota Transplantation - FMT) όπου πραγματοποιείται μεταφορά μικροβίων από υγιείς δότες σε ασθενείς με δυσβίωση ή φλεγμονώδεις παθήσεις όπου έχει διαπιστωθεί σημαντική αποτελεσματικότητα, ιδίως στη θεραπεία της κολίτιδας. Τέλος, δεν πρέπει να παραλείψουμε και εδώ τη διατροφική πρόσληψη, η οποία φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τη μικροβιακή σύνθεση και επομένως την ανοσολογική ρύθμιση (Vaughn et al., 2019).

Πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιούν προηγμένες τεχνολογίες, όπως η μεταγονιδιωματική ανάλυση, η μεταγραφωματική και η μοριακή μικροβιολογία, προκειμένου να κατανοήσουν πιο λεπτομερώς τις αλληλεπιδράσεις μικροβίων-ανοσοποιητικού συστήματος. Έχουν επίσης αναπτυχθεί στοχευμένες θεραπείες που προσανατολίζονται στη διαμόρφωση της μικροβιακής κοινότητας για την πρόληψη ή τη θεραπεία ασθενειών. Οι μελλοντικές έρευνες εστιάζουν στη διαμόρφωση εξατομικευμένων προσεγγίσεων, όπου η μικροβιακή σύνθεση κάθε ατόμου θα λαμβάνεται υπόψη για την επιλογή κατάλληλων θεραπειών (Lloyd-Price et al., 2019).

2.6 Ρύθμιση του PH του εντέρου

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν το περιβάλλον του εντέρου είναι το pH, το οποίο ρυθμίζει την ενεργότητα των ενζύμων, την ανάπτυξη των μικροοργανισμών

και την αποτροπή ανάπτυξης παθογόνων μικροβίων. Η μικροβιακή σύνθεση και οι μεταβολικές δραστηριότητες της μικροχλωρίδας επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα το pH του εντέρου, δημιουργώντας ένα ευαίσθητο και ελκυστικό οικοσύστημα που διαμορφώνει την υγεία ή την παθολογία του πεπτικού συστήματος.

Το pH του εντέρου ποικίλλει ανάλογα με το τμήμα του πεπτικού συστήματος. Το δωδεκαδάκτυλο έχει περίπου ουδέτερο pH (6-7), ενώ το λεπτό και το παχύ έντερο παρουσιάζουν πιο όξινο περιβάλλον, που κυμαίνεται από 5,5 έως 6,5. Το οξύ περιβάλλον στο παχύ έντερο δημιουργείται από διάφορες πηγές, όπως τα οξέα που παράγονται από τη μικροβιακή ζύμωση και τη λειτουργία των ενζύμων. Το pH επηρεάζει την κατανομή και την ενεργότητα των μικροβίων, καθώς και τη διαλυτότητα και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Επιπλέον, η διατήρηση του σωστού pH είναι ζωτικής σημασίας για την αποτροπή της ανάπτυξης παθογόνων μικροβίων και για την υποστήριξη της ανάπτυξης των ευεργετικών μικροοργανισμών. Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αποτελείται όπως είδαμε, κυρίως από βακτήρια των οικογενειών Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria και Proteobacteria, που συμμετέχουν σε μια σειρά μεταβολικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της ζύμωσης των υδατανθράκων. Μία από τις κύριες λειτουργίες των μικροβίων αυτών είναι η παραγωγή διαφόρων οξέων μέσω της ζύμωσης των μη αφομοιώσιμων υδατανθράκων, όπως το γαλακτικό οξύ, τη λιγνίνη (συγκολλητική ουσία που συγκρατεί τα μικροϊνίδια της κυτταρίνης), το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ. Αυτά τα οξέα δημιουργούν ένα όξινο περιβάλλον, το οποίο συμβάλλει στη ρύθμιση του pH, καθιστώντας το εντερικό περιβάλλον δυσμενές για την ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων και ευνοώντας την ανάπτυξη ευεργετικών μικροβίων.

Οι κύριες πηγές οξέων που παράγονται από την εντερική μικροχλωρίδα είναι:

- **Γαλακτικό οξύ:** Παράγεται κυρίως από λακτοβακίλλους και άλλα βακτήρια που ζυμώνουν τους υδατάνθρακες. Το γαλακτικό οξύ μπορεί να μετατραπεί περαιτέρω σε άλλα οξέα από μικροβιακούς μεταβολίτες (Louis et al., 2022; Onodera et al., 2025).
- **Οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ:** Παράγονται από βακτήρια των φυλών *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, μέσω ζύμωσης των μη αφομοιώσιμων υδατανθράκων (Tsukuda et al., 2021).

Αυτά τα οξέα, όταν διαχέονται στο εντερικό περιβάλλον, μειώνουν το pH, δημιουργώντας έναν όξινο χώρο, γεγονός που ευνοεί την ανταγωνιστική απομόνωση παθογόνων και την ανάπτυξη

ευεργετικών μικροβίων. Παρόλο που η παραγωγή οξέων είναι η κύρια μηχανιστική διαδικασία, ορισμένα μικρόβια παράγουν επίσης βασικές ενώσεις ή μεταβολίτες που μπορούν να επηρεάσουν το pH μέσω απομάκρυνσης οξέων ή παραγωγής ουσιών που δρουν ως ρυθμιστές pH. Οι μικροοργανισμοί ανταγωνίζονται για θρεπτικά συστατικά και χώρο, και η παραγωγή όξινων μεταβολιτών αποτελεί έναν αποτρεπτικό μηχανισμό κατά των παθογόνων, τα οποία δεν μπορούν να αντέξουν τις όξινες συνθήκες (Brinck et al., 2025).

Η διατήρηση του σωστού pH του εντέρου είναι ζωτικής σημασίας για την υγεία του πεπτικού συστήματος και ολόκληρου του οργανισμού. Παθογόνα όπως τα *Salmonella*, *Clostridium difficile* και *Escherichia coli* δυσκολεύονται να αναπτυχθούν σε όξινο περιβάλλον, γεγονός που καθιστά την παραγωγή οξέων από τη μικροχλωρίδα έναν σημαντικό παράγοντα άμυνας. Έρευνες δείχνουν ότι το όξινο περιβάλλον που δημιουργείται από τη μικροβιακή ζύμωση μπορεί να μειώσει την έκκριση προφλεγμονωδών κυττάρων και να προάγει την εντερική ομοιόσταση. Το pH επηρεάζει την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, όπως τον σίδηρο και το ασβέστιο, και διαμορφώνει το περιβάλλον για την ανάπτυξη των εντερικών κυττάρων (Ng et al., 2024; Piskin et al., 2022; Verma et al., 2024)

Αν διαταραχθεί το μικροβιακό οικοσύστημα, μπορεί να προκύψουν αλλαγές στο pH, που μπορεί να οδηγήσουν σε παθολογικές καταστάσεις. Η εντερική δυσβίωση συχνά συνοδεύεται από αλλαγές στο pH, με απομάκρυνση των ευεργετικών οξέων και αύξηση του ουδέτερου ή αλκαλικού περιβάλλοντος, που ευνοεί την ανάπτυξη παθογόνων. Όξινο ή αλκαλικό περιβάλλον μπορεί να επιδεινώσει τις φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή η νόσος Crohn (Li et al., 2023; Ng et al., 2024).

2.7 Μεταβολισμός αντιβιοτικών και φαρμάκων

Ο μεταβολισμός των φαρμάκων σε οργανικό επίπεδο περιλαμβάνει δύο βασικές φάσεις: τη Φάση I (πραγματοποιείται κατεργασία από οξειδωτικές ή αναγωγικές αντιδράσεις) και τη Φάση II (συζεύξεις, όπως γλυκουρονιδίωση ή συζευξη με θεικές ομάδες). Η μικροβιακή κοινότητα συμβάλλει σημαντικά σε αυτούς τους μεταβολισμούς, ιδιαίτερα στο παχύ έντερο. Πολλά φάρμακα υπόκεινται σε μικροβιακές μετατροπές που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά τους και τις παρενέργειές τους. Για παράδειγμα, η ιβουπροφαίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορούν να μετατραπούν από μικροοργανισμούς σε ενεργά ή ανενεργά μεταφερόμενα προϊόντα. Επιπλέον, η μικροβιακή

υδρόλυση και η απομάκρυνση δεσμών μπορεί να ενεργοποιήσει ή να απενεργοποιήσει φάρμακα, όπως συμβαίνει κατά τη γλυκουρονιδίωση, όπου επιτυγχάνεται η μετατροπή των φαρμάκων σε υδατοδιαλυτές ουσίες, επηρεάζοντας έτσι την απορρόφηση και συμβάλλοντας στην ευκολότερη αποβολή (Gao et al., 2022; Wang & Ju, 2024).

Ορισμένα μικρόβια παράγουν μεταβολίτες που επηρεάζουν την απορρόφηση ή την τοξικότητα των φαρμάκων. Για παράδειγμα, η παραγωγή βιοενεργών μεταβολιτών από το μικροβίωμα μπορεί να τροποποιήσει τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το πώς η μικροβιακή δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό της ινσουλίνης και άλλων ορμονών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, ενώ οι β-γλυκάνες δρουν ως πηγή για τη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης (Khan et al., 2014; Singh & Bhardwaj, 2023).

Η μικροβιακή δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του ήπατος μέσω μεταβολικών ενώσεων που παράγονται στο έντερο και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτές οι ενώσεις μπορούν να επηρεάσουν τα ηπατικά ένζυμα και μοριακούς υποδοχείς, όπως τους PPARs, τροποποιώντας τη μεταβολική πορεία των φαρμάκων (Wu et al., 2021).

Τα αντιβιοτικά είναι φάρμακα σχεδιασμένα να καταστρέφουν ή να αναστέλλουν την ανάπτυξη βακτηρίων. Ωστόσο, η μικροβιακή κοινότητα μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών μέσω διαφόρων μηχανισμών. Πολλά μικρόβια διαθέτουν ένζυμα που μπορούν να αποδομούν τα αντιβιοτικά, καθιστώντας τα ανενεργά. Για παράδειγμα, η β-λακταμάση είναι ένα ένζυμο που αποδομεί τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως η πενικιλίνη και η κεφαλοσπορίνη (η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπως λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ουροποιητικού κλπ). Τα μικρόβια που παράγουν τέτοια ένζυμα μπορούν να δημιουργήσουν ανοχή στον πληθυσμό. Τα αντιβιοτικά μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία της μικροχλωρίδας, προκαλώντας διαρροϊκές καταστάσεις και υπερανάπτυξη παθογόνων, όπως το *Clostridioides difficile*, το οποίο προκαλεί σοβαρές εντερικές λοιμώξεις, όπως διάρροια, κολίτιδα, νέκρωση του βλεννογόνου του παχέους εντέρου μέσω της παραγωγής (A & B) τοξινών. Η αποδυνάμωση της φυσιολογικής μικροβιακής κοινότητας ευνοεί την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών και επιδρά στη μεταβολική δραστηριότητα της μικροχλωρίδας. Η χρήση αντιβιοτικών μειώνει τη μικροβιακή ποικιλομορφία, επηρεάζοντας τις μεταβολικές λειτουργίες της κοινότητας. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο

τα φάρμακα μεταβολίζονται και αποβάλλονται, με τρόπο που ενδέχεται να καθιστά τα φάρμακα λιγότερο ή περισσότερο αποτελεσματικά (**Bush & Bradford, 2016; Cusumano et al., 2025; Pamer, 2016**)

Εκτός από τα αντιβιοτικά, μια σειρά άλλων φαρμάκων επηρεάζονται από το μικροβίωμα, όπως:

- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Μελέτες δείχνουν ότι η μικροβιακή σύνθεση επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων για τον διαβήτη, όπως η μετφορμίνη. Η μικροβιακή μεταβολή της μετφορμίνης μπορεί να τροποποιήσει την απορρόφησή της και την ενεργότητα των μεταβολιτών της (**Ye et al., 2022**).
- **Χημειοθεραπευτικά φάρμακα:** Φαίνεται πως η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, με αποτέλεσμα την ανάγκη για προσαρμογές στη δοσολογία.
- **Αντισυλληπτικά και άλλα ορμονικά φάρμακα:** Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η μικροβιακή δραστηριότητα επηρεάζει την ενεργοποίηση ή την αποδόμηση των ορμονικών φαρμάκων, επηρεάζοντας την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες (**Chrysostomou et al., 2023; Mihajlovic et al., 2021**).

Οι μικροοργανισμοί παράγουν διάφορα ένζυμα, όπως β-γλυκουρονιδάση αλλά και άλλους μετατροπείς, που μπορούν να ενεργοποιήσουν ή να απενεργοποιήσουν φάρμακα. Για παράδειγμα, η μικροβιακή β- γλυκουρονιδάση διασπά το γλυκογόνο και μετατρέπει φυτικές ή φαρμακευτικές δομές. Η μέτρησή της στα κόπρανα καθορίζει την κατάσταση της υγείας του εντέρου αλλά και του μικροβιώματος. Μικροβιακές μεταβολικές διεργασίες παράγουν ενώσεις που επηρεάζουν το μεταβολισμό των φαρμάκων, όπως η παραγωγή ενδογενούς γλυκουρονικού οξέος, όπου η σύζευξή του με φάρμακα διευκολύνει την αποβολή τους.

Ορισμένοι μικροοργανισμοί παράγουν τοξίνες που επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία, αυξάνοντας την τοξικότητα φαρμάκων ή τροποποιώντας την απομάκρυνσή τους.

3. Η ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΗΝ ΒΡΕΦΙΚΗ & ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ

3.1 Η μικροχλωρίδα του εντέρου στη βρεφική ηλικία

Στη βρεφική ηλικία, η ανάπτυξη και η διαμόρφωση της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου παίζουν καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη, την ανοσοποιητική λειτουργία και την υγεία γενικότερα. Η κατανόηση του ρόλου της μικροχλωρίδας του εντέρου στη βρεφική ηλικία έχει γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία χρόνια, με στόχο την ανακάλυψη μηχανισμών και πιθανών παρεμβάσεων που μπορούν να προάγουν την υγεία των νεογνών και των βρεφών (Munang'andu et al., 2015).

Η μικροβιακή κοινότητα του εντέρου αρχίζει να διαμορφώνεται μόλις γεννηθεί το παιδί. Η πρώτη έκθεση σε μικροοργανισμούς πραγματοποιείται κατά τον τοκετό, είτε μέσω του φυσικού τοκετού είτε μέσω καισαρικής τομής. Μελέτες δείχνουν ότι τα βρέφη που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό αποκτούν μια μικροχλωρίδα πλούσια σε *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, ενώ εκείνα που γεννιούνται με καισαρική τείνουν να είναι περισσότερο επιρρεπή στην εμφάνιση σταφυλόκοκκου (*Staphylococcus*) και κορυνοβακτηρίδιου (*Corynebacterium*), γένη βακτηρίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη λοιμώξεων (Bäckhed et al., 2015; Nieto et al., 2025).

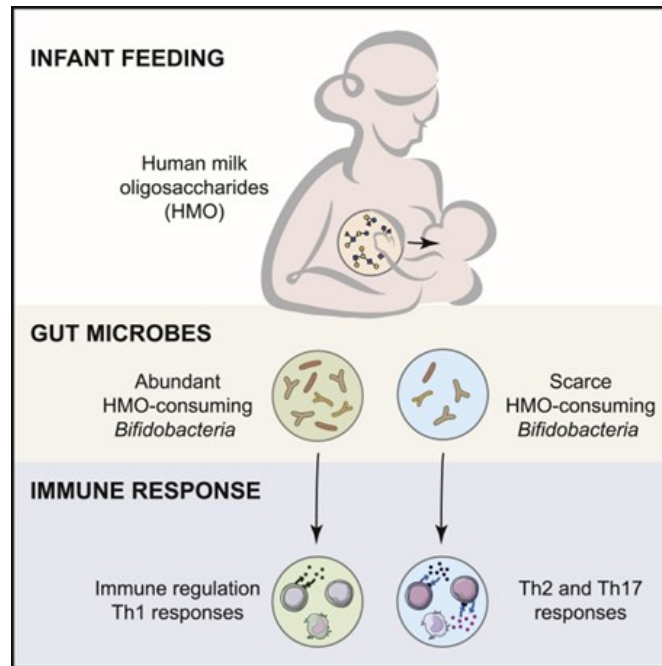
Η διατροφή του νεογνών αποτελεί έναν ακόμη κομβικό παράγοντα στη διαμόρφωση της μικροχλωρίδας. Τα θηλάζοντα βρέφη παρουσιάζουν μια μικροβιακή σύνθεση που χαρακτηρίζεται από υψηλή συγκέντρωση μπιφιδοβακτηρίων, τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη ενός υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος. Αντίθετα, τα βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα έχουν συχνά μια μικροχλωρίδα πιο ποικίλη, με αυξημένη παρουσία άλλων μικροοργανισμών, όπως του κλωστηριδίου (*Clostridium*) και των εντεροβακτηριοειδών (*Enterobacteriaceae*) (Samarra et al., 2025; Shedhaf et al., 2024).

Ένας από τους σημαντικότερους ρόλους της μικροχλωρίδας του εντέρου στη βρεφική ηλικία είναι η ρυθμιστική επίδραση που ασκεί στην ανάπτυξη και λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μικροχλωρίδα ενεργοποιεί και εκπαιδεύει το ανοσοποιητικό σύστημα, βοηθώντας στην αναγνώριση των παθογόνων μικροοργανισμών και στην ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής. Τα μπιφιδοβακτηρίδια (*Bifidobacteria*), που είναι κυρίως παρόντα στα

βρέφη που θηλάζουν, παράγουν βιοενεργά μόρια όπως τα ολιγοσακχαρίδια, τα οποία προάγουν την ανάπτυξη των φυσικών φονικών κυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων. Επιπλέον, η μικροβιακή κοινότητα του εντέρου συμβάλλει στην ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων και στη διαμόρφωση του τοπικού και συστηματικού ανοσοποιητικού συστήματος (O'Callaghan & van Sinderen, 2016; Round & Mazmanian, 2009; Walsh & Mills, 2013).

Η μικροχλωρίδα του εντέρου βοηθά στην πέψη των τροφών, στην παραγωγή βιταμινών (όπως η βιταμίνη K και οι βιταμίνες του συμπλέγματος B), και στην απορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Στη βρεφική ηλικία, αυτή η λειτουργία είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η ανάπτυξη του γαστρεντερικού συστήματος και η διατήρηση της εντερικής λειτουργίας επηρεάζουν άμεσα την ανάπτυξη και την ευεξία του παιδιού. Η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας, γνωστή και ως δυσβίωση, έχει συσχετιστεί με προβλήματα όπως η εντερική φλεγμονή, η δυσανεξία στη λακτόζη και οι διαταραχές στην απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών, γεγονός που μπορεί να επιφέρει καθυστερήσεις στην ανάπτυξη και αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις κατά τη βρεφική ηλικία (Abreu, 2010; Goosenberg & Afzal, 2025; Otiti et al., 2026).

Τα βρέφη που έχουν μια ποικίλη και υγιή μικροβιακή κοινότητα φαίνεται να έχουν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ατοπικών νοσημάτων, όπως το έκζεμα και η ατοπική βρογχίτιδα. Η δυσβίωση, δηλαδή η ανισορροπία στη μικροβιακή κοινότητα του εντέρου, έχει συσχετιστεί με ποικίλες παθολογικές καταστάσεις στη βρεφική ηλικία, όπως η εντερική φλεγμονή, οι διαταραχές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού και οι εντερικές διαταραχές. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει διατροφικές παρεμβάσεις, όπως η χορήγηση προβιοτικών και πρεβιοτικών, καθώς και η προσεκτική διαχείριση της χρήσης αντιβιοτικών. Οι προβιοτικές ουσίες, που περιέχουν ζωντανούς μικροοργανισμούς, έχουν αποδειχθεί ότι μπορούν να αποκαταστήσουν τη μικροβιακή ισορροπία, μειώνοντας την εμφάνιση διάρροιας και εντερικών λοιμώξεων, ενώ παράλληλα ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού (Munang'andu et al., 2015; βλ. Εικόνα 7)



Εικόνα 7. Τα βακτήρια που χρησιμοποιούν ολιγοσακχαρίτες του ανθρώπινου γάλακτος διαμορφώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους

Συμπεραίνουμε λοιπόν πως η μικροχλωρίδα του εντέρου στη βρεφική ηλικία αποτελεί έναν κρίσιμο παράγοντα για την υγιή ανάπτυξη και την πρόληψη διαφόρων νοσημάτων. Η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη διαμόρφωσή της και οι παρεμβάσεις που μπορούν να ενισχύσουν μια υγιή μικροβιακή κοινότητα έχουν τεράστιες προοπτικές για την κλινική πρακτική και την πρόληψη ασθενειών. Νέες έρευνες εστιάζουν στη λεπτομερή χαρτογράφηση της μικροβιακής κοινότητας κατά τη βρεφική ηλικία, στη βελτίωση των προβιοτικών και πρεβιοτικών προϊόντων, και στη διαμόρφωση προσωποποιημένων στρατηγικών διατροφής και υγείας που είναι δυνατό να προάγουν την ανάπτυξη ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος και κατ' επέκταση την υγεία του παιδιού (Bäckhed et al., 2015; Nieto et al., 2025).

3.2 Η μικροχλωρίδα του εντέρου και ο ρόλος της στην ενήλικη ζωή

Ο ρόλος της μικροχλωρίδας του εντέρου στην ενήλικη ζωή είναι πολυδιάστατος και ζωτικής σημασίας. Από την πέψη και την παραγωγή θρεπτικών συστατικών μέχρι την ανοσολογική ρύθμιση και τη νευροεντερική επικοινωνία, η μικροβιακή κοινότητα επηρεάζει κάθε πτυχή της υγείας. Οι αλλαγές στη σύνθεση και στη λειτουργία της μικροχλωρίδας με την ηλικία, η επίδραση περιβαλλοντικών και διατροφικών παραγόντων, και η δυνητική θεραπευτική εκμετάλλευση αυτής αποτελούν αντικείμενο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας. Η

κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη μικροβιακή - εντερική αλληλεπίδραση θα επιτρέψει την ανάπτυξη καινοτόμων προσεγγίσεων για τη διατήρηση και την αποκατάσταση της υγείας στην ενήλικη ζωή.

Καθώς οι άνθρωποι μεγαλώνουν, η σύνθεση και η ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας αλλάζουν. Σε νεαρά ενήλικα άτομα, το μικροβίωμα τείνει να είναι πιο ποικίλο και σταθερό ενώ με την ηλικία, παρατηρούνται μειώσεις στη βιοποικιλότητα και σε ορισμένα βακτήρια, όπως τα *Bifidobacterial*. Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο φλεγμονωδών και χρόνιων παθήσεων. Η διατροφή, η χρήση φαρμάκων (ειδικά αντιβιοτικών), ο τρόπος ζωής, το στρες και η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες επηρεάζουν τη μικροβιακή σύνθεση. Για παράδειγμα, η συχνή χρήση αντιβιοτικών μπορεί να προκαλέσει δυσβίωση και να διαταράξει τη συνεργιστική λειτουργία των μικροβίων (Munang'andu et al., 2015; Nieto et al., 2025).

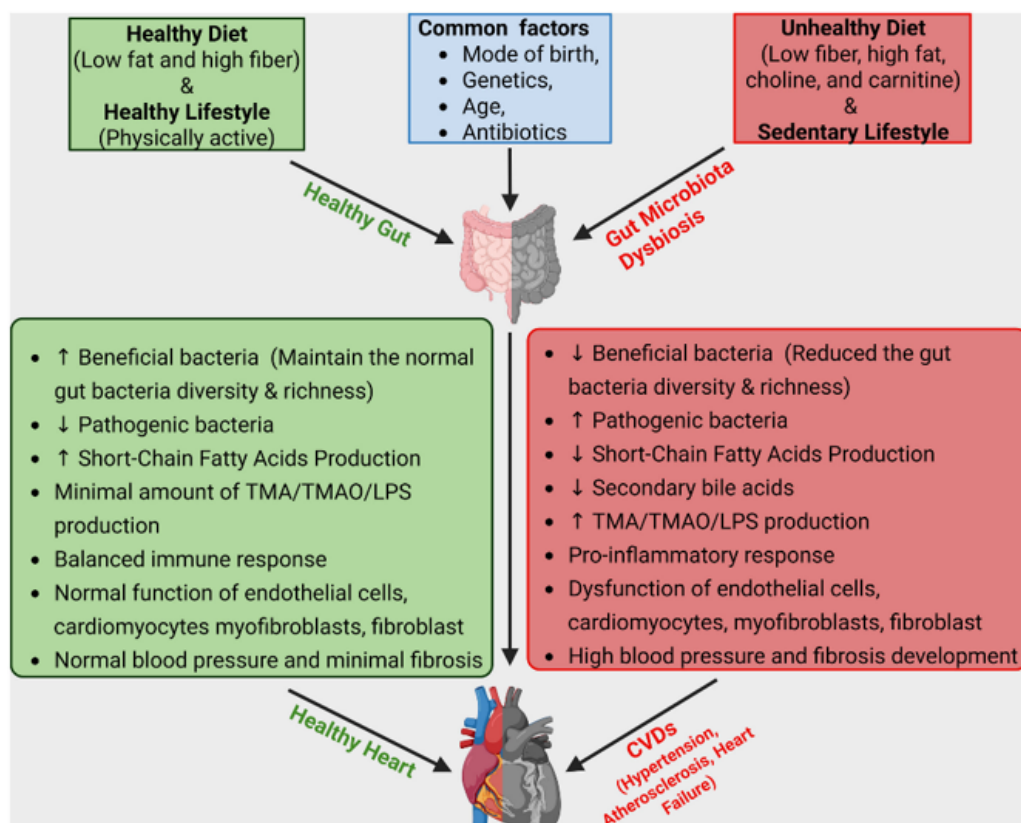
3.2.1 Ο ρόλος της μικροχλωρίδας του εντέρου σε χρόνιες ασθένειες

Δεν είναι λίγες οι αναφορές μέσα από διάφορες μελέτες καθώς και κλινικές δοκιμές οι οποίες μαρτυρούν τον καθοριστικό ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου στην εξέλιξη καθώς και στην αντιμετώπιση σοβαρών και χρόνιων ασθενειών. Παρακάτω ακολουθούν εκτενέστερες και πιο συγκεκριμένες αναφορές για το θέμα αυτό.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού και της ανοσολογικής λειτουργίας, επηρεάζοντας έτσι την ανάπτυξη και εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα έχει δείξει ότι η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας (δυσβίωση) μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης, της υπέρτασης, και άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω διαφόρων μηχανισμών. Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς είναι η παραγωγή μεταβολιτών από το μικροβίωμα, όπως τα τριμεθυλαμίνιο (TMA), που μετατρέπεται σε τριμεθυλαμινόριο (TMAO) στο ήπαρ. Το TMAO έχει συσχετιστεί με την επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης, επηρεάζοντας την λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων και προάγοντας τη συσσώρευση λιπιδίων στα τοιχώματα των αγγείων. Επιπλέον, η δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος, επιτρέποντας την είσοδο φλεγμονωδών μορίων στο κυκλοφορικό σύστημα,

γεγονός που συμβάλλει στην χρόνια φλεγμονή, μια βασική αιτία των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης, η μικροβιακή παραγωγή βιολογικά ενεργών ουσιών, όπως οι λιπαρές οξίνες βραχείας αλυσίδας (SCFAs), όπως το βουτυρικό οξύ, έχουν προστατευτική επίδραση στην καρδιαγγειακή υγεία, ρυθμίζοντας την αρτηριακή πίεση και την φλεγμονή. Η διατήρηση μιας υγιούς μικροβιακής κοινότητας φαίνεται επομένως να αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόληψης και διαχείρισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συνολικά, η έρευνα δείχνει ότι η διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την παθογένεια των καρδιαγγειακών παθήσεων, ανοίγοντας δρόμους για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και διατροφικών παρεμβάσεων για τη βελτίωση της μικροβιακής συνοχής και την πρόληψη αυτών των νοσημάτων (Cani & Knauf, 2016; Nogal et al., 2021; Wang et al., 2011; βλ. Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Επίδραση της διατροφής και του τρόπου ζωής στο μικροβίωμα του εντέρου και στην υγεία της καρδιάς. Μια υγιεινή διατροφή (χαμηλή σε λιπαρά, υψηλή σε φυτικές ίνες) και ένας ενεργός τρόπος ζωής προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων του εντέρου, αυξάνουν τους χρήσιμους μεταβολίτες του μικροβιώματος του εντέρου, όπως τα SCFA, και μειώνουν τους επιβλαβείς μεταβολίτες του μικροβιώματος του εντέρου, όπως τα TMA/TMAO/LPS, διατηρώντας την κανονική αρτηριακή πίεση και

τη λειτουργία της καρδιάς. Μια ανθυγιεινή διατροφή (χαμηλή σε φυτικές ίνες, υψηλή σε λιπαρά, χολίνη και καρνιτίνη) και ένας καθιστικός τρόπος ζωής διαταράσσουν την ισορροπία του εντερικού μικροβιόκοσμου, αυξάνοντας τα επιβλαβή βακτήρια και τους μεταβολίτες του εντερικού μικροβιόκοσμου, ενώ μειώνουν τα ευεργετικά βακτήρια και τους μεταβολίτες του εντερικού μικροβιόκοσμου. Αυτό οδηγεί σε φλεγμονή, υψηλή αρτηριακή πίεση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD). Άλλοι κοινοί παράγοντες, όπως η γενετική, η ηλικία, ο τρόπος γέννησης και η χρήση αντιβιοτικών, επηρεάζουν επίσης τα βακτήρια του εντέρου και την υγεία της καρδιάς. LPS, λιποπολυσακχαρίτης; SCFAs, βραχυαλκύωτα λιπαρά οξέα; TMA, τριμεθυλαμίνη; TMAO, τριμεθυλαμίνη-N-οξειδίο

Η διατροφή αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στη σύνθεση και λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου. Διατροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, φρούτα, λαχανικά και λιπαρά οξέα ωμέγα-3 έχουν αποδειχθεί ότι προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών μικροβίων και μειώνουν την παραγωγή τοξικών μεταβολιτών. Αντίθετα, διατροφές υψηλές σε κορεσμένα λιπαρά, ζάχαρη και επεξεργασμένα τρόφιμα σχετίζονται με δυσβίωση και αυξημένη φλεγμονή. Επομένως, η διατροφική παρέμβαση αποτελεί βασικό εργαλείο στη διαχείριση των ΚΑΠ μέσω της τροποποίησης του μικροβιώματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αλλαγή στη διατροφική συμπεριφορά μπορεί να επαναφέρει την ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος και να μειώσει τον κίνδυνο αθηρωμάτωσης (Abrignani et al., 2024; Sidhu et al., 2023).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά έχουν προταθεί ως πιθανοί τρόποι βελτίωσης του μικροβιώματος και, κατ' επέκταση, της καρδιαγγειακής υγείας. Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν καταναλώνονται σε επαρκείς ποσότητες, μπορούν να βελτιώσουν τη σύνθεση του μικροβιώματος. Τα πρεβιοτικά, από την άλλη, είναι θρεπτικά συστατικά που προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών μικροβίων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η τακτική κατανάλωση προβιοτικών συμπληρωμάτων μπορεί να μειώσει τα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και να βελτιώσει την αρτηριακή πίεση, συμβάλλοντας στην πρόληψη των ΚΑΠ. Ανάλογα, η χρήση πρεβιοτικών, όπως η ινουλίνη ή η βιοτίνη, έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών μεταβολιτών (Prado Maia et al., 2019; Zarezadeh et al., 2023).

Η ινουλίνη και η βιοτίνη παίζουν σημαντικό ρόλο για την καρδιαγγειακή λειτουργία και υγεία μέσα από εντελώς διαφορετικούς βιοχημικούς και κυτταρικούς μηχανισμούς. Η δράση της ινουλίνης γίνεται μέσω της τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος και της παραγωγής μεταβολιτών, ενώ η βιοτίνη δρα ως άμεσος ενζυμικός συμπαραγόντας στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Η ινουλίνη, ως πρεβιοτικός

υδατάνθρακας που δεν πέπτει στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα, φτάνει ανέπαφη στο παχύ έντερο όπου υφίσταται μικροβιακή ζύμωση από τα ωφέλιμα βακτήρια, οδηγώντας στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, με κυριότερα το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ. Το προπιονικό οξύ μεταφέρεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ και δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάσης, το οποίο αποτελεί το βασικό ένζυμο-στόχο των στατινών, μειώνοντας έτσι τη *de novo* σύνθεση της χοληστερόλης και περιορίζοντας τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Παράλληλα, η ινουλίνη ενισχύει τον εντερικό φραγμό και μειώνει την εντερική διαπερατότητα, γεγονός που εμποδίζει την είσοδο των βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών στην κυκλοφορία του αίματος, αποτρέποντας τη μεταβολική ενδοτοξιναιμία και την ενεργοποίηση των υποδοχέων TLR4 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία ευθύνεται για τη χρόνια αγγειακή φλεγμονή και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς όπως ο GPR41 στα αιμοφόρα αγγεία και στα νεφρά, προάγοντας την απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου από το ενδοθήλιο, γεγονός που προκαλεί αγγειοδιαστολή και συμβάλλει στη ρύθμιση και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Από την άλλη πλευρά, η βιοτίνη, γνωστή και ως βιταμίνη B7, αποτελεί απαραίτητο συνένζυμο για πέντε βασικές καρβοξυλάσες που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, της γλυκόζης και των αμινοξέων, επηρεάζοντας άμεσα την καρδιαγγειακή υγεία μέσω της βελτίωσης της ινσουλινοαντίστασης. Η βιοτίνη διεγείρει την έκφραση της γλυκοκινάσης στο ήπαρ και ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, βελτιώνοντας τη διαχείριση του σακχάρου στο αίμα και μειώνοντας την παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, τα οποία καταστρέφουν το ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων και αυξάνουν το οξειδωτικό στρες. Σε φαρμακολογικές δόσεις, η βιοτίνη εμφανίζει και μια άμεση αγγειοδιασταλτική δράση ενεργοποιώντας το ένζυμο διαλυτή γουανυλική κυκλάση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, γεγονός που αυξάνει τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης και προκαλεί χάλαρωση των αγγείων, μειώνοντας την αρτηριακή υπέρταση ανεξάρτητα από το μονοπάτι του νιτρικού οξειδίου. Επίσης, κατά τη διάρκεια ισχαιμίας του μυοκαρδίου, η βιοτίνη προστατεύει τα καρδιακά κύτταρα διατηρώντας τη δραστηριότητα της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού, επιτρέποντας στην καρδιά να

αναπληρώνει τα ενδιάμεσα προϊόντα του κύκλου του Krebs και να διατηρεί τη δομική της ακεραιότητα και τη συσταλτικότητά της. Παρά τις καρδιοπροστατευτικές της ιδιότητες, η λήψη υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων βιοτίνης απαιτεί προσοχή καθώς προκαλεί σοβαρή εργαστηριακή παρεμβολή στις ανοσολογικές δοκιμασίες μέτρησης της καρδιακής τροπονίνης, η οποία βασίζεται στη σύνδεση βιοτίνης-στρεπταβιδίνης, οδηγώντας σε ψευδώς αρνητικά ή χαμηλά αποτελέσματα που μπορούν να καθυστερήσουν τη διάγνωση ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Συμπερασματικά, η ενσωμάτωση της ινουλίνης και η επαρκής παρουσία βιοτίνης στον οργανισμό προάγουν την αγγειακή ελαστικότητα, μειώνουν το λιπιδαιμικό φορτίο και προστατεύουν το μυοκάρδιο από μεταβολικές και φλεγμονώδεις βλάβες (Komatsu et al., 2021; Li et al., 2024).

Συμπερασματικά μπορούμε να αναφέρουμε πως η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει τις καρδιαγγειακές παθήσεις ανοίγει τον δρόμο για νέες, καινοτόμες θεραπείες και προληπτικές στρατηγικές, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση του φορτίου αυτών των νοσημάτων παγκοσμίως.

Ηπατικές διαταραχές

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και των ηπατικών διαταραχών, καθώς το ήπαρ και το έντερο είναι άρρηκτα συνδεδεμένα μεταξύ τους διαμέσου του πυλαίου φλεβικού συστήματος και των κοινών λειτουργιών τους. Η διαταραχή αυτής της αλληλεπίδρασης, γνωστή και ως εντερική ηπατοπρωτεΐνη, έχει αποδειχθεί ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση πολλών ηπατικών νοσημάτων, όπως η λιπώδης ηπατοπάθεια, η κίρρωσή, η ηπατίτιδα και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

Το έντερο και το ήπαρ συνδέονται μέσω του άξονα έντερο - ήπαρ, ο οποίος διευκολύνει την ανταλλαγή μορίων, μικροβιακών παραγόντων και μεταβολιτών. Το εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει στην πέψη των διατροφικών συστατικών, στην παραγωγή βιταμινών και στην ενίσχυση της ανοσολογικής άμυνας. Ωστόσο, όταν η ισορροπία του μικροβιώματος διαταράσσεται (διαταραχή μικροβιώματος ή δυσανοχή), αυξάνεται η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου, γεγονός που επιτρέπει την

διαρροή βακτηριακών παραγόντων, όπως ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS). Ο LPS, που αποτελεί μέρος του τοιχώματος των Gram-αρνητικών βακτηρίων, ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω της πρόσδεσης στους υποδοχείς Toll-like receptor 4 (TLR4), προκαλώντας φλεγμονή και προάγοντας την ανάπτυξη ηπατικών παθήσεων. Αυτή η διαδικασία, που ονομάζεται εντερική διαπερατότητα έχει αναγνωριστεί ως βασικός μηχανισμός στην παθογένεση. Αυτό ενεργοποιεί το τοπικό ανοσοποιητικό σύστημα, προκαλώντας φλεγμονή και υπερανάπτυξη παθολογικών κυττάρων, όπως τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφαγικά κύτταρα τύπου Kupffer cells. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα LPS στον ορό, που συνδέονται με σοβαρότερη ηπατική φλεγμονή και ίνωση. Επίσης το μικροβίωμα του εντέρου παράγει μεταβολίτες, όπως χολικά οξέα, το βιοφλαβονοειδές, και λιπαρά οξέα, που επηρεάζουν τη λειτουργία του ήπατος. Για παράδειγμα, η διαταραχή του χολικού οξέος μεταβολικής οδού μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευσή τοξικών χολικών οξέων, προκαλώντας ηπατική βλάβη και φλεγμονή. Παρατηρείται ότι ο διαταραγμένος μικροβιακός πληθυσμός μπορεί να ενεργοποιήσει την ανοσολογική απόκριση μέσω της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και την ενεργοποίηση των ηπατικών κυττάρων. Αυτές οι κυτοκίνες, όπως το TNF-α και το IL-6, συμβάλλουν στην ανάπτυξη ηπατικής φλεγμονής, λιπώδους διήθησης και ίνωσης (**Dawson et al., 2017; Leung et al., 2019; Yilmaz et al., 2017**).

Η μη αλκοολική λιπώδης ηπατοπάθεια (NAFLD), κατά την οποία συσσωρεύεται λίπος στο ήπαρ, καθώς και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), η οποία αποτελεί μια χρόνια και σοβαρή φλεγμονή στο ήπαρ, έχουν συσχετιστεί με διαταραχές στο μικροβίωμα, τόσο σε πειραματικά όσο και σε ανθρώπινα μοντέλα. Οι αλλαγές στη σύσταση του μικροβιώματος, όπως η μείωση των ευεργετικών βακτηρίων και η αύξηση των παθογόνων, οδηγούν σε αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και φλεγμονής με αποτέλεσμα, αντίστοιχα, τη συσσώρευση ηπατικού λίπους και την εμφάνιση ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης (**Leung et al., 2019**).

Πιο συγκεκριμένα, μια σημαντική εργασία του Leung et al. (2019) εξέτασε τη σύνδεση μεταξύ διαταραχής μικροβιώματος και NAFLD, δείχνοντας ότι η συσσώρευση παθογόνων βακτηρίων και η μείωση των ευεργετικών προκαλεί εντερική διαρροή και προάγει την ηπατική φλεγμονή. Επίσης σε μια κλινική μελέτη διαπίστωσαν ότι η

χορήγηση προβιοτικών σε ασθενείς με NASH βελτίωσε τα εργαστηριακά ευρήματα και τη φλεγμονώδη κατάσταση, υποδηλώνοντας ότι η τροποποίηση του μικροβιώματος μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική προσέγγιση. Επιπλέον, μελέτες με πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η αποκατάσταση του μικροβιώματος μέσω προβιοτικών, πρεβιοτικών και μεταμοσχεύσεων μικροβιώματος μπορεί να μειώσει την ηπατική φλεγμονή και την ίνωση (Leung et al., 2019; Li et al., 2018; Tang et al., 2019).

Η κατανόηση της συμβολής του μικροβιώματος στις ηπατικές διαταραχές έχει ανοίξει το δρόμο για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις οι οποίες μπορεί επιγραμματικά να περιλαμβάνουν:

- Χρήση ωφέλιμων μικροοργανισμών ή διατροφικών συστατικών που προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων μέσω της κατανάλωσης προβιοτικών και πρεβιοτικών.
- Μεταφορά μικροβίων από υγιείς δότες σε ασθενείς με ηπατικές διαταραχές, με στόχο την αποκατάσταση της ισορροπίας μέσω της μεταμόσχευσης μικροβιώματος (PMT)
- Τροποποίηση της διατροφής για την ενίσχυση του ευεργετικού μικροβιώματος και τον περιορισμό των παθογόνων.
- Ανάπτυξη φαρμάκων που στοχεύουν σε συγκεκριμένους μικροβιακούς παράγοντες ή μεταβολίτες και οι οποίοι επηρεάζουν την ηπατική υγεία.

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, παρατηρούμε πως ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου στις ηπατικές διαταραχές είναι πολυδιάστατος και πολυσύνθετος. Η διαταραχή της εντερικής ισορροπίας και η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου φαίνεται να αποτελούν σημαντικές παθολογικές διεργασίες οι οποίες επηρεάζουν την ανάπτυξη και εξέλιξη διάφορων ηπατικών νόσων. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών έχει οδηγήσει σε νέες προοπτικές θεραπείας, με στόχο την αποκατάσταση της φυσιολογικής μικροβιακής ισορροπίας και την πρόληψη ή επιβράδυνση της ηπατικής νόσου. Με την περαιτέρω έρευνα και την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων, η αντιμετώπιση των ηπατικών διαταραχών μέσω της τροποποίησης του μικροβιώματος φαίνεται να αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη κατεύθυνση για το μέλλον.

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Ένα από τα σημαντικότερα και πιο μελετημένα πεδία στον σύγχρονο γαστρεντερολογικό χώρο είναι η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ένα μικρό, gram-αρνητικό βακτήριο το οποίο είναι υπεύθυνο για έλκη στο στομάχι, γαστρικό καρκίνο και άλλες γαστρεντερικές παθήσεις. Παρά το γεγονός ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συχνά κατοικεί στο στομάχι, η επίδρασή του και η αλληλεπίδρασή του με το μικροβίωμα του εντέρου είναι πολύπλοκες και πολύπλευρες. Θεωρείται πολύ σημαντική η κατανόηση αυτής της σχέσης για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων και την προαγωγή της γαστρεντερικής υγείας.

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένα ιδιαίτερο βακτήριο που έχει προσαρμοστεί να επιβιώνει στο ιδιαίτερα όξινο περιβάλλον του στομάχου. Εγκαθίσταται κυρίως στο βλεννογόνο του στομάχου. Ανακαλύφθηκε το 1982 από τους Robin Warren και Barry Marshall, και από τότε έχει θεωρηθεί ότι αποτελεί μια από τις πιο συνηθισμένες μολύνσεις στον κόσμο, με πάνω από το 50% του παγκόσμιου πληθυσμού να φέρει το βακτήριο αλλά η συχνότητά αυτής της μόλυνσης διαφέρει ανάλογα με την περιοχή, το κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο και τα υγειονομικά συστήματα. Διαθέτει μηχανισμούς προστασίας, όπως η παραγωγή ουρεάσης, που παράγει αμμωνία και δημιουργεί ένα τοπικό αλκαλικό περιβάλλον, επιτρέποντάς του να επιβιώσει. Η λοίμωξη αυτή συνήθως είναι χρόνια και ασυμπτωματική, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε έλκη, γαστρίτιδα, και, σε προχωρημένα στάδια, σε γαστρικό καρκίνο. Στους μηχανισμούς παθογένειας του ελικοβακτηριδίου το πυλωρού περιλαμβάνονται αλλαγές στη γαστρική μικροχλωρίδα οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη συνολική μικροβιακή ισορροπία, αποδυνάμωση του προστατευτικού βλεννογόνου με την παραγωγή ενζύμων και τοξίνων, ενεργοποίηση φλεγμονής με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και την έκκριση κυτοκινών.

Παρόλο που το ελικοβακτηρίδιο κατοικεί κυρίως στο στομάχι, η παρουσία του και η μόλυνση επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα το ευρύτερο μικροβίωμα του πεπτικού συστήματος. Παρακάτω περιγράφονται μερικοί από τους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και του εντερικού μικροβιώματος.

- Η μόλυνση από ελικοβακτηρίδιου συχνά οδηγεί σε φλεγμονή και σε αλλαγές στη λειτουργία των οξέων του στομάχου (γαστρική υπεροξύτητα ή υποξία). Αυτές οι αλλαγές επηρεάζουν την μεταφορά και την επιβίωση άλλων μικροβίων που περνούν από το στομάχι στο έντερο. Για παράδειγμα, η μείωση του οξέος αυξάνει την επιβίωση των παθογόνων μικροοργανισμών, διαταράσσοντας έτσι την ισορροπία του μικροβιώματος.
- Το ελικοβακτηρίδιο προκαλεί τοπική και συστηματική φλεγμονή, η οποία επηρεάζει το μικροβίωμα μέσω διαταραχής της ανοσολογικής ισορροπίας. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη δυσβίωσης, καθώς η διαταραχή του ανοσολογικού ελέγχου επηρεάζει την ποικιλομορφία και τη σύνθεση των μικροβίων.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μόλυνση από το ελικοβακτηρίδιο συσχετίζεται με αλλαγές στον πληθυσμό των βακτηρίων του εντέρου, όπως τη μείωση των Bacteroidetes και την αύξηση των Proteobacteria, που συνδέονται με φλεγμονώδεις καταστάσεις. Επίσης συσχετίζεται με αλλαγές στα επίπεδα των Firmicutes, που επηρεάζουν το μεταβολισμό και την ενεργειακή ισορροπία. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν την πέψη, το μεταβολισμό και τη γενική υγεία του πεπτικού συστήματος. Οι μικροβιακές κοινότητες του εντέρου επικοινωνούν με το κεντρικό νευρικό σύστημα και το ανοσοποιητικό μέσω διαφόρων μονοπατιών, όπως η παραγωγή βιοενεργών μεταβολιτών (π.χ. λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας -SCFAs). Οι αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος λόγω της παρουσίας του ελικοβακτηρίδιου μπορούν να μεταβιβάσουν μηνύματα φλεγμονής ή διαταραχής, επηρεάζοντας την γαστρεντερική λειτουργία και την γενική υγεία. Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του ελικοβακτηρίδιου έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Για παράδειγμα μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά για την καταπολέμηση του ελικοβακτηρίδιου συχνά παρατηρούνται διαταραχές στο μικροβίωμα, οι οποίες μπορούν να αντιμετωπιστούν με διάφορες μεθόδους όπως η χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών. Η προσαρμογή της θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη το μικροβίωμα, η χρήση στοχευμένων προβιοτικών και η διατροφική παρέμβαση, μπορούν να προσφέρουν καλύτερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του ελικοβακτηρίδιου. Η ανίχνευση και η διατήρηση μιας υγιούς μικροβιακής κοινότητας μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης και επιπλοκών. Όμως παρά την πρόοδο στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ ελικοβακτηρίδιου και του

μικροβιώματος, υπάρχουν ακόμα πολλά ερωτήματα που πρέπει να διερευνηθούν. Κάποια από αυτά τα ερωτήματα αφορούν το πώς διαμορφώνεται η μικροβιακή κοινότητα κατά τη διάρκεια της μόλυνσης και της θεραπείας; Ποιες είναι οι ακριβείς λειτουργικές αλλαγές που προκαλούνται από τη διαταραχή του μικροβιώματος; Πώς μπορούμε να προσαρμόσουμε τις θεραπευτικές προσεγγίσεις ώστε να διατηρούν ή να αποκαθιστούν την υγιή μικροβιακή ισορροπία; Οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιάσουν στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών που συνδυάζουν την καταπολέμηση του ελικοβακτηριδίου με την αποκατάσταση του μικροβιώματος, αξιοποιώντας τεχνολογίες όπως η γονιδιωματική, η μεταγονιδιωματική και η μεταβολωμική ανάλυση. Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να καταλήξουμε πως η συμβολή του μικροβιώματος του εντέρου στη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί ένα πολύπλοκο και δυναμικό πεδίο που συγκεντρώνει το ενδιαφέρον ερευνητών και κλινικών. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές επηρεάζουν τη διαμόρφωση της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση. Κατανόηση των μηχανισμών αυτών είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη καινοτόμων και αποτελεσματικότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων, που θα λαμβάνουν υπόψη τόσο την απομάκρυνση του παθογόνου όσο και την αποκατάσταση της υγιούς μικροβιακής κοινότητας. Ενώ με την πρόοδο στη γονιδιωματική και την τεχνολογία ανάλυσης μικροβιώματος, αναμένεται ότι το μέλλον θα φέρει πιο εξατομικευμένες θεραπείες και πρόληψη, που θα βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και θα μειώσουν τις επιπλοκές που σχετίζονται με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και διαταραχές του πεπτικού συστήματος (Guo et al., 2020; Tohumcu et al., 2024)

Μείζων καταθλιπτική διαταραχή

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) έχει υψηλό επιπολασμό παγκοσμίως. Αυτή η ψυχιατρική διαταραχή προκύπτει από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Τα τελευταία χρόνια, μελετάται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας στην υγεία του εγκεφάλου και αδιάσειστα στοιχεία έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη έχουν εντερική δυσβίωση. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η φλεγμονή που προκαλείται από τη δυσβίωση του εντέρου μπορεί να προκαλέσει ή/και να συμβάλει στην ανάπτυξη

της κατάθλιψης μέσω της απορρύθμισης του άξονα έντερο - εγκέφαλος. Πράγματι, ως συνέπεια της εντερικής δυσβίωσης, οι νευροφλεγμονώδεις μεταβολές που προκαλούνται από την ενεργοποίηση των μικρογλοίων σε συνδυασμό με βλάβες στη νευροπλαστικότητα μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η διαμόρφωση του εντερικού μικροβιόκοσμου έχει αναγνωριστεί ως μια πιθανή θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση της ΜΔΣ. Από την άποψη αυτή, η σωματική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλει θετικά τη σύνθεση και την ποικιλομορφία του μικροβιόκοσμου και αυτό μπορεί να υποκρύπτει, τουλάχιστον εν μέρει, τις αντικαταθλιπτικές της επιδράσεις. Μέσα από συγκεκριμένες μελέτες φάνηκε η συσχέτιση μεταξύ του εντερικού μικροβιόκοσμου και της κατάθλιψης, αλλά η σχέση αιτιότητας μεταξύ τους δεν είναι σαφής (**Borges de Souza et al., 2023; Cheung et al., 2019**).

Τα τελευταία χρόνια, η κατανόηση της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου έχει επεκταθεί σημαντικά, οδηγώντας στην ανάπτυξη του τομέα της νευρογαστροεντερολογίας και της ψυχοεντερολογίας. Ένα από τα πλέον ενδιαφέροντα και ελπιδοφόρα πεδία έρευνας αφορά στη συμβολή του μικροβιώματος του εντέρου στη ρύθμιση της ψυχικής υγείας, και ειδικότερα στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ). Το μικροβίωμα του εντέρου, που αναφέρεται συνολικά στη συλλογή των μικροοργανισμών (βακτηρίδια, ιοί, μύκητες και πρωτόζωα) που κατοικούν στο γαστρεντερικό σωλήνα, φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διαμόρφωση της ψυχικής κατάστασης μέσω πολύπλοκων μηχανισμών που περιλαμβάνουν την ανοσολογική ρύθμιση, το νευροενδοκρινικό σύστημα, τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών και την ενεργοποίηση του άξονα εντέρου - εγκεφάλου. Η ιδέα ότι η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας μπορεί να σχετίζεται με την ψυχική υγεία δεν είναι καινούρια· ωστόσο, η πρόσφατη έρευνα έχει αποδείξει ότι η δυσβίωση (αύξηση των παθογόνων μικροοργανισμών ή μείωση των ευεργετικών) μπορεί να ενισχύσει ή να προκαλέσει συμπτώματα κατάθλιψης. Η θεωρία αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι το μικροβίωμα επηρεάζει την παραγωγή νευροχημικών ουσιών, όπως η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), που είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της διάθεσης. Περισσότερα από το 90% της σεροτονίνης του σώματος παράγεται στο έντερο. Τα μικρόβια μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή και τη διαθεσιμότητα των

νευροδιαβιβαστών, επηρεάζοντας έτσι τη διάθεση και την ψυχική κατάσταση. Επιπλέον, τα μικρόβια παράγουν και άλλες ουσίες, όπως τη βιταμίνη Κ, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη νευροδιαμεσολάβηση. Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου (gut - brain axis) αποτελεί το κύριο δίκτυο επικοινωνίας μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου. Περιλαμβάνει το νευρικό σύστημα (π.χ. το πνευμονογαστρικό νεύρο), το ανοσολογικό σύστημα και τις ορμόνες. Η δυσβίωση μπορεί να ενεργοποιήσει την ανοσοαπόκριση, προκαλώντας φλεγμονή, η οποία έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Raison et al., 2006; Wu & Wu, 2012; Yano et al., 2015).

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με κατάθλιψη παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, όπως η CRP και οι κυτοσίνες. Η δυσβίωση του εντέρου μπορεί να προάγει αυτήν την φλεγμονώδη κατάσταση μέσω διαρροής του εντερικού φραγμού (leaky gut), επιτρέποντας την είσοδο παθογόνων και μικροβιακών προϊόντων στην κυκλοφορία του αίματος, ενεργοποιώντας έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα και ενισχύοντας την φλεγμονή. Επίσης γνωρίζουμε πως τα μικρόβια παράγουν μεταβολίτες όπως το β-γλυκάνη, το νιτρικό οξύ και τα λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας (SCFAs), που επηρεάζουν τον εγκέφαλο. Για παράδειγμα, τα SCFAs έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και ρυθμίζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η διαταραχή αυτών των μεταβολιτών μπορεί να συσχετίζεται με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Köhler et al., 2017; Stilling et al., 2014).

Πρόσφατες αναλύσεις έχουν δείξει ότι άτομα με κατάθλιψη παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σύσταση του μικροβιώματος σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Για παράδειγμα, η ερευνητική ομάδα του ανέφερε ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν μειωμένα επίπεδα συγκεκριμένων βακτηριδίων, όπως τα *Faecalibacterium* και *Bifidobacterium*, και αυξημένα επίπεδα *Alistipes* και *Enterobacteriaceae*. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό, τη φλεγμονή και την παραγωγή νευροδιαβιβαστών. Αντίστοιχα, πειράματα σε ποντίκια δείχνουν ότι η μεταμόσχευση μικροβίων από ανθρώπους με κατάθλιψη σε ποντίκια μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι το μικροβίωμα είναι αιτιολογικός παράγοντας. Ενώ, η χορήγηση προβιοτικών, όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, έχει δώσει αποτελέσματα βελτίωσης των συμπτωμάτων σε πειραματικά μοντέλα και μερικές φορές και σε ανθρώπους. Επίσης σε μερικές κλινικές δοκιμές έχει εξεταστεί η

χρήση προβιοτικών για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Για παράδειγμα, η μελέτη του έδειξε ότι η λήψη προβιοτικών για 8 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, Απαιτούνται περαιτέρω ελεγχόμενες μελέτες μεγάλης κλίμακας και τυχαιοποιημένες για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα (**de Souza et al., 2023; Kelly et al., 2016**).

Και εδώ παρατηρείται πως η κατανόηση του ρόλου του μικροβιώματος ανοίγει τον δρόμο για την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών δεικτών και θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η ανάλυση του μικροβιώματος μέσω γονιδιωματικής και μεταγονιδιωματικής μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό υποτύπων κατάθλιψης και στην εξατομίκευση της θεραπείας. Οι προοπτικές περιλαμβάνουν τη χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών, μεταβολικών υποκατάστατων και διατροφικών παρεμβάσεων ως μέρος της ολοκληρωμένης θεραπείας κατάθλιψης. Επιπλέον, η τροποποίηση της διατροφής και η διαχείριση του εντερικού φραγμού μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση των φλεγμονωδών καταστάσεων και στην βελτίωση της ψυχικής υγείας.

Συμπερασματικά λοιπόν, καταλήγουμε στο ότι το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της ψυχικής διάθεσης και ότι η δυσβίωση μπορεί να είναι τόσο η αιτία όσο και το επακόλουθο της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Όλες οι σχετικές έρευνες, οι προκλινικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η τροποποίηση του μικροβιώματος μπορεί να αποτελέσει ελπιδοφόρα προσέγγιση στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης

Τροφικές αλλεργίες

Τα τελευταία χρόνια ξεπροβάλλουν στοιχεία τα οποία δείχνουν ότι ο αυξανόμενος αριθμός των τροφικών αλλεργιών σχετίζεται με αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιόκοσμου. Οι αλληλεπιδράσεις μικροβιόκοσμου - ξενιστή διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανάπτυξη ενός υγιούς εντερικού μικροβιόκοσμου και ανοσοποιητικού συστήματος λαμβάνει χώρα νωρίς στη ζωή και διαμορφώνεται σε μεγάλο βαθμό από την έκθεση στα μητρικά μικρόβια μέσω του κοιλιακού/φυσικού τοκετού και του μητρικού γάλακτος, ενώ η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να διαταράξει την ομοιότητα του εντέρου και να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο αλλεργικών ασθενειών. Έτσι, οι αλλαγές στην ποσότητα ή την ποικιλομορφία των μικροβίων του εντέρου επηρεάζουν την ανοχή από το στόμα μέσω

της αλληλεπίδρασης μικροβιακών μορίων με υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων στα ανοσοκύτταρα και προσδίδουν ευαισθησία σε τροφικές αλλεργίες. Από την άλλη πλευρά, έχει αποδειχθεί ότι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), τα οποία είναι τελικά προϊόντα ζύμωσης των αδιάλυτων ινών από εντερικούς μικροοργανισμούς, παρέχουν προστατευτική δράση στην τροφική αλλεργία. Ως προληπτική και θεραπευτική αγωγή για τις τροφικές αλλεργίες, τα προβιοτικά είναι αυτά που έχουν κερδίσει ευρεία προσοχή τα τελευταία χρόνια.

Η επανεισαγωγή ορισμένων κοινών μικροβίων, όπως τα κλωστηρίδια, τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε κλινικές δοκιμές οδήγησε στην πρόληψη ή την υποχώρηση των αλλεργικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, οι μηχανιστικές λεπτομέρειες που διέπουν τις αντιαλλεργικές επιδράσεις των προβιοτικών και την αλληλεπίδραση μεταξύ του εντερικού μικροβιόκοσμου και του ανοσοποιητικού συστήματος παραμένουν περιστασιακές και δεν είναι πλήρως κατανοητές. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν τους πιθανούς παράγοντες και τους υποκείμενους μηχανισμούς για τις αλληλεπιδράσεις μικροβιόκοσμου-ξενιστή και την ανοσία του εντέρου, καθώς και την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την κατάλληλη χρήση των προβιοτικών στην καθιέρωση ενός τυπικού θεραπευτικού σχήματος για τις τροφικές αλλεργίες (**de Souza et al., 2023**).

Όπως είναι ήδη γνωστό, το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Μέσω της επαφής με τα μικρόβια, το ανοσοποιητικό σύστημα εκπαιδεύεται να διακρίνει ανάμεσα σε ασφαλείς και επικίνδυνους εισβολείς, προάγοντας την ανοχή σε κοινά μικρόβια και τροφές. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την παραγωγή μεταβολιτών, όπως τα βιολογικά αμινοξέα, και την ενεργοποίηση των ανοσολογικών κυττάρων, όπως τα Tregs (ρυθμιστικά T-κύτταρα), που επιτρέπουν την ανοχή σε ερεθίσματα από το περιβάλλον. Η έρευνα έχει δείξει ότι η διαταραχή αυτών των μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε υπεραντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία με τη σειρά της προάγει την ανάπτυξη τροφικών αλλεργιών (**Honda & Littman, 2016; Munang'andu et al., 2015; Shu et al., 2018**).

Οι τροφικές αλλεργίες χαρακτηρίζονται από την υπεραντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος σε συγκεκριμένες τροφές, και επηρεάζουν ένα ποσοστό

έως και 10% των παιδιών και 4% των ενηλίκων. Η συσχέτιση μεταξύ μικροβιώματος και αλλεργιών έχει μελετηθεί κυρίως μέσω πειραμάτων σε ζωικά μοντέλα και ανασκοπήσεων σε ανθρώπους. Η μειωμένη ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος, που προκύπτει από σύγχρονες πρακτικές όπως η χρήση αντιβιοτικών, η διατροφή με επεξεργασμένα τρόφιμα και η απομόνωση από το φυσικό περιβάλλον, συμβάλλει στην ανάπτυξη αλλεργικών νοσημάτων. Τα δεδομένα από μελέτες σε παιδιά δείχνουν ότι όσοι έχουν μικρότερη μικροβιακή ποικιλομορφία τείνουν να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο τροφικών αλλεργιών. Ειδικότερα, η απώλεια των βακτηρίων που παράγουν τους μεταβολίτες των οξυγόνων, όπως τα *Bifidobacteria* και τα *Lactobacilli*, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων. Αντιθέτως, η παρουσία υπεροχής *Proteobacteria* και άλλων δυνητικά παθογόνων μικροβίων φαίνεται να προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση και την αλλεργική ευαισθητοποίηση (Cukrowska et al., 2021; Sicherer & Sampson, 2014).

Τα μικρόβια βοηθούν στην ανάπτυξη των Tregs και στην παραγωγή ανοσορυθμιστικών κυττάρων που ελαχιστοποιούν τις υπεραντιδραστικές αντιδράσεις σε τροφές. Ορισμένα μικρόβια παράγουν βιολογικά ενεργά μόρια, όπως το οξικό οξύ, που επηρεάζουν τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων. Η έλλειψη αυτών των μεταβολιτών έχει συσχετιστεί με αυξημένη αλλεργική ευαισθητοποίηση. Επίσης, η δυσβίωση μπορεί να αυξήσει τη διαπερατότητα του εντέρου, επιτρέποντας στα τροφικά αντιγόνα να διεισδύσουν στην υποβλεννογόνια περιοχή και να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα, οδηγώντας σε αλλεργική αντίδραση. Γνωρίζουμε επίσης πως τα μικρόβια και οι μεταβολίτες τους μπορούν να ενεργοποιήσουν ή να καταστείλουν συγκεκριμένα μονοπάτια ενεργοποίησης των κυττάρων, που επηρεάζουν την ανάπτυξη των αλλεργιών (Bischoff et al., 2014; Furusawa et al., 2013).

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μικροβιώματος - αλλεργιών. Σχετική αναφορά γίνεται από την Arrieta και την ομάδα της, το 2015, σε μελέτη που έγινε σε παιδιά με τροφικές αλλεργίες διαπίστωσε μειωμένη ποικιλομορφία μικροβίων και χαμηλότερα επίπεδα των Tregs. Επιπλέον, η χορήγηση προβιοτικών σε παιδιά με αλλεργίες έχει δείξει κάποια υποσχόμενα αποτελέσματα στη βελτίωση της ανοχής σε τροφές. Οι στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας εστιάζουν στην αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας μέσω διατροφής, προβιοτικών, μεταβολιτών και μικροβιακής

μεταμόσχευσης (Fecal Microbiota Transplantation). Ωστόσο, η επιστημονική κοινότητα συνεχίζει να αναζητά περισσότερα δεδομένα για να καθορίσει την αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων (Liu et al., 2022; Munang'andu et al., 2015

Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα πως η επιστημονική κοινότητα συμφωνεί ότι το μικροβίωμα του εντέρου αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη και εξέλιξη των τροφικών αλλεργιών. Η διαταραχή της μικροβιακής ποικιλομορφίας και η δυσβίωση φαίνεται να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην υπεραντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος σε τροφές.

Παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος

Η δυσβίωση αναφέρεται σε μια ανισορροπία ή διαταραχή της φυσιολογικής μικροβιακής σύνθεσης, που μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, όπως η χρήση αντιβιοτικών, η διατροφή, το στρες, η ηλικία και οι ασθένειες. Η δυσβίωση έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη και επιδείνωση πολλών παθήσεων του γαστρεντερικού συστήματος, όπως:

Η ΦΝΕ, που περιλαμβάνει τη νόσο Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του γαστρεντερικού. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΦΝΕ έχουν διαταραγμένη μικροβιακή σύνθεση, με μειωμένη ποικιλομορφία και αυξημένη παρουσία παθογόνων μικροβίων. Η δυσβίωση μπορεί να συμβάλλει στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και στην ανάπτυξη φλεγμονής, μέσω της διαρροής τοξινών και της ενεργοποίησης των ανοσοκυττάρων (Frank et al., 2007).

Ευερέθιστο έντερο (IBS) το οποίο είναι μια κοινή λειτουργική διαταραχή, με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, φούσκωμα και διαταραχές των κενώσεων. Η μικροβιακή δυσβίωση έχει ενοχοποιηθεί ως ένας από τους βασικούς παράγοντες, με μελέτες να δείχνουν μειωμένη ποικιλομορφία και αυξημένη παρουσία παθογόνων μικροβίων σε ασθενείς με IBS. Τα SCFAs και η εντερική διαπερατότητα φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση.

Ομοίως με τη ΦΝΕ, η νόσος Crohn και η ελκώδη κολίτιδα σχετίζονται με διαταραχές της μικροβιακής σύνθεσης, με μείωση της ποικιλομορφίας και αύξηση των παθογόνων. Η αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας μέσω μεταβολιτών και προβιοτικών έχει

προταθεί ως μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση (Frank et al., 2007; Gkouskou et al., 2014; Tap et al., 2017).

Οι αλλαγές στη μικροβιακή σύνθεση έχουν επίσης συνδεθεί με την ανάπτυξη του καρκίνου του εντέρου. Παθογόνα βακτήρια, όπως το *Escherichia coli* και το *Bacteroides fragilis*, μπορούν να παράγουν τοξίνες και μεταβολίτες που προκαλούν βλάβες στο DNA καθώς και φλεγμονή, αυξάνοντας τον κίνδυνο νεοπλασίας (Rogers et al., 2016).

Οι μηχανισμοί που συνδέουν τη μικροβιακή δυσλειτουργία με τις παθήσεις του γαστρεντερικού είναι πολύπλοκοι και περιλαμβάνουν:

- **Παραγωγή τοξινών και μεταβολιτών:** Παθογόνα μικρόβια παράγουν τοξίνες που μπορούν να διαταράξουν την εντερική διαπερατότητα και να ενεργοποιήσουν φλεγμονώδεις διόδους. Για παράδειγμα, το *Bacteroides fragilis* παράγει τοξίνες που συνδέονται με φλεγμονώδεις καταστάσεις και επιδρούν στην εντερική διαπερατότητα (Koh et al., 2016).
- **Διαταραχή του εντερικού φραγμού:** Η δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του εντερικού φραγμού, επιτρέποντας στα παθογόνα και τις τοξίνες να διαρρεύσουν στο κυκλοφορικό σύστημα. Αυτό συμβάλλει στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και στη φλεγμονή (Cani et al., 2017).
- **Μεταβολισμός και παραγωγή SCFAs:** Τα SCFAs, κυρίως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ, παράγονται από τα μικρόβια κατά την πέψη των πολυσακχαριτών. Αυτά έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και ρυθμίζουν τον μεταβολισμό και την ανοσολογική απάντηση (Koh et al., 2016)

Η κατανόηση της σημασίας της μικροβιακής σύνθεσης έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη διαφόρων θεραπευτικών στρατηγικών. Σε αυτές τις στρατηγικές περιλαμβάνεται και εδώ η χορήγηση προβιοτικών (ζωντανών μικροοργανισμών) και πρεβιοτικών (θρεπτικών συστατικών που ενισχύουν την ανάπτυξη καλών μικροβίων) έχει δείξει οφέλη σε ορισμένες παθήσεις, όπως το IBS και η ΦΝΕ. Επίσης η FMT έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στη θεραπεία της κολίτιδας από *Clostridioides difficile* και διερευνάται για άλλες παθήσεις, με αποτελέσματα που υποδηλώνουν ότι η αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα συμπτώματα. Η διατροφή επίσης, όπως έχει ήδη αναφερθεί, επηρεάζει σημαντικά τη μικροβιακή σύνθεση. Υιοθέτηση διαιτολογικών προσεγγίσεων πλούσιων σε φυτικές ίνες και λιπαρά οξέα

ωμέγα-3 έχει προταθεί ως ένας καλός τρόπος για τη βελτίωση της μικροβιακής υγείας. Επίσης, νέες φαρμακευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στη διαχείριση της μικροβιοκοινότητας, όπως τα αντιμικροβιακά, τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι μικροβιακοί μεταβολίτες (Conlon & Bird, 2015; Gibson et al., 2017; van Nood et al., 2013).

Παρά τις σημαντικές προόδους, παραμένουν αρκετές προκλήσεις όπως η ακριβής κατανόηση των μηχανισμών και της αλληλεπίδρασης μικροβίων-ξενιστή, η ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών, λαμβάνοντας υπόψη τη μικροβιακή ποικιλομορφία του κάθε ατόμου, η διαχείριση των πιθανών κινδύνων και παρενεργειών των παρεμβάσεων καθώς και η ανάγκη απόλυτης τυποποίησης και πιστοποίησης των προϊόντων.

Εν κατακλείδι η εντερική μικροχλωρίδα αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην υγεία και στην παθογένεια των παθήσεων του γαστρεντερικού. Η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη φλεγμονωδών, λειτουργικών και νεοπλασματικών διαταραχών. Η επιστημονική κοινότητα συνεχίζει με εντατικό ρυθμό την έρευνα, με στόχο την ανάπτυξη καινοτόμων και αποτελεσματικών θεραπειών που θα βασίζονται στη μικροβιακή ισορροπία, προσφέροντας ελπίδα για πιο στοχευμένη και λιγότερο επεμβατική διαχείριση των παθήσεων αυτών.

Παχυσαρκία

Κάθε εντερικό μικροβιακό είδος έχει ως στόχο την αύξηση της φυσικής του κατάστασης, του οικοτόπου του και της επιβίωσής του μέσω της ειδικής ζύμωσης των θρεπτικών συστατικών της διατροφής και της έκκρισης μεταβολιτών, όπου στη συνέχεια μπορούν να επηρεάσουν την όρεξη και τη διατροφική συμπεριφορά του ξενιστή, επηρεάζοντας άμεσα τα συστήματα αντίληψης θρεπτικών συστατικών και ρύθμισης της όρεξης και του κορεσμού. Αυτά περιλαμβάνουν νευροδραστικές ουσίες -που παράγονται από τη μικροχλωρίδα- και λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας. Επιπλέον, η μικροχλωρίδα του εντέρου είναι σε θέση να επηρεάζει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, να αλληλεπιδρά με το μεταβολισμό των χολικών οξέων, να ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα και να επηρεάζει την παραγωγή αντιγόνων του ξενιστή, επηρεάζοντας έτσι έμμεσα τη διατροφική συμπεριφορά.

Η πρώτη ισχυρή απόδειξη για τον ρόλο του μικροβιώματος στην παχυσαρκία προήλθε από μελέτες σε στείρα ποντίκια. Τα ζώα αυτά, παρόλο που καταντούσαν περισσότερες θερμίδες, παρέμεναν αδύνατα και εμφάνιζαν αντίσταση στην παχυσαρκία. Όταν οι ερευνητές πραγματοποίησαν μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας από παχύσαρκα ποντίκια σε στείρα, τα τελευταία εμφάνισαν ραγδαία αύξηση του σωματικού λίπους κατά 60% μέσα σε δύο εβδομάδες, χωρίς να αλλάξει η ποσότητα της τροφής τους.

Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει καθοριστικά την εμφάνιση και την εξέλιξη της παχυσαρκίας μέσα από ένα πλέγμα αλληλένδετων βιοχημικών και ορμονικών μηχανισμών που ξεκινούν από την εξαγωγή ενέργειας και φτάνουν μέχρι τον έλεγχο του εγκεφάλου. Ο πρώτος κρίσιμος μηχανισμός αφορά την αυξημένη εξαγωγή ενέργειας από τη διατροφή καθώς το μικροβίωμα των παχύσαρκων ατόμων λειτουργεί ως ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό εργοστάσιο επεξεργασίας τροφής που διαθέτει αυξημένη αφθονία γονιδίων ικανών να διασπούν τους μη πεπτόμενους υδατάνθρακες. Μέσω της μικροβιακής ζύμωσης των φυτικών ινών παράγονται λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ, τα οποία αν και είναι γενικά ευεργετικά, στην περίπτωση της παχυσαρκίας υπερπαράγονται και παρέχουν στον ξενιστή επιπλέον ενέργεια που μπορεί να φτάσει έως και το δέκα τοις εκατό των καθημερινών θερμιδικών αναγκών, η οποία τελικά απορροφάται και αποθηκεύεται ως λίπος, με τη διαδικασία αυτή να επιταχύνεται ακόμη περισσότερο λόγω της συνεργασίας με μεθανογόνα αρχαία που απομακρύνουν το παραγόμενο υδρογόνο. Ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με τη ρύθμιση της αποθήκευσης αυτού του λίπους μέσω του παράγοντα Fiaf, μιας πρωτεΐνης που υπό φυσιολογικές συνθήκες εκκρίνεται από το έντερο και δρα ως κυκλοφορούν αναστολέας του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση, το οποίο ρυθμίζει την εισαγωγή λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα και στους μυς. Η παρουσία ενός αλλοιωμένου μικροβιώματος καταστέλλει την έκφραση του Fiaf στο εντερικό επιθήλιο με αποτέλεσμα η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης να αυξάνεται δραματικά, οδηγώντας σε αυξημένη κυτταρική απορρόφηση τριγλυκεριδίων και έντονη συσσώρευση λίπους στον λιπώδη ιστό και στο ήπαρ. Ο τρίτος μηχανισμός περιλαμβάνει τη μεταβολική ενδοτοξιναιμία και τη χρόνια φλεγμονή, όπου μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά και φτωχή σε φυτικές ίνες μειώνει τα βακτήρια που παράγουν βλεννίνη, προκαλώντας καταστροφή των στενών συνδέσμων του εντερικού φραγμού και

δημιουργώντας το σύνδρομο του διαπερατού εντέρου. Λόγω αυτού του εξασθενημένου φραγμού, τμήματα των τοιχωμάτων των Gram-αρνητικών βακτηρίων, γνωστά ως λιποπολυσακχαρίτες, εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και συνδέονται με τους υποδοχείς TLR4 στα μακροφάγα κύτταρα του λιπώδους ιστού και του ήπατος, πυροδοτώντας την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών που προκαλούν συστηματική φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο τέταρτος μηχανισμός αφορά τον επηρεασμό του κορεσμού και του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, καθώς τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου υπό φυσιολογικές συνθήκες συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου διεγείροντας την έκκριση των ορμονών GLP-1 και PYY, οι οποίες επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση και στέλνουν σήματα κορεσμού στον εγκέφαλο. Στη δυσβίωση η παραγωγή αυτών των ορμονών μειώνεται σημαντικά αυξάνοντας το αίσθημα της πείνας, ενώ παράλληλα η εντερική δυσβίωση και τα αυξημένα επίπεδα λιποπολυσακχαριτών προκαλούν φλεγμονή στον υποθάλαμο του εγκεφάλου αναστέλλοντας τη δράση της λεπτίνης, με αποτέλεσμα η ανάπτυξη αυτής της αντίστασης στη λεπτίνη να εμποδίζει τον εγκέφαλο να αναγνωρίσει ότι οι ενεργειακές αποθήκες είναι γεμάτες οδηγώντας σε συνεχή υπερφαγία. Ο πέμπτος μηχανισμός εστιάζει στην τροποποίηση των χολικών οξέων και του υποδοχέα FXR, δεδομένου ότι τα πρωτογενή χολικά οξέα που εκκρίνονται από το ήπαρ μετατρέπονται σε δευτερογενή αποκλειστικά μέσω των ενζύμων της εντερικής μικροχλωρίδας, ενεργοποιώντας τον πυρηνικό υποδοχέα FXR και τον υποδοχέα μεμβράνης TGR5 που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης, τη λιπογένεση στο ήπαρ και την ενεργειακή δαπάνη στον φαιό λιπώδη ιστό. Η απορρύθμιση της χλωρίδας αλλάζει δραματικά τη σύσταση των χολικών οξέων στο έντερο με αποτέλεσμα να αναστέλλονται αυτά τα κρίσιμα μεταβολικά μονοπάτια, γεγονός που μειώνει την ενεργειακή δαπάνη του οργανισμού και ευνοεί περαιτέρω την αποθήκευση λίπους και την εμφάνιση της παχυσαρκίας (Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021; Tadese et al., 2025).

Οι κλινικές παρεμβάσεις με προβιοτικά για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και τη διαχείριση του σωματικού βάρους αποτελούν ένα από τα πιο ενεργά πεδία έρευνας, με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές να αποδεικνύουν ότι η στοχευμένη χορήγηση ζωντανών μικροοργανισμών μπορεί να μειώσει το βάρος, τον δείκτη μάζας σώματος και το σπλαχνικό λίπος. Η αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων δεν

είναι οριζόντια, αλλά εξαρτάται σε απόλυτο βαθμό από την εξειδίκευση του στελέχους, τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν επικεντρωθεί σε συγκεκριμένα στελέχη των γενών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, καθώς και σε νεότερα εντερικά βακτήρια, όπως το *Lactobacillus gasseri* SBT2055, το οποίο θεωρείται από τα πιο καλά μελετημένα στελέχη για την απώλεια βάρους αφού η χορήγησή του για δώδεκα εβδομάδες οδηγεί σε σημαντική μείωση του σπλαχνικού και του υποδόριου λίπους, καθώς και της περιφέρειας μέσης. Παράλληλα, το στέλεχος *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 έχει δείξει θετικά αποτελέσματα με σημαντική φυλετική διαφοροποίηση, καθώς η χορήγησή του σε συνδυασμό με υποθερμιδική διατροφή προκάλεσε σημαντική και παρατεταμένη απώλεια βάρους κυρίως σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες, ενώ το *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 συμβάλλει στη μείωση της συνολικής μάζας λίπους του σώματος και περιορίζει την πρόσληψη τροφής. Εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει και το *Akkermansia muciniphila* που αποτελεί ένα προβιοτικό επόμενης γενιάς, καθώς κλινική δοκιμή σε ανθρώπους με μεταβολικό σύνδρομο έδειξε ότι η χορήγηση παστεριωμένης μορφής του βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μείωσε τη φλεγμονή και περιόρισε ελαφρώς το σωματικό βάρος. Τα δεδομένα από πρόσφατες μετα-αναλύσεις αναδεικνύουν ότι για την επιτυχία της παρέμβασης οι αποτελεσματικές δόσεις στις κλινικές μελέτες πρέπει να είναι υψηλές, κυμαινόμενες συνήθως από δέκα εις την ενάτη έως δέκα εις την δεκάτη Colony Forming Units ανά ημέρα, με τη διάρκεια των δοκιμών που καταγράφουν στατιστικά σημαντική απώλεια βάρους να εκτείνεται σε τουλάχιστον δώδεκα έως εικοσιτέσσερις εβδομάδες. Είναι σαφές ότι τα προβιοτικά δεν δρουν μαγικά και η αποτελεσματικότητά τους μεγιστοποιείται όταν χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με ισορροπημένη διατροφή και τακτική σωματική άσκηση, καθώς περίπου το τριάντα με εξήντα τοις εκατό των σχετικών μελετών δείχνει μείωση του βάρους που συνήθως κυμαίνεται σε μέτρια επίπεδα από μισό έως ενάμισι κιλό, αλλά συνοδεύεται από πολύτιμη μείωση της περιφέρειας μέσης και βελτίωση στη γλυκόζη νηστείας και στα τριγλυκερίδια (Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021).

Σε επίπεδο σύνθεσης, οι πρώτες γονιδιωματικές αναλύσεις έδειξαν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με μεταβολές στις δύο κυρίαρχες συνομοταξίες βακτηρίων: τα Firmicutes και

τα Bacteroidetes. Στο παχύσαρκο μικροβίωμα παρατηρήθηκε αυξημένη αναλογία Firmicutes προς Bacteroidetes (F/B ratio). Αν και νεότερες μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι η αναλογία αυτή παρουσιάζει διακυμάνσεις, η μείωση της συνολικής μικροβιακής ποικιλομορφίας (alpha-diversity) παραμένει σταθερό χαρακτηριστικό των ατόμων με αυξημένο σωματικό βάρος.

Η σύνθεσης της εντερικής μικροχλωρίδας έχει πλέον αποδειχθεί ότι είναι πολύ σημαντική στην παχυσαρκία, την νευρική ανορεξία και σε μορφές σοβαρής οξείας υποσιτισμού. Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους ο μικροβιόκοσμος του εντέρου μπορεί να επηρεάσει την όρεξη και το μεταβολισμό του ξενιστή θα προσφέρει καλύτερη κατανόηση των καταστάσεων στις οποίες η όρεξη είναι διαταραγμένη, όπως η παχυσαρκία και άλλες μεταβολικές ή διατροφικές διαταραχές, οδηγώντας σε νέες βιοθεραπευτικές στρατηγικές (Chen et al., 2021; van de Wouw et al., 2017).

Αυτοάνοσα

Είναι πλέον γνωστό πως στο έντερο βρίσκονται περίπου το 70-80% των κυττάρων του ανοσοποιητικού μας συστήματος. Υπάρχει μια ασταμάτητη αλληλεπίδραση μεταξύ της μικροχλωρίδας και αυτών των κυττάρων με στόχο την «εκπαίδευσή» τους ώστε να είναι σε θέση να διακρίνουν τους φιλικούς μικροοργανισμούς από τους βλαβερούς παθογόνους. Όταν το μικροβίωμα είναι υγιές, προάγει την παραγωγή ρυθμιστικών ΤΤ-κυττάρων (Tregs), τα οποία καταστέλλουν τις υπερβολικές ανοσολογικές αποκρίσεις και προλαμβάνουν την αυτοανοσία. Ωστόσο, σε καταστάσεις δυσβίωσης, πραγματοποιείται αύξηση της παραγωγής προ φλεγμονωδών κυττάρων (όπως τα Th17. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα, γνωστό ως "διαρρέον έντερο" (leaky gut). Σε αυτή την κατάσταση, βακτηριακές τοξίνες και ατελώς διασπασμένες τροφές εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, πυροδοτώντας μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση που μπορεί να οδηγήσει το σώμα να επιτεθεί στους δικούς του ιστούς προκαλώντας έτσι τα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣΚΠ) για την οποία, μέσα από μελέτες έχει φανεί ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη αφθονία βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Ένα άλλο αυτοάνοσο, ο Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ), μια

κατάσταση κατά την οποία συγκεκριμένα βακτήρια, όπως το *Prevotella copri*, έχουν βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα. Η παρουσία τους φαίνεται να συσχετίζεται με την ενεργοποίηση ανοσολογικών μονοπατιών που προκαλούν φλεγμονή στις αρθρώσεις. Επίσης ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος όπου η ανισορροπία μεταξύ των φύλων *Bacteroidetes* και *Firmicutes* είναι χαρακτηριστική, συμβάλλοντας στην απώλεια της ανοσολογικής ανοχής. Επίσης, οι Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (IBD), αν και εντοπίζονται στο έντερο (νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα), αποτελούν την πιο ξεκάθαρη απόδειξη του πώς η χαμηλή μικροβιακή ποικιλότητα οδηγεί σε χρόνια αυτοανοσία (Chen et al., 2021; Liu et al., 2022; Wu & Wu, 2012; Zhang et al., 2020a).

Ακολουθεί μια πιο αναλυτική προσέγγιση στον ρόλο τον οποίο διαδραματίζει η μικροχλωρίδα του εντέρου στην παρουσία των ως άνω αυτοάνοσων νοσημάτων.

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)

Ο ΣΕΛ είναι ένα από τα πιο σύνθετα αυτοάνοσα νοσήματα, χαρακτηριζόμενο από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων που επιτίθενται σε διάφορα όργανα, όπως οι νεφροί, το δέρμα, οι αρθρώσεις και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ενώ η γενετική προδιάθεση και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (όπως η UV ακτινοβολία και οι ορμόνες) πυροδοτούν την ασθένεια.

Στους υγιείς ανθρώπους, η μικροχλωρίδα του εντέρου διατηρεί μια ομοιοστατική ισορροπία που «εκπαιδεύει» το ανοσοποιητικό σύστημα να είναι ανεκτικό. Στους ασθενείς με ΣΕΛ, αυτή η ισορροπία διαταράσσεται. Χαρακτηριστικό εύρημα σε πληθώρα μελετών είναι η σημαντική μείωση της αναλογίας των βακτηριακών φύλων *Firmicutes* προς *Bacteroidetes* (F/B ratio). Ενώ σε άλλα νοσήματα (όπως η παχυσαρκία) αυτή η αναλογία αυξάνεται, στον ΣΕΛ παρατηρείται το αντίθετο: μια υπερβολική αύξηση των *Bacteroidetes* και μια δραματική μείωση των *Firmicutes*. Αυτή η ανισορροπία συνδέεται άμεσα με τη φλεγμονώδη κατάσταση του ξενιστή. Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς με τους οποίους η μικροχλωρίδα επηρεάζει τον Λύκο είναι η διαταραχή του εντερικού φραγμού. Η δυσβίωση οδηγεί σε αποδυνάμωση των στενών συνδέσμων (tight junctions) του εντέρου, προκαλώντας το λεγόμενο "διαρρέον έντερο" (leaky gut). Όταν ο φραγμός καταρρέει, βακτηριακά συστατικά όπως οι

λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και το βακτηριακό DNA εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει αυτά τα στοιχεία ως ξένους εισβολείς και ενεργοποιεί τους υποδοχείς TLR (Toll-like receptors). Η χρόνια ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων προάγει την παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I (IFN-I), η οποία είναι χαρακτηριστική στην νόσο του ΣΕΛ. Επιπλέον, το φαινόμενο της μοριακής μίμησης παίζει ρόλο: ορισμένα βακτηριακά αντιγόνα μοιάζουν δομικά με ανθρώπινα αντιγόνα. Το ανοσοποιητικό, στην προσπάθειά του να επιτεθεί στα βακτήρια, καταλήγει να παράγει αυτοαντισώματα (όπως τα anti-dsDNA) που επιτίθενται στους ιστούς του ίδιου του ασθενούς (Tomofuji et al., 2022).

Πρόσφατες έρευνες έχουν εντοπίσει συγκεκριμένα βακτήρια που λειτουργούν ως "πρωταγωνιστές" στον ΣΕΛ. Αυτά τα βακτήρια είναι ο Εντερόκοκος ο γαλαρινός (*Enterococcus gallinarum*) όπου έχει βρεθεί ότι μπορεί να μετατοπιστεί από το έντερο στο ήπαρ και τους λεμφαδένες σε άτομα με προδιάθεση για Λύκο, πυροδοτώντας την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Επίσης το βακτήριο *Ruminococcus gnavus* (*R. gnavus*) όπου η υπερβολική αύξηση του έχει συσχετιστεί στενά με την ενεργότητα της νόσου και ιδιαίτερα με τη νεφρίτιδα του λύκου, μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της νόσου. Αντιθέτως, κάποια είδη γαλακτοβακίλλων (*Lactobacillus*) φαίνεται να έχουν προστατευτικό ρόλο, καθώς η μείωσή τους στο έντερο επιδεινώνει τα συμπτώματα στα πειραματικά μοντέλα (Azzouz et al., 2019; iMSMS Consortium, 2022).

Επίσης, όπως ήδη έχει προαναφερθεί, η μικροχλωρίδα παράγει μεταβολίτες, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) (π.χ. βουτυρικό οξύ). Αυτά τα μόρια είναι απαραίτητα για τη διατήρηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs), τα οποία καταστέλλουν την αυτοανοσία. Στον ΣΕΛ, η παραγωγή SCFAs είναι συστηματικά μειωμένη, οδηγώντας σε μια ανισορροπία μεταξύ των φλεγμονωδών κυττάρων Th17 και των προστατευτικών Tregs (Manfredo Vieira et al., 2018).

Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣκΠ)

Η ΣκΠ είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπου το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται λανθασμένα στη μυελίνη, το προστατευτικό περίβλημα των νευρικών ινών. Ενώ παραδοσιακά η έρευνα επικεντρωνόταν στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, αναγνωρίζουμε πλέον το έντερο ως τον «δεύτερο

εγκέφαλο» και κύριο ρυθμιστή της νόσου μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (**Berer et al., 2011**). Στους ασθενείς με ΣκΠ, παρατηρείται συχνά μείωση των βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), όπως το βουτυρικό οξύ. Αυτά τα μόρια είναι ζωτικής σημασίας γιατί προάγουν τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs), τα οποία έχουν την ικανότητα να καταστέλλουν την αυτοάνοση επίθεση. Η έλλειψη αυτών των προστατευτικών μεταβολιτών επιτρέπει στα προφλεγμονώδη κύτταρα (όπως τα Th17) να πολλαπλασιάζονται και να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ενώ παραδοσιακά η έρευνα επικεντρωνόταν στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, αναγνωρίζουμε πλέον το έντερο ως τον «δεύτερο εγκέφαλο» και κύριο ρυθμιστή της νόσου μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (**Berer et al., 2011**).

Crohn (NC)

Η νόσος Crohn (NC) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) που μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Ενώ η ακριβής αιτιολογία της παραμένει αντικείμενο έντονης έρευνας, η επιστημονική κοινότητα συγκλίνει στο ότι η νόσος δεν είναι απλώς μια αυτοάνοση διαταραχή, αλλά μια ανώμαλη ανοσολογική απόκριση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, η οποία πυροδοτείται από τη διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Το μικροβίωμα του εντέρου δεν είναι ένας παθητικός θεατής στη νόσο Crohn· είναι ο κεντρικός ρυθμιστής της φλεγμονής. Στους ασθενείς με NC, η αρμονική συμβίωση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και των τρισεκατομμυρίων μικροοργανισμών καταρρέει, οδηγώντας σε μια κατάσταση διαρκούς ανοσολογικής διέγερσης. Παρατηρείται οι ασθενείς με NC έχουν σημαντικά λιγότερα είδη βακτηρίων σε σύγκριση με τους υγιείς ανθρώπους. Η έλλειψη ποικιλομορφίας καθιστά το οικοσύστημα του εντέρου ασταθές και επιρρεπές σε φλεγμονές. Επίσης παρατηρείται μείωση των ευεργετικών βακτηρίων όπως των βακτηρίων του γένους Firmicutes, με κυριότερο εκπρόσωπο το *Faecalibacterium prausnitzii*. Αυτό το βακτήριο θεωρείται «φρουρός» της υγείας του εντέρου λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του. Από την άλλη πλευρά παρατηρείται αύξηση παθογόνων βακτηρίων. Συγκεκριμένα παρατηρείται υπερβολική συγκέντρωση προφλεγμονωδών βακτηρίων, όπως η οικογένεια Enterobacteriaceae (π.χ. *Escherichia coli*). Ένα από τα πιο σημαντικά ευρήματα της τελευταίας δεκαετίας είναι ο

ρόλος των Adherent-Invasive *Escherichia coli* (AIEC). Αυτά τα στελέχη κολοβακτηριδίου έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και να διεισδύουν μέσα σε αυτά, καθώς και στα μακροφάγα κύτταρα. Αντί να εξολοθρευτούν, επιβιώνουν και αναπαράγονται μέσα στα κύτταρα του ανοσοποιητικού, προκαλώντας τη συνεχή έκκριση της κυτταροκίνης TNF-α, η οποία είναι ο κύριος μοχλός της φλεγμονής στη νόσο Crohn (Darfeuille-Michaud et al., 2004; Sokol et al., 2008).

Στη νόσο Crohn, η αλληλεπίδραση μικροβιώματος και εντερικού τοιχώματος είναι προβληματική. Η βλέννα που προστατεύει το επιθήλιο είναι πιο λεπτή και διαπερατή. Αυτό επιτρέπει στα βακτήρια να έρχονται σε άμεση επαφή με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που βρίσκονται κάτω από το επιθήλιο (στο χόριο). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (όπως οι NOD2, που συχνά είναι μεταλλαγμένοι σε ασθενείς με NC) οδηγεί σε μια υπερβολική αντίδραση. Το ανοσοποιητικό σύστημα, στην προσπάθειά του να καθαρίσει τα μικρόβια που διείσδυσαν, προκαλεί παράπλευρη απώλεια, καταστρέφοντας τον ίδιο τον εντερικό ιστό και δημιουργώντας τα χαρακτηριστικά έλκη και τα συρίγγια της νόσου (Glassner et al., 2020).

Στη νόσο Crohn, η έλλειψη βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο: όπου τα κύτταρα του εντέρου «πεινούν», ο φραγμός εξασθενεί, η φλεγμονή αυξάνεται και το περιβάλλον γίνεται ακόμα πιο αφιλόξενο για τα ωφέλιμα βακτήρια.

Ελκώδης Κολίτιδα

Η Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ) που χαρακτηρίζεται από διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου και του ορθού.

Η δυσβίωση στην ΕΚ δεν είναι απλώς ένα δευτερογενές φαινόμενο της φλεγμονής, αλλά ένας κινητήριος μοχλός της παθογένειας. Οι ασθενείς με ΕΚ παρουσιάζουν ένα «φτωχό» μικροβίωμα. Η έλλειψη ποικιλομορφίας σημαίνει ότι το σύστημα στερείται λειτουργικού πλεονασμού, καθιστώντας το ευάλωτο σε περιβαλλοντικές επιθέσεις. Παρατηρείται δραματική μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs). Το βακτήριο *Roseburia hominis* και το *Faecalibacterium prausnitzii*

είναι συχνά μειωμένα, με αποτέλεσμα να υπάρχει έλλειψη προστατευτικών μεταβολιτών. Λόγω της υπερανάπτυξης δυνητικά παθογόνων βακτηρίων (pathobionts), όπως τα είδη *Enterobacteriaceae* και το προσκολλητικό-διδυμικό *E. coli* (AIEC), παρατηρείται φλεγμονή μέσω της έκκρισης ενδοτοξινών (LPS) (Parada Venegas et al., 2019; Peterson et al., 2008).

Στην Ελκώδη Κολίτιδα, το πρόβλημα ξεκινά από τη στιβάδα της βλέννας. Το παχύ έντερο διαθέτει μια πυκνή εσωτερική στιβάδα βλέννας που είναι φυσιολογικά αποστειρωμένη (χωρίς βακτήρια). Στην ΕΚ, η στιβάδα αυτή καθίσταται λεπτή και διαπερατή. Βακτήρια που μειώνουν το θεικό άλας (SRB), όπως το *Desulfovibrio*, παράγουν υδρόθειο (H_2S), το οποίο είναι τοξικό για τα κύτταρα του εντέρου και διασπά τη βλέννα. Αυτό επιτρέπει στα βακτήρια να έρθουν σε άμεση επαφή με το επιθήλιο.

Επίσης αυτό που παρατηρείται στην ΕΚ, είναι πως εκτός από το ότι υπάρχουν λιγότερα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό, τα κύτταρα του εντέρου παρουσιάζουν ελαττωματική οξείδωση του βουτυρικού. Αυτή η «ενεργειακή λιμοκτονία» των κυττάρων οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο και ελκώδεις αλλοιώσεις. Επιπλέον, τα δευτερογενή χολικά οξέα, τα οποία παράγονται από τη μικροχλωρίδα, είναι μειωμένα στην ΕΚ. Αυτά τα οξέα έχουν φυσιολογική αντιφλεγμονώδη δράση μέσω του υποδοχέα TGR5, και η έλλειψή τους επιδεινώνει τη φλεγμονή (Sinha et al., 2020).

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ)

Η ΡΑ είναι μια χρόνια, συστηματική αυτοάνοση κατάσταση που προκαλεί φλεγμονή, πόνο και σταδιακή καταστροφή των αρθρώσεων. Παρόλο που η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρούνται πλέον καθοριστικοί για την πυροδότηση της νόσου. Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στη μικροχλωρίδα του εντέρου, καθώς πληθώρα μελετών υποδεικνύουν ότι η ανισορροπία των μικροβίων (δυσβίωση) αποτελεί κεντρικό κρίκο στην παθογένεια της ΡΑ. Η παραδοσιακή άποψη ότι η ΡΑ ξεκινά από το εσωτερικό της άρθρωσης έχει αμφισβητηθεί. Φαίνεται πως η απώλεια της ανοσολογικής ανοχής ξεκινά σε βλεννογόνους περιοχές, όπως το έντερο, πολύ πριν από την εμφάνιση των πρώτων

κλινικών συμπτωμάτων. Σύμφωνα με έρευνες, οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν μειωμένη μικροβιακή ποικιλότητα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η δυσβίωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών που τελικά μεταφέρονται στις αρθρώσεις.

Η ανάλυση του μικροβιώματος μέσω αλληλούχισης DNA (16S rRNA) έχει εντοπίσει συγκεκριμένα βακτήρια που υπερτερούν ή απουσιάζουν σε ασθενείς με PA. Συγκεκριμένα, το βακτήριο *Prevotella copri* φαίνεται να είναι έντονα αυξημένο σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση PA οι οποίοι δεν έχουν λάβει ακόμη θεραπεία. Το βακτήριο αυτό φαίνεται να προάγει τη φλεγμονή μέσω της ενεργοποίησης των Th17 κυττάρων (Maeda & Takeda, 2017; Scher et al., 2013).

Επίσης, αυξημένα επίπεδα του γένους *Collinsella* συνδέονται με την παραγωγή της κυτταροκίνης IL-17A και την αύξηση της εντερικής διαπερατότητας, ενώ τα βακτήρια *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* συχνά βρέθηκαν μειωμένα σε ασθενείς με PA, υποδηλώνοντας έτσι την απώλεια προστατευτικών μηχανισμών (Horta-Baas et al., 2017).

Η μικροχλωρίδα επηρεάζει τη PA μέσω διαφόρων οδών, όπως της εντερικής διαπερατότητας ("Leaky Gut"). Η δυσβίωση καταστρέφει τις στενές συνδέσεις (tight junctions) του εντερικού επιθηλίου. Αυτό επιτρέπει σε βακτηριακά συστατικά (όπως οι λιποπολυσακχαρίτες - LPS) να εισέλθουν στην κυκλοφορία, προκαλώντας συστηματική φλεγμονή και ενεργοποιώντας τα Τ-κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια μεταναστεύουν στον αρθρικό ιστό. Επίσης, όπως ήδη έχει αναφερθεί, τα βακτήρια του εντέρου ζυμώνουν τις φυτικές ίνες και παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs), όπως το βουτυρικό και το προπιονικό οξύ. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ζωτικής σημασίας καθώς προάγουν τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων (Tregs), που καταστέλλουν την αυτοανοσία και μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-6) (Horta-Baas et al., 2017; Tajik et al., 2020).

Σε ασθενείς με PA, τα επίπεδα των SCFAs είναι συχνά χαμηλά, γεγονός που συμβάλλει στη φλεγμονώδη διαδικασία. Οι θεραπευτικές μέθοδοι μπορεί να περιλαμβάνουν την κατανάλωση προβιοτικών, καθώς η χορήγηση συμπληρωμάτων (π.χ. *Lactobacillus casei*) έχει δείξει σε κλινικές δοκιμές μείωση του πόνου και των δεικτών φλεγμονής. Η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής, πλούσιας σε φυτικές ίνες και ωμέγα-3, η οποία

ενισχύει τα «καλά» βακτήρια και μειώνει τη δραστηριότητα της νόσου, καθώς και η μεταμόσχευση μικροβιώματος (FMT), που αν και βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο, υπάρχουν μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν ύφεση μετά από FMT, αποτελούν ελπιδοφόρες στρατηγικές (Horta-Baas et al., 2017; Πίνακας 4).

Υπάρχουν επίσης ακόμη περισσότερα αυτοάνοσα για το οποία φαίνεται να παίζει ρόλο το εντερικό μικροβίωμα όπως για παράδειγμα η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα η οποία συνδέεται με αυξημένα επίπεδα *Klebsiella pneumoniae* στο έντερο όπως φάνηκε σε σχετική μελέτη μετά από τη λήψη κοπράνων και σύγκριση τους μεταξύ υγιών ανθρώπων και ασθενών από τη νόσο (Long et al., 2022). Η δυσβίωση που παρατηρείται στην κοιλιοκάκη, η οποία μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο το ανοσοποιητικό αντιδρά στη γλουτένη. Επίσης, η νόσος Hashimoto, για την οποία μελέτες επιβεβαιώνουν πως η εντερική δυσβίωση και η έλλειψη ωφέλιμων προβιοτικών στελεχών, όπως τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, επηρεάζουν με αρνητικό τρόπο τη βιοδιαθεσιμότητα και την απορρόφηση σημαντικών ιχνοστοιχείων, όπως το σελήνιο, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το ιώδιο, τα οποία είναι απαραίτητα για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών καθώς και τον έλεγχο της αυτοανοσίας στη νόσο Hashimoto (Knezevic et al., 2020; Zhu et al., 2024).

Ανοια

Η σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων που οδηγούν σε άνοια (με κυριότερη τη νόσο Alzheimer) αποτελεί ένα από τα πιο πρωτοποριακά πεδία της σύγχρονης ιατρικής έρευνας. Ο όρος «Άξονας Εντέρου-Εγκεφάλου» (Gut-Brain Axis) περιγράφει την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του γαστρεντερικού συστήματος και του κεντρικού νευρικού συστήματος, στην οποία τα εντερικά μικρόβια παίζουν ρυθμιστικό ρόλο.

Μελέτες που έχουν δημοσιευθεί στο PubMed συγκρίνουν το μικροβίωμα υγιών ηλικιωμένων με ασθενείς που πάσχουν από Alzheimer (AD) ή Ήπια Γνωστική Διαταραχή (MCI). Σε μια μελέτη των M. Vogt και συνεργατών του επιβεβαιώνεται η διαφορά στη σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ ασθενών με Alzheimer και υγιών μαρτύρων. Κατά την διάρκεια της μελέτης, πάρθηκαν δείγματα κοπράνων από

συμμετέχοντες με και χωρίς διάγνωση άνοιας λόγω AD, προκειμένου να χαρακτηριστεί η βακτηριακή ταξινομική σύνθεση τους. Από τις αναλύσεις των δειγμάτων, φάνηκε ότι το μικροβίωμα του εντέρου των συμμετεχόντων με AD παρουσίαζε μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία και διέφερε ως προς τη σύνθεσή του από αυτό των ατόμων της ομάδας ελέγχου, τα οποία ήταν αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Παρατηρήθηκε επίσης πως υπήρχαν διαφορές στην αφθονία των βακτηρίων σε επίπεδο φύλου έως γένους. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός των Firmicutes, ενώ υπήρχε αύξηση των Bacteroidetes καθώς επίσης μείωση των Bifidobacterium στο μικροβίωμα των συμμετεχόντων με AD. Αυτό που μπορούμε να δούμε είναι πως σε όλες τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες (ND), συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Αλτσχάιμερ (AD), της νόσου του Πάρκινσον (PD), της αμυοτροφικής πλευρικής σκλήρυνσης (ALS) και της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS), η εντερική δυσβίωση έχει συνδεθεί με τη συστηματική φλεγμονή και τη νευροεκφύλιση. Οι εξελίξεις στις τεχνικές χαρτογράφησης του μικροβιώματος και του μεταβολώματος έχουν προσφέρει βαθύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου και στις διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν τις μεταβολικές οδούς και συμβάλλουν στην εξέλιξη των ΝΔ. Σε μια ανασκόπηση των Mlaak Rob και συνεργατών του, διερευνάται τα προφίλ των βιοδεικτών που προέρχονται από το μικροβίωμα και το μεταβολόμα του εντέρου, καθώς και τον ρόλο τους στις ΝΔ. Σε όλα τα φύλα, τις οικογένειες και τα γένη. Εντοπίστηκαν 55 μικροβιακές μεταβολές στην PD, 24 στην AD, 4 στην ALS και 17 στην MS. Μερικά αξιοσημείωτα αποτελέσματα περιλαμβάνουν αύξηση του Akkermansia στην PD, την AD και την MS και μείωση των λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας (SCFAs) στην PD και την AD. Παρατηρήθηκε πως η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών, μεταμοσχεύσεων μικροβιώματος κοπράνων (FMT), μεταξύ άλλων καθώς και διατροφή επηρέαζαν το μικροβίωμα. Το συμπέρασμα ήταν πως όλα συνέβαλαν στην καθυστέρηση της εμφάνισης και στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, στην περίπτωση των SCFAs (όπως το βουτυρικό οξύ), γνωρίζουμε πως παράγονται από τα «καλά» βακτήρια μέσω της ζύμωσης φυτικών ινών. Τα SCFAs, λόγω της νευροπροστατευτικής τους δράσης, διατηρούν την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και έτσι μειώνουν τη φλεγμονή (Rob et al., 2025; Vogt et al., 2017).

4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ

Παραδοσιακά, η μελέτη της μικροβιακής κοινότητας βασίστηκε σε καλλιέργειες, οι οποίες είχαν περιορισμούς λόγω της αδυναμίας καλλιέργειας πολλών μικροοργανισμών. Η εξέλιξη της μοριακής βιολογίας και της τεχνολογίας NGS έχει επιτρέψει την απεικόνιση της μικροχλωρίδας με μεγαλύτερη ακρίβεια και πληρότητα.

4.1 Καλλιέργεια εντερικής μικροχλωρίδας

Με τη διαθεσιμότητα της τεχνολογίας αλληλούχισης γονιδίων υψηλής απόδοσης, η μελέτη του εντερικού μικροβιόκοσμου αποτελείται σήμερα από δύο βασικά στάδια: (1) αλληλούχιση βακτηριακών γονιδίων με βάση το 16S rRNA και (2) βιοπληροφορική ανάλυση. Η μεταβολομική είναι ένας άλλος ταχέως αναπτυσσόμενος τομέας της έρευνας του εντερικού μικροβιόκοσμου, ο οποίος αξιολογεί μικρά μόρια που σχετίζονται με την αλληλεπίδραση του μεταβολισμού ξενιστή-βακτηρίων που έχει επιπτώσεις στην υγεία και την ασθένεια. Τα σύνθετα δεδομένα από τον εντερικό μικροβιόκοσμο και το μεταβολισμό παρέχουν επί του παρόντος τα πιο ισχυρά στοιχεία που μπορούν να καταδείξουν τη στενότερη συσχέτιση με την υγεία και τις νοσηρές καταστάσεις (Cani & Knauf, 2016).

Η καλλιέργεια μικροβίων από το έντερο χρονολογείται από τον 19ο αιώνα, με τις πρώτες μελέτες να εστιάζουν στην απομόνωση βακτηρίων, όπως το *Escherichia coli* και το *Clostridium* spp. Παρά το ότι τα μοριακά εργαλεία, όπως η αλληλούχιση DNA, έχουν επεκτείνει σημαντικά τις δυνατότητες ανάλυσης της μικροβιακής κοινότητας, η καλλιέργεια παραμένει ένα καλό πρότυπο για την απομόνωση βιώσιμων, ενεργών μικροοργανισμών και την πραγματική μελέτη της βιολογικής λειτουργίας τους (Lagier et al., 2015; van den Bogert et al., 2014).

Επιπλέον, η καλλιέργεια επιτρέπει τον έλεγχο των περιβαλλοντικών συνθηκών και την ανάπτυξη απομονωμένων στελεχών για περαιτέρω μελέτη, όπως η γενετική τροποποίηση, η δομική ανάλυση και η δοκιμή αντιβιοτικών (Eckburg et al., 2005).

Η διαδικασία της καλλιέργειας μικροβίων του εντέρου περιλαμβάνει μια σειρά βημάτων, που ξεκινούν από τη συλλογή δειγμάτων και καταλήγουν στην απομόνωση, ταυτοποίηση και

χαρακτηρισμό των μικροοργανισμών. Πιο συγκεκριμένα η τεχνική ξεκινά με την επιλογή και προετοιμασία των δειγμάτων: Τα δείγματα εντέρου μπορούν να ληφθούν μέσω κοπράνων, βιοψιών ή άλλων μεθόδων, και πρέπει να διατηρούνται και να μεταφέρονται με κατάλληλες συνθήκες για να διατηρούνται βιώσιμα τα μικρόβια. Θα πρέπει να επιλεγθούν τα κατάλληλα καλλιεργητικά μέσα καθώς και οι κατάλληλες συνθήκες όπως η θερμοκρασία, το pH, ο σωστός αερισμός καθώς και η υγρασία που θα χρειαστούν για την ανάπτυξη συγκεκριμένων ομάδων μικροβίων. Ακολουθεί απομόνωση και καθαρισμός στελεχών χρησιμοποιώντας τεχνικές διάχυσης, δισκίων, και τυποποίησης για την απόκτηση απομονωμένων στελεχών. Στη συνέχεια γίνεται ταυτοποίηση και χαρακτηρισμός με μικροβιολογικές, βιοχημικές, και μοριακές μεθόδους.

Η επιλογή των κατάλληλων καλλιεργητικών συνθηκών αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την επιτυχία της διαδικασίας, καθώς πολλά μικρόβια του εντέρου είναι απαιτητικά, αδιάφορα ή απομονώνονται μόνο υπό ειδικές συνθήκες (Wexler, 2007).

Οι μέθοδοι καλλιέργειας χωρίζονται στις παρακάτω κατηγορίες:

- Απλές καλλιέργειες (Plain culture) όπου χρησιμοποιούνται κοινά καλλιεργητικά μέσα που υποστηρίζουν την ανάπτυξη ευρέως φάσματος βακτηρίων.
- Εξειδικευμένες καλλιέργειες στις οποίες περιλαμβάνονται μέσα με ειδική σύνθεση για την υποστήριξη συγκεκριμένων ομάδων μικροβίων, όπως τους γαλακτοβάκιλλους ή τα βακτήρια του γένους *Bacteroides*.

Αερόβιες και αναερόβιες καλλιέργειες. Δεδομένου ότι πολλά βακτηρίδια του εντέρου είναι αναερόβια, η επιλογή του κατάλληλου περιβάλλοντος είναι απαραίτητη. Τα αναερόβια μέσα περιλαμβάνουν συχνά συστατικά όπως νιτρικά, βιταμίνες και θρεπτικά στοιχεία που υποστηρίζουν την ανάπτυξή τους (Lagier et al., 2015).

Για την εκτέλεση της μεθόδου τα καλλιεργητικά μέσα που συχνά χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν θρεπτικό υπόστρωμα *Brucella Blood Agar* (BRU) για την απομόνωση και τον χαρακτηρισμό αναερόβιων και αερόβιων βακτηρίων, *Wilkins-Chalgren Agar* για την καλλιέργεια γαλακτοβακίλλων, *Bacteroides Bile Esculin Agar* για την απομόνωση *Bacteroides* spp., *Fastidious Anaerobe Agar* (FAA) για πιο απαιτητικά αναερόβια βακτήρια. Η επιλογή του κατάλληλου μέσου και η διατήρηση των ιδανικών συνθηκών (π.χ., θερμοκρασία 37°C, αερισμός, αναερόβια περιβάλλοντα) είναι κρίσιμες για την επιτυχία της διαδικασίας (Poyet et al., 2019).

Παρόλο που η καλλιέργεια παρέχει πολύτιμες πληροφορίες, έχει όμως και σημαντικούς περιορισμούς. Πιο συγκεκριμένα περίπου το 50-60% των μικροβίων του εντέρου είναι αδιάφορα ή απαιτούν εξειδικευμένες συνθήκες που δύσκολα αναπαράγονται *in vitro*. Επίσης πολλά βακτηρίδια δεν αναπτύσσονται σε απλά εργαστηριακά μέσα, με αποτέλεσμα να υποεκπροσωπούνται στις αναλύσεις. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι πως η καλλιέργεια είναι χρονοβόρα και ακριβή διαδικασία σε σύγκριση με τις μοριακές μεθόδους. Επίσης σε περιπτώσεις μη αυστηρής εργαστηριακής πρακτικής, υπάρχει κίνδυνος επιμολύνσεων και λανθασμένων αποτελεσμάτων. Η κατανόηση αυτών των περιορισμών είναι σημαντική για την ερμηνεία των δεδομένων και τη συνδυαστική χρήση με μοριακές τεχνικές (**van den Bogert et al., 2014**).

Μετά την καλλιέργεια, η ταυτοποίηση των μικροβίων γίνεται μέσω διαφόρων μεθόδων. Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν: α) Μικροβιολογική ταυτοποίηση με βάση τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, όπως η μορφολογία και η βιοχημική δραστηριότητα, β) Μοριακές τεχνικές, όπως η PCR, η αλληλούχιση DNA και τεχνικές όπως η αλληλούχιση του γονιδίου 16S rRNA, που επιτρέπουν την ακριβή ταξινόμηση των στελεχών, και γ) Ταυτοποίηση με MALDI-TOF MS, η οποία αποτελεί μια ταχεία και αξιόπιστη μέθοδο για την αναγνώριση μικροβίων μέσω του πρωτεϊνικού τους προφίλ. Η συνδυαστική χρήση των μεθόδων αυτών αυξάνει την ακρίβεια και την αξιοπιστία της ταυτοποίησης (**Seng et al., 2009**).

Παρά την ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών, η καλλιέργεια εξακολουθεί να έχει σημαντικό ρόλο, καθώς επιτρέπει την απομόνωση βιώσιμων στελεχών προκειμένου να πραγματοποιηθούν λειτουργικές, δομικές και γονιδιωματικές αναλύσεις. Επίσης, με την καλλιέργεια μπορούν να γίνουν δοκιμές ευαισθησίας σε αντιβιοτικά ή άλλα φάρμακα. Δίνεται η δυνατότητα κατασκευής μελλοντικών προφίλ μικροβίων για την ανάπτυξη προβιοτικών και πρεβιοτικών προϊόντων. Επιτρέπει τη μελέτη διαδραστικών σχέσεων βακτηρίων, όπως η ανταλλαγή γονιδίων και η παραγωγή μεταβολιτών.

Η τεχνολογική εξέλιξη έχει οδηγήσει στη δημιουργία καινοτόμων μεθόδων που συνδυάζουν την καλλιέργεια με μοριακές τεχνικές, όπως για παράδειγμα:

- **Culturomics (Καλλιεργειωματική):** Αποτελεί μια σειρά τεχνικών μέσω των οποίων μπορούν να προσδιοριστούν βακτήρια που μέχρι τώρα θεωρούνταν μη καλλιεργήσιμα.

Φαίνεται να είναι μια ιδανική συμπληρωματική προσέγγιση, καθώς αυξάνει κατά ένα τρίτο το αναγνωρισμένο μικροβιακό σύνολο (**Cani & Knauf, 2016**).

- **Single-cell genomics** η οποία επιτρέπει την ανάλυση μικροβίων που δεν καλλιεργούνται, με την απομόνωση και γενετική ανάλυση μεμονωμένων κυττάρων.
- Ολοκληρωμένες μεθοδολογίες με τον συνδυασμό μικροβιολογικών, μεταβολικών και γονιδιωματικών προσεγγίσεων για πλήρη κατανόηση των λειτουργικών ρόλων των μικροβίων.

Αν και η τεχνολογία έχει προχωρήσει, η καλλιέργεια παραμένει περιορισμένη σε σχέση με την τεράστια ποικιλομορφία των μικροβίων του εντέρου. Η ανάπτυξη εξειδικευμένων μέσων και η κατανόηση των περιβαλλοντικών παραγόντων θα συνεχίσουν να βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα των καλλιεργητικών τεχνικών (**Madigan et al., 2014**).

4.2 Μικροσκοπική ανάλυση

Η μικροσκοπική ανάλυση αποτελεί ένα από τα βασικά εργαλεία για την επιστημονική μελέτη της μικροχλωρίδας, επιτρέποντας την άμεση οπτική αξιολόγηση καθώς και την ταυτοποίηση των μικροοργανισμών. Παρόλο που οι σύγχρονες μοριακές τεχνικές έχουν κυριαρχήσει στην έρευνα, η μικροσκοπική επισκόπηση παραμένει ζωτικής σημασίας τόσο για την αρχική αξιολόγηση όσο και για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν.

Η μικροσκοπική παρατήρηση των μικροβίων ξεκίνησε ήδη από τον 17ο αιώνα από τον Antonie van Leeuwenhoek, ο οποίος ήταν ο πρώτος που περιέγραψε μικροβιακούς οργανισμούς. Από τότε, η μικροσκοπία αποτέλεσε βασικό εργαλείο στη μικροβιολογία. Κατά τον 20ό αιώνα, η ανάπτυξη των φωτεινών μικροσκοπίων και η χρήση χρώσεων έδωσαν ώθηση στην κατανόηση της δομής και της ποικιλομορφίας των μικροβίων. Η εφαρμογή της τεχνικής Gram χρώσης, η χρήση ειδικών τεχνικών χρώσης και η ανάπτυξη ηλεκτρονικών μικροσκοπίων επέτρεψαν την περαιτέρω κατηγοριοποίηση των μικροοργανισμών. Στη δεκαετία του 1990, η εμφάνιση της ανάλυσης μικροβίων αλλά και η εμφάνιση των μοριακών μεθόδων άλλαξε το τοπίο της έρευνας, αλλά η μικροσκοπική ανάλυση παρέμεινε αναπόσπαστο μέρος της διαδικασίας, ειδικά για την άμεση οπτική παρατήρηση της δομής και της κατανομής των μικροβίων στα δείγματα (**Bozzola & Russell, 1992; Reynolds & Rice, 1974**).

Οι τεχνικές μικροσκοπίας που εφαρμόζονται στον προσδιορισμό της εντερικής μικροχλωρίδας περιλαμβάνουν κυρίως :

- **Φωτεινό Μικροσκόπιο (Optical Microscopy)**

Η πιο κλασική και ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική, η οποία επιτρέπει την οπτική παρατήρηση των μικροβίων με τη χρήση διαφανούς φωτισμού και ειδικών χρωστικών. Τα βασικά πλεονεκτήματα είναι η ταχύτητα και η χαμηλό κόστος, ενώ τα μειονεκτήματα περιλαμβάνουν την περιορισμένη ανάλυση και την αδυναμία διαχωρισμού συγκεκριμένων μικροοργανισμών χωρίς χρώση.

- **Φωτοηλεκτρονικό Μικροσκόπιο (Transmission Electron Microscopy - TEM)**

Το TEM επιτρέπει την υψηλή ανάλυση και την παρατήρηση της εσωτερικής δομής των μικροβίων. Χρησιμοποιείται για την εξέταση λεπτομερειών όπως η δομή της κυτταρικής μεμβράνης και οι δομές εντός των μικροβίων. Ωστόσο, η χρήση του είναι περιορισμένη λόγω του κόστους και της πολυπλοκότητας (Amann et al., 1995).

- **Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Σάρωσης (Scanning Electron Microscopy - SEM):** Το SEM δίνει τρισδιάστατες εικόνες υψηλής ανάλυσης της εξωτερικής επιφάνειας των μικροβίων και της συνέχειας των βιοϋμενίων. Αυτό βοηθά στην κατανόηση της δομής και της αλληλεπίδρασης μικροοργανισμών με το περιβάλλον τους (Pawley, 2006).
- **Μικροσκοπία Φθορισμού με Χρωστικές (Fluorescence Microscopy):** Η χρήση ειδικών φθορίζουσων χρωστικών και αντισωμάτων (immunofluorescence) επιτρέπει την ταυτοποίηση συγκεκριμένων μικροβίων ή ομάδων μικροοργανισμών. Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ταυτοποίηση και την ποσοτικοποίηση διαφορετικών μικροβιακών πληθυσμών (López et al., 2003).
- **Μικροσκοπία Confocal:** Η μικροσκοπία confocal επιτρέπει την οπτικοποίηση τρισδιάστατων δομών και τη μελέτη ζωντανών δειγμάτων, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση των μικροβίων με το περιβάλλον τους σε πραγματικό χρόνο (Hobbie et al., 1977; βλ. Εικόνα 9)

Η χρώση των μικροβίων είναι βασική για την οπτική διάκριση και την ταυτοποίηση. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές περιλαμβάνουν : α) Gram χρώση με την οποία διαχωρίζονται τα βακτήρια σε Gram θετικά και αρνητικά, βάσει της δομής της κυτταρικής μεμβράνης, β) DAPI και Hoechst που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση και το στίγμα του DNA, επιτρέποντας την παρατήρηση των πυρήνων και του γενετικού υλικού, γ) Φθορίζοντα αντισώματα τα οποία επιτρέπουν την ταυτοποίηση συγκεκριμένων μικροβιακών ομάδων μέσω

αντιγονικών αντισωμάτων που συνδέονται με φθορίζοντα μόρια, δ) Προκαθορισμένες χρωστικές όπως η acridine orange, που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των βακτηρίων (Amann et al., 1995; Hobbie et al., 1977; López et al., 2003; Reynolds & Rice, 1974).



Εικόνα 9. Ομάδα βακτηρίων όπως *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* ή *σαλμονέλα*. Τρισδιάστατη απεικόνιση σε μπλε φόντο.

Σήμερα οι τεχνικές μικροσκοπίας συχνά συνδυάζονται με μοριακές μεθόδους για μεγαλύτερη ακρίβεια και πληρότητα όπως για παράδειγμα : α) Μικροσκοπία σε συνδυασμό με FISH (Fluorescence In Situ Hybridization): Χρησιμοποιεί ειδικά μονοσωματικά DNA ή RNA για την άμεση ταυτοποίηση συγκεκριμένων μικροβίων στον ιστό, β) Συνδυασμός μικροσκοπίας και μικροβιοματικής ανάλυσης (metagenomics) που επιτρέπει την ταυτοποίηση και την ποσοτικοποίηση μικροβίων μέσω μοριακών τεχνικών, ενώ η μικροσκοπία παρέχει την οπτική επιβεβαίωση, γ) Μικροσκοπία με ψηφιακή επεξεργασία εικόνας για τη βελτίωση της ανάλυσης και την ποσοτικοποίηση των μικροβίων, επιτρέποντας την αυτόματη αναγνώριση και καταμέτρηση (Hobbie et al., 1977; López et al., 2003; Rinke et al., 2013).

Οι μικροσκοπικές μέθοδοι έχουν ευρεία εφαρμογή σε διάφορους τομείς όπως:

- **Βιολογική Καταγραφή και Ταυτοποίηση**

Επιτρέπει την άμεση παρατήρηση και καταγραφή των μικροβίων σε δείγματα από το έντερο, βοηθώντας στην κατανόηση της σύνθεσης και της δομής της μικροχλωρίδας (López et al., 2003).

- **Μελέτη της Δομής και της Συσχέτισης με Υγεία/Νόσο**

Η παρατήρηση της κατανομής και της αλληλεπίδρασης μικροβίων με το τοίχωμα του εντέρου ή άλλα στοιχεία του μικροβιώματος βοηθά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας διαταραχών όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Schellenberger et al., 2014).

- **Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης σε Θεραπείες**

Η μικροσκοπική παρατήρηση χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των αλλαγών στη μικροχλωρίδα μετά από θεραπείες, όπως η χορήγηση προβιοτικών, αντιβιοτικών ή διατροφικών παρεμβάσεων (Nakanishi et al., 2009).

- **Διερεύνηση της Αλληλεπίδρασης Μικροβίων και Κυττάρων**

Επιτρέπει τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης μικροβίων με τα κύτταρα του εντέρου, συμβάλλοντας στην κατανόηση της ανοσολογικής αντίδρασης και της διαμόρφωσης του μικροβιώματος (Nakanishi et al., 2009).

Πέρα από τα πλεονεκτήματα της μεθόδου υπάρχουν και κάποια μειονεκτήματα, όπως α) περιορισμένη ανάλυση σε πολύ μικρά δείγματα, β) είναι εξαρτώμενη από την εμπειρία του χειριστή και η ερμηνεία των εικόνων απαιτεί ειδική εκπαίδευση, γ) υπάρχουν περιορισμοί στην ταυτοποίηση καθώς η διακριτική ικανότητα μπορεί να είναι περιορισμένη χωρίς την χρήση ειδικών χρωστικών ή μονοσωματικών αντισωμάτων, δ) η χρήση ηλεκτρονικών μικροσκοπίων και προηγμένων τεχνικών μπορεί να είναι δαπανηρή και απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και ε) περιορισμοί στην ταυτοποίηση μικροβίων σε πραγματικό χρόνο καθώς η διαδικασία μπορεί να είναι χρονοβόρα και να απαιτεί ειδικό εξοπλισμό.

Οι τεχνολογικές εξελίξεις υπόσχονται την περαιτέρω βελτίωση της μικροσκοπικής ανάλυσης μέσω της εφαρμογής τεχνητής νοημοσύνης (AI) προκειμένου να γίνεται αυτόματη αναγνώριση και ποσοτικοποίηση μικροβίων. Επίσης με τη χρήση πολυφωτονικής μικροσκοπίας για την παρακολούθηση πολλαπλών στοιχείων σε πραγματικό χρόνο. Μέσα από ολοκληρωμένες τεχνικές απεικόνισης και μοριακής ανάλυσης: για μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση της μικροβιακής κοινότητας. Επιπλέον με την ανάλυση σε πραγματικό χρόνο σε ζωντανά δείγματα μέσω της χρήσης μικροσκοπίων υψηλής ταχύτητας και νέων σηματοδοτημένων μορίων (Rinke et al., 2013).

Όπως μπορούμε να συμπεράνουμε, η μικροσκοπική ανάλυση παραμένει ένα ζωτικό εργαλείο στην έρευνα της εντερικής μικροχλωρίδας, παρέχοντας οπτικές και δομικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την κατανόηση της λειτουργίας και της διαταραχής της. Αν και οι σύγχρονες μοριακές τεχνικές έχουν αυξήσει την ακρίβεια και την ευκολία του προσδιορισμού, η μικροσκοπία συνεχίζει να προσφέρει μοναδικές δυνατότητες στην οπτική παρατήρηση και την ταυτοποίηση των μικροβίων.

Η εξέλιξη της τεχνολογίας, η ανάπτυξη νέων χρωστικών, η ενσωμάτωση με προηγμένες μοριακές μεθόδους και η χρήση τεχνητής νοημοσύνης αναμένεται να ενισχύσουν περαιτέρω τη χρησιμότητα της μικροσκοπίας στην κατανόηση της πολύπλοκης αυτής κοινότητας και στη βελτίωση των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

4.3 Αλληλούχηση νέας γενιάς NGS

Μονογονιδιακή ανάλυση (16S rRNA sequencing). Πρόκειται για την πιο διαδεδομένη και οικονομική μέθοδος για την ταυτοποίηση βακτηριακών ειδών, που βασίζεται στην ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδίου 16S ριβοσωμικού RNA. Παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα και την κατανομή των βακτηριακών ομάδων, αλλά περιορίζεται σε επίπεδο είδους ή γένους (Caporaso et al., 2012; Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Προηγμένες τεχνολογίες για την ανάλυση του εντερικού μικροβιόκοσμου και την πρόβλεψη του κινδύνου καρκίνου

Technology [Ref.]	16S Sequencing [18,19]	rRNA of genes	Metagenomics [20,21]	Metatranscriptomics [22]	Metaproteomics [23,24]	Metabolomics [25,26]
Approach	Sequencing of 16S rRNA genes		Whole-genome sequencing	Sequencing of RNA transcripts	Proteomic analysis	Metabolite profiling
Sample Requirements	DNA		High-quality DNA	High-quality RNA	Protein extraction	Stable metabolite extraction
Analysis of Gut Microbiota	Bacterial composition		Microbiota profiling	Microbial functions	Protein expression	Microbiota metabolites
Role in Predicting Cancer	Correlation of bacteria with cancer		Detects genetic elements in cancer	Links microbial gene expression and cancer	Identifies biomarkers for cancer	Analyzes metabolic pathways in cancer
Time to Results	Days to weeks		Weeks	Weeks	Weeks	Days to weeks
Limitations	Limited bacterial identification	to	Expensive; complex data interpretation	RNA degradation requires hard sample handling	Requires specialized equipment; protein complexity	Variability in metabolite concentrations; data interpretation
Sensitivity/Specificity	Moderate high	to	High	High	High	Moderate
Standardization/Reproducibility	High		Variable	Moderate to high	Low to moderate	Variable
Applications	Cancer based microbial profiles	risk on	Gut microbiomes' role in cancer	Microbiota metabolic activity in cancer	Biomarker discovery for cancer detection	Microbial metabolites in cancer prognosis

Ολοκληρωμένη γονιδιωματική αλληλούχηση (Whole Genome Sequencing - WGS) μέσω της οποίας παρέχεται πλήρης γονιδιωματική εικόνα των μικροβίων, επιτρέποντας την ανάλυση λειτουργικών χαρακτηριστικών και την αναγνώριση νέων ή άγνωστων ειδών. Αν και είναι πιο ακριβής, είναι επίσης πιο δαπανηρή και απαιτεί μεγαλύτερους υπολογιστικούς πόρους (Quince et al., 2017).

Μεταγονιδιωματική και μεταγραφομική ανάλυση. Πρόκειται για μεθόδους οι οποίες εστιάζουν στη μελέτη της ενεργότητας των γονιδίων και των μεταβολικών διεργασιών σε πραγματικό χρόνο. Με την μεταγονιδιωματική επιχειρείται απομόνωση και αλληλούχηση του συνόλου του DNA από δείγματα κοπράνων. Με την ανάλυση αυτή, καθορίζεται ποιοι μικροοργανισμοί βρίσκονται στο έντερο καθώς και το γενετικό δυναμικό τους. Ενώ με την μεταγραφομική ανάλυση απομονώνεται όλο το RNA του δείγματος προκειμένου να δούμε ποια είναι τα γονίδια τα οποία εκφράζονται ενεργά στο έντερο, τη δεδομένη στιγμή. .

Η αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) έχει φέρει επανάσταση στη βιολογία και την ιατρική, επιτρέποντας την ταυτόχρονη ανάλυση εκατομμυρίων DNA μόρια με ταχύτητα, ακρίβεια και

χαμηλό κόστος. Στην περίπτωση της μικροχλωρίδας του εντέρου, η NGS επιτρέπει την λεπτομερή απεικόνιση της σύνθεσης και της λειτουργίας της κοινότητας μικροοργανισμών.

Τα πλεονεκτήματα της NGS είναι ο υψηλός όγκος δεδομένων και συγκεκριμένα η δυνατότητα ανάλυσης εκατομμυρίων αλληλουχιών σε μία μόνο έρευνα. Επίσης επιτρέπει την ανάλυση τόσο της σύνθεσης όσο και της λειτουργίας της μικροβιακής κοινότητας. Επιπλέον υπάρχει η δυνατότητα αναγνώρισης νέων ή άγνωστων ειδών που δεν μπορούν να καλλιεργηθούν εργαστηριακά. Βασικό επίσης πλεονέκτημα είναι το χαμηλό κόστος και η ταχύτητα, σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους.

Η διαδικασία NGS για τη μελέτη της μικροχλωρίδας περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- Συλλογή δείγματος (π.χ., κοπράνων) και απομόνωση μικροβιακού DNA.
- Αντιγραφή και επεξεργασία DNA για να δημιουργηθούν βιβλιοθήκες αλληλουχιών.
- Χρήση συστημάτων NGS, όπως Illumina, Ion Torrent, ή Oxford Nanopore.
- Χρήση βιοπληροφορικών εργαλείων για την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των αλληλουχιών.
- Βιοπληροφορική ανάλυση
- Φιλτράρισμα, απομάκρυνση σφαλμάτων, και ποιότητα ελέγχου.
- Χρήση βάσεων δεδομένων και εργαλείων όπως το QIIME, Mothur, και Kraken.
- Εκτίμηση της αφθονίας και της ποικιλομορφίας, καθώς και η συσχέτισή τους με κλινικά δεδομένα.

Η NGS επιτρέπει την λεπτομερή χαρτογράφηση των μικροβίων, αποκαλύπτοντας την ποικιλομορφία και την κατανομή των ειδών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου διαφέρει μεταξύ ατόμων, αλλά παρουσιάζει επίσης κοινά σημεία που σχετίζονται με την ηλικία, το φύλο, τη διατροφή και την κατάσταση υγείας (**Pascal et al., 2017**).

Χρησιμοποιώντας ολοκληρωμένες αναλύσεις γονιδιωματικής και μεταγονιδιωματικής, οι ερευνητές μπορούν να κατανοήσουν πώς τα μικρόβια επηρεάζουν τον μεταβολισμό, την ανοσοαπόκριση και την εντερική λειτουργία. Η NGS επιτρέπει την ανίχνευση μικροβιακών αλλαγών που σχετίζονται με παθήσεις, βοηθώντας στην ανάπτυξη βιοδεικτών και στην εξατομικευμένη ιατρική. Για παράδειγμα, η δυσβίωση σε ασθενείς με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα έχει μελετηθεί με NGS, αποκαλύπτοντας συγκεκριμένα μικροβιακά μοτίβα (**Ullah et al., 2025**).

Οι τεχνολογίες NGS συνεχίζουν να εξελίσσονται, με την εμφάνιση φορητών συστημάτων, όπως το Oxford Nanopore MinION, που επιτρέπουν την πραγματική ώρα ανάλυση στο πεδίο. Επιπλέον, η ολοκλήρωση δεδομένων από γονιδιωματικές, μεταγραφικές και μεταγονιδιωματικές μεθόδους θα δώσει μια ολοκληρωμένη εικόνα της μικροβιακής κοινότητας και της λειτουργίας της. **(βλ. Εικόνα 10)**

Παρά τα πλεονεκτήματα, η χρήση NGS στη μελέτη της μικροχλωρίδας έχει και ορισμένους περιορισμούς που αφορούν το κόστος και την υπολογιστική, επίσης απαιτούνται εξειδικευμένα βιοπληροφορικά εργαλεία και γνώσεις και επιπλέον η 16S αλληλούχηση περιορίζεται σε επίπεδο είδους ή γένους, ενώ η WGS επιτρέπει την ανάλυση λειτουργικών χαρακτηριστικών.



Εικόνα 10. MiniON portable Nanopore sequencing device

Εν κατακλείδι, η αλληλούχηση νέας γενιάς αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία στην κατανόηση της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου. Μέσω αυτής της τεχνολογίας, οι ερευνητές μπορούν να αποκαλύψουν τη σύνθεση, τη λειτουργία και τις μεταβολικές ιδιότητες των μικροβίων σε επίπεδα που ήταν αδύνατα με τις παραδοσιακές μεθόδους : **(Zhang, 2022).**

5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Οι εφαρμογές της μικροχλωρίδας του εντέρου αποτελούν πλέον κλινικά εργαλεία όπως αυτό αποτυπώνεται σε όλο και περισσότερες μελέτες. Οι κυριότερες από αυτές τις εφαρμογές μπορεί να είναι α) θεραπευτικές, όπως η μεταμόσχευση κοπράνων με εξαιρετικά υψηλά ποσοστά επιτυχίας σε σοβαρές λοιμώξεις, β) χρησιμοποίηση προβιοτικών και πρεβιοτικών στην αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας για την διαχείριση ασθενειών όπως αυτή τη διαβήτη, των αλλεργιών και της παχυσαρκίας, γ) η χρήση μεταβιοτικών, δ) εφαρμογές ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες, ε) εφαρμογή στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε θεραπείες με ανάλυση του μικροβιώματος, ε) εφαρμογή στον σχεδιασμό εξατομικευμένων διαιτών για τη διαχείριση του βάρους αλλά και τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης, στ) εφαρμογές του μικροβιώματος στον μεταβολισμό των φαρμάκων, ζ) εφαρμογές στην ψυχική υγεία μέσω του άξονα εντέρου – εγκεφάλου, η) προστασία και ανάπτυξη του ανοσοποιητικού, όπου τα προστατευτικά εντερικά βακτήρια μπορούν να εμποδίσουν τον αποικισμό ανθεκτικών παθογόνων στα αντιβιοτικά.

5.1. Θεραπεία και πρόληψη νοσημάτων του εντέρου

Το εντερικό μικροβίωμα (GM) είναι στενά συνδεδεμένο με την ανθρώπινη υγεία και τις ασθένειες, προσφέροντας σημαντικές ευκαιρίες για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη διαφόρων παθήσεων. Όπως αποδεικνύεται, το εντερικό μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο καθώς επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη συνολική φυσιολογία και παθοφυσιολογία, καθώς αυτό αλληλεπιδρά με σχεδόν όλα τα όργανα του σώματος. Τα προβιοτικά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία γαστρεντερικών διαταραχών και ενώ μπορεί επίσης να βοηθήσουν και στη γενικότερη υγεία όπως στον έλεγχο της παχυσαρκίας και του διαβήτη, στη θεραπεία λοιμώξεων καθώς και στη θεραπεία διαφόρων φλεγμονωδών ασθενειών. Η μεταμόσχευση κοπράνων (FMT) αποτελεί την πιο καθιερωμένη εφαρμογή, με εξαιρετικά υψηλά ποσοστά επιτυχίας στη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων όπως για παράδειγμα της υποτροπιάζουσας λοίμωξης από *Clostridioides difficile*. Ερευνάται επίσης και για τη θεραπεία των Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (IBD) και του μεταβολικού συνδρόμου Παρακάτω

αναφέρονται κάποια παραδείγματα συμβολής του εντερικού μικροβιώματος στη θεραπεία εντερικών νοσημάτων (Gogokhia et al., 2019).

5.1.1. Κολίτιδα και λοιμώξεις από *Clostridioides difficile*

Η κολίτιδα που οφείλεται σε υπερβολική ανάπτυξη του *Clostridioides difficile* αποτελεί μία από τις πιο συχνές και επικίνδυνες νοσηλείες σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Η μεταμόσχευση εντερικού μικροβιώματος (FMT) έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων από *C. difficile*, με ποσοστά επιτυχίας που φτάνουν το 85-90%. Η διαδικασία περιλαμβάνει την εισαγωγή μικροβιακού συμπληρώματος από υγιή δότη στον ασθενή, επαναφέροντας έτσι την ισορροπία του μικροβιώματος και καταστέλλοντας το παθογόνο (van Nood et al., 2013).

5.1.2. Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD)

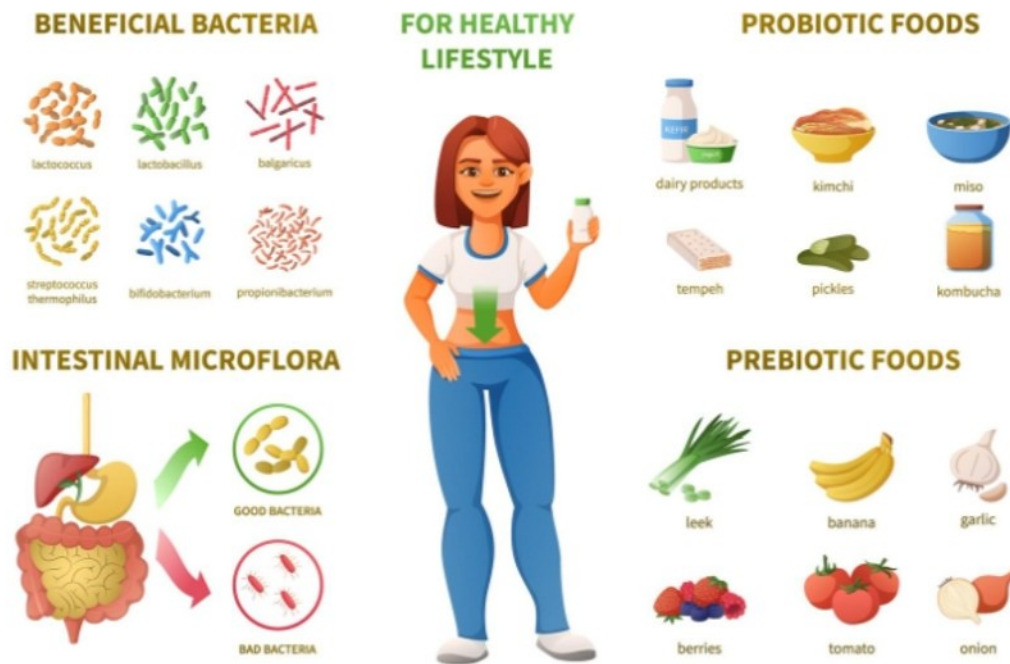
Περιλαμβάνει την αυτοάνοση νόσο Chrohn και το αυτοάνοσο νόσημα της ελκώδους κολίτιδας. Ο ρόλος του μικροβιώματος στην παθογένεση αυτών των δυο νόσων έχει ερευνηθεί εκτενώς. Θεραπείες που στοχεύουν στη διαμόρφωση του μικροβιώματος, όπως η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και μεταμοσχεύσεων μικροβίων, έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Gogokhia et al., 2019).

Οι εξελίξεις στη μοντελοποίηση και ανάλυση του εντερικού μικροβιόκοσμου θα συνεχίσουν να βελτιώνουν την κατανόησή μας σχετικά με τις επιπτώσεις του στην υγεία και τις ασθένειες, διευκολύνοντας τη βελτίωση των υφιστάμενων και νέων στρατηγικών για τη θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών που σχετίζονται με ανισορροπίες του εντερικού μικροβιόκοσμου.

5.2. Ρόλος στη διατροφική υγεία και διατροφή

Το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί τον κρίσιμο συνδετικό κρίκο μεταξύ διατροφής και υγείας. Λειτουργεί ως μεταβολικό εργοστάσιο, διασπώντας τις μη πεπτόμενες φυτικές ίνες σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs), τα οποία ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και το αίσθημα κορεσμού. Επιπλέον, συνθέτει απαραίτητες βιταμίνες (όπως K και σύμπλεγμα B) και διευκολύνει την απορρόφηση ιχνοστοιχείων. Η ποιότητα της διατροφής διαμορφώνει άμεσα το μικροβίωμα: τροφές πλούσιες σε πρεβιοτικά προάγουν την ευβίωση, ενώ η δυτικού τύπου διατροφή προκαλεί δυσβίωση) Αυτή η αμφίδρομη

σχέση καθορίζει την ενεργειακή ισορροπία, προστατεύοντας τον οργανισμό από μεταβολικά νοσήματα και παχυσαρκία (βλ. Εικόνα 11)



Εικόνα 11. Ζωντανοί μικροοργανισμοί που προσφέρουν οφέλη για την υγεία όταν καταναλώνονται γενικά βελτιώνοντας ή αποκαθιστώντας την εντερική χλωρίδα

5.2.1. Προβιοτικά και πρεβιοτικά

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν καταναλώνονται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν οφέλη στην υγεία. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στελέχη είναι τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Τα πρεβιοτικά (η τροφή των «καλών» βακτηρίων) είναι θρεπτικά συστατικά που προάγουν την ανάπτυξη και ενεργοποίηση των ευεργετικών μικροβίων, όπως η ινουλίνη και οι φρουκτοολιγосακχαρίτες (McFarland et al., 2018).

Τα προβιοτικά, τα οποία αποτελούνται από ζωντανούς μικροοργανισμούς όπως στελέχη των γενών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, δρουν αρχικά μέσω του ανταγωνιστικού αποκλεισμού των παθογόνων καθώς προσδένονται στους υποδοχείς του εντερικού επιθηλίου και τους στερούν τον απαραίτητο ζωτικό χώρο και τα θρεπτικά συστατικά. Παράλληλα, συνθέτουν οργανικά οξέα όπως το γαλακτικό οξύ που μειώνουν το pH του αυλού καθιστώντας το περιβάλλον αφιλόξενο για τους εχθρικούς μικροοργανισμούς, ενώ εκκρίνουν και βακτηριοκίνες που καταστρέφουν άμεσα τις κυτταρικές μεμβράνες των παθογόνων. Ένας

εξίσου σημαντικός μηχανισμός των προβιοτικών είναι η ενίσχυση του εντερικού φραγμού μέσω της διέγερσης της έκφρασης των πρωτεϊνών των στενών συνδέσμων, όπως η ζονουλίνη και η οκλουδίνη, γεγονός που μειώνει την εντερική διαπερατότητα και εμποδίζει τη διαρροή τοξινών στην κυκλοφορία του αίματος, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η παραγωγή προστατευτικής βλεννίνης. Σε ανοσολογικό επίπεδο, τα προβιοτικά αλληλεπιδρούν με τα ανοσοκύτταρα του εντέρου μέσω ειδικών υποδοχέων προάγοντας τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων, αυξάνοντας την έκκριση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 και ενισχύοντας την παραγωγή της εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης Α. Από την άλλη πλευρά, τα πρεβιοτικά, όπως η ινουλίνη και οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες, είναι μη πεπτόμενοι υδατάνθρακες που επηρεάζουν την υγεία κυρίως μέσω του μεταβολισμού τους από την υφιστάμενη χλωρίδα, λειτουργώντας ως αποκλειστική πηγή ενέργειας για τα ωφέλιμα βακτήρια και προκαλώντας τη γεωμετρική αύξηση των πληθυσμών τους. Η μικροβιακή ζύμωση των πρεβιοτικών οδηγεί στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού, όπου το βουτυρικό οξύ αποτελεί το κύριο καύσιμο των κυττάρων του παχέος εντέρου προστατεύοντας από την ογκογένεση, το προπιονικό οξύ ταξιδεύει στο ήπαρ αναστέλλοντας τη de novo σύνθεση της χοληστερόλης και το οξικό οξύ ρυθμίζει περιφερικά τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Επιπλέον, αυτά τα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν ειδικούς υποδοχείς στο έντερο διεγείροντας την έκκριση των ορμονών κορεσμού GLP-1 και PYY, γεγονός που βοηθά στη διαχείριση της παχυσαρκίας και στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, ενώ η ταυτόχρονη μείωση του pH του αυλού αυξάνει τη διαλυτότητα και την παθητική απορρόφηση βασικών μετάλλων, όπως το ασβέστιο και το μαγνήσιο, ενισχύοντας την οστική υγεία (Al-Fakhrany & Elekhawy, 2024; Komatsu et al., 2021; Talukdar et al., 2024).

Η χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών έχει εφαρμογές στη βελτίωση της πεπτικής λειτουργίας, στην αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας, στην αποκατάσταση της μικροβικής ισορροπίας μετά από αντιβιοτική θεραπεία και στη μείωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Έχει προηγηθεί και εκτενέστερη αναφορά στη συμβολή των προβιοτικών αλλά και των πρεβιοτικών νωρίτερα, σε προηγούμενα κεφάλαια αυτής της συγγραφής.

5.2.2. Μείωση του σωματικού βάρους και μεταβολικές διαταραχές

Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι το μικροβίωμα επηρεάζει το μεταβολισμό και μπορεί να συμβάλλει στην παχυσαρκία και στις μεταβολικές διαταραχές. Η τροποποίηση του μικροβιώματος μέσω διατροφής, προβιοτικών και μεταμοσχεύσεων μικροβίων έχει εξεταστεί ως μέθοδος για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2 (Zhang et al., 2020).

5.3. Ανάπτυξη φαρμάκων και βιοτεχνολογικών προϊόντων

Η κατανόηση του εντερικού μικροβιώματος αλλάζει τη σύγχρονη φαρμακευτική, οδηγώντας στην ανάπτυξη ζωντανών βιοθεραπευτικών προϊόντων και στοχευμένων φαρμάκων. Οι επιστήμονες απομονώνουν συγκεκριμένα βακτηριακά στελέχη επόμενης γενιάς, όπως το *akkermansia muciniphila*, για τη θεραπεία μεταβολικών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Παράλληλα, η βιοτεχνολογία αξιοποιεί τους μικροβιακούς μεταβολίτες (μεταβιοτικά) για τη δημιουργία νέων αντιφλεγμονωδών και νευροπροστατευτικών σκευασμάτων, παρακάμπτοντας την ανάγκη εισαγωγής ζωντανών μικροβίων. Επιπλέον, μέσω της γενετικής μηχανικής, αναπτύσσονται «έξυπνα» τροποποιημένα βακτήρια που λειτουργούν ως ζωντανοί φορείς, μεταφέροντας φάρμακα απευθείας στις πάσχουσες περιοχές του εντέρου, εγκαινιάζοντας την εποχή της προσωποποιημένης ιατρικής.

5.3.1. Προσδιορισμός νέων φαρμάκων

Η κατανόηση των μικροβιακών μεταβολικών μονοπατιών και της επικοινωνίας μικροβίων-οργανισμού έχει ανοίξει νέες προοπτικές για την ανάπτυξη φαρμάκων που στοχεύουν στο μικροβίωμα. Για παράδειγμα, η χρήση μικροβιακών παραγόντων ή μεταβολιτών τους για τη ρύθμιση φλεγμονωδών και αυτοάνοσων νοσημάτων (Zhang et al., 2020)

Τα βακτήρια του εντέρου εκτελούν εξειδικευμένες βιοχημικές αντιδράσεις που το ανθρώπινο σώμα δεν μπορεί να πραγματοποιήσει αυτόνομα. Για παράδειγμα, συγκεκριμένα βακτηριακά ένζυμα, όπως οι β-γλυκουρονιδάσες, αποδείχθηκε ότι επανενεργοποιούν στον αυλό του εντέρου φαρμακευτικές ουσίες (π.χ. το χημειοθεραπευτικό *irinotecan*), προκαλώντας σοβαρή τοξικότητα. Ο προσδιορισμός και η επιλεκτική αναστολή αυτών των μικροβιακών ενζύμων αποτελεί έναν εντελώς νέο τύπο στοχευμένης φαρμακοθεραπείας που προστατεύει τον ασθενή χωρίς να επηρεάζει τα ανθρώπινα κύτταρα.

Αποτελεί ριζοσπαστική εξέλιξη για τον προσδιορισμό φαρμάκων η χρήση των ίδιων των ζωντανών βακτηρίων ως φαρμακευτικά σκευάσματα. Τα Ζωντανά Βιοθεραπευτικά Προϊόντα δεν είναι απλά προβιοτικά, αλλά αυστηρά ελεγχόμενα, γενετικά τροποποιημένα ή μη, βακτηριακά στελέχη που έχουν σχεδιαστεί για τη θεραπεία συγκεκριμένων νόσων.

5.3.2. Προϊόντα βασισμένα στο μικροβίωμα

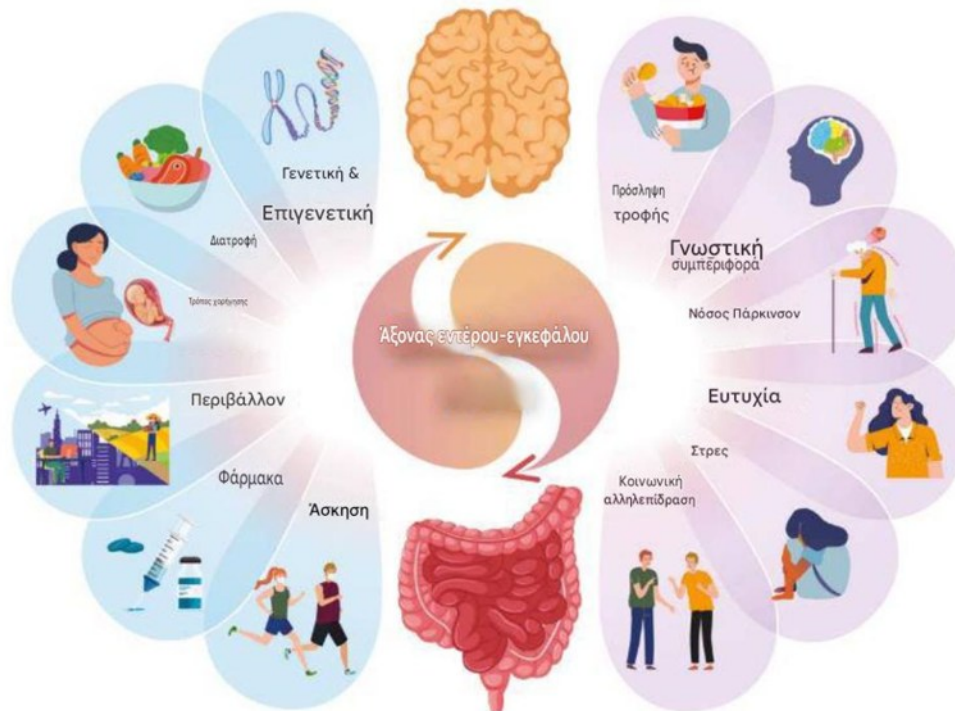
Ενας από τους πιο ραγδαία αναπτυσσόμενους κλάδους της βιοτεχνολογίας και της φαρμακευτικής είναι τα προϊόντα που βασίζονται στο μικροβίωμα του εντέρου. Η απόκτηση της γνώσης ότι η κοινότητα των τρισεκατομμυρίων μικροοργανισμών στο πεπτικό μας σύστημα ρυθμίζει το ανοσοποιητικό, τον μεταβολισμό και τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου, οδήγησε στη δημιουργία μιας νέας γενιάς θεραπευτικών και καταναλωτικών προϊόντων. Τα προϊόντα αυτά δεν στοχεύουν απλώς στη γενική «ενίσχυση της πέψης», αλλά στην αποκατάσταση συγκεκριμένων μεταβολικών μονοπατιών και τη θεραπεία χρόνιων ασθενειών. Εταιρείες αναπτύσσουν προϊόντα βασισμένα σε ζωντανούς μικροοργανισμούς, όπως προβιοτικά συμπληρώματα, βιοτεχνολογικά προϊόντα και μονοπάτια μεταβολισμού μικροβίων για θεραπευτικές και προληπτικές εφαρμογές (Salminen et al., 2021).

Παρουσιάζονται όμως και σοβαρά βιοτεχνολογικά εμπόδια κατά την ανάπτυξη προϊόντων μικροβιώματος. Τα ζωντανά βακτήρια πρέπει να επιβιώσουν από το εξαιρετικά όξινο περιβάλλον του στομάχου και τα χολικά άλατα του δωδεκαδακτύλου για να φτάσουν ανέπαφα στο παχύ έντερο. Για τον λόγο αυτό, επιστρατεύονται τεχνολογίες μικροεγκλεισμού (microencapsulation) με χρήση ειδικών πολυμερών. Επίσης σε ότι αφορά τις αναερόβιες συνθήκες, τα περισσότερα NGPs πεθαίνουν αμέσως μόλις έρθουν σε επαφή με το οξυγόνο. Η παραγωγή, η συσκευασία και η αποθήκευσή τους σε βιομηχανική κλίμακα απαιτούν εξειδικευμένες, απόλυτα αναερόβιες εγκαταστάσεις.

5.4. Ρόλος στη νευροενδοκρινική διαβίωση και ψυχική υγεία

Το εντερικό μικροβίωμα ρυθμίζει τη νευροενδοκρινική λειτουργία και την ψυχική υγεία μέσω του αμφίδρομου άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Τα μικρόβια του εντέρου παράγουν ή ελέγχουν τη σύνθεση βασικών νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), επηρεάζοντας άμεσα τη διάθεση και το συναίσθημα. Παράλληλα, οι μικροβιακοί μεταβολίτες ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων

(HPA), ο οποίος ελέγχει την απόκριση του οργανισμού στο στρες και την έκκριση κορτιζόλης. Η εντερική δυσβίωση απορρυθμίζει αυτά τα ενδοκρινικά μονοπάτια και πυροδοτεί νευροφλεγμονή, μια διαδικασία που συνδέεται στενά με την εμφάνιση άγχους, κατάθλιψης και χρόνιων ψυχικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή. (βλ. Εικόνα 12)

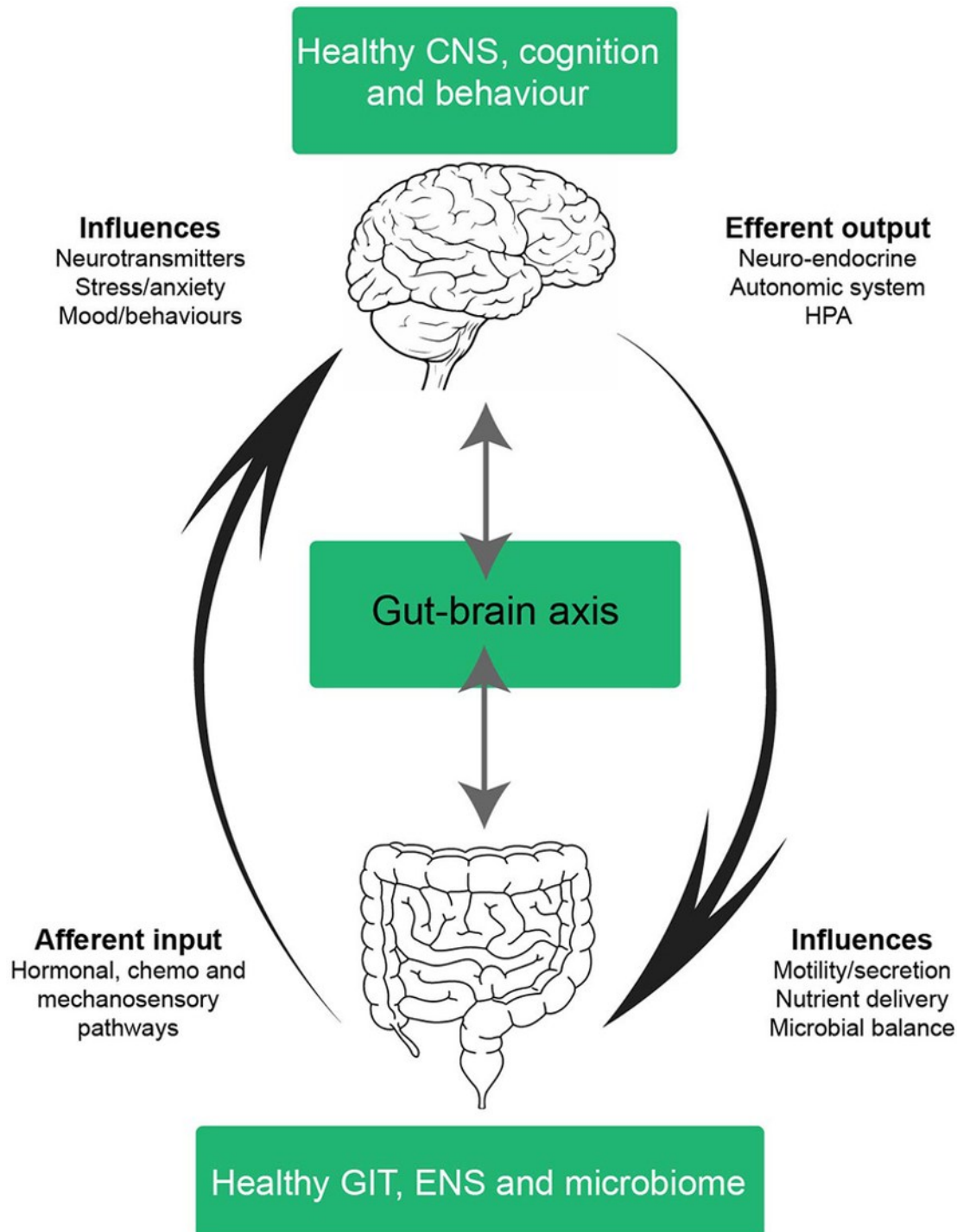


Εικόνα 12. Οι αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις του άξονα εντέρου-εγκεφάλου και οι κοινοί παράγοντες που συμβάλλουν στη δραστηριότητα εντέρου-εγκεφάλου

5.4.1. Άξονας εντέρου-εγκεφάλου

Η επικοινωνία μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου, γνωστή ως άξονας εντέρου-εγκεφάλου, έχει ερευνηθεί ως παράγοντας στην ψυχική υγεία και στη διαχείριση διαταραχών όπως το άγχος, η κατάθλιψη και το αυτιστικό φάσμα διαταραχών. Προβιοτικά και μεταβολίτες μικροβίων έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου και τη συμπεριφορά (Dinan & Cryan, 2017).

Η αμφίδρομη επικοινωνία ανάμεσα στο έντερο και τον εγκέφαλο βασίζεται σε τρία κύρια, αλληλεξαρτώμενα συστήματα και συγκεκριμένα το νευρικό μονοπάτι (πνευμονογαστρικό νεύρο), το ενδοκρινικό μονοπάτι (νευροδιαβιβαστές και ορμόνες), ανοσοποιητικό μονοπάτι και νευροφλεγμονή. (β.ε Εικόνα 13)



Εικόνα 13 Σχηματική απεικόνιση ενός υγιούς άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Τα βέλη υπογραμμίζουν τον αμφίδρομο χαρακτήρα του άξονα εντέρου-εγκεφάλου· σε ένα ισορροπημένο σύστημα, οι μηχανισμοί από κάτω προς τα πάνω (και αντίστροφα) λειτουργούν αρμονικά. Σε ένα υγιές σύστημα, ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου ενσωματώνει πληροφορίες από πολλά συστήματα: το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ), το εντερικό νευρικό σύστημα (ΕΝΣ), το νευροενδοκρινικό, το εντεροενδοκρινικό, το νευροανοσοποιητικό και τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (HPA). Οι πολύπλοκες αμφίδρομες οδοί επικοινωνίας και τα συστήματα που μοιράζονται το έντερο και ο εγκέφαλος διατηρούν την υγεία και την ομοιόσταση στο ΚΝΣ, στο γαστρεντερικό σωλήνα (GIT) και στο μικροβίωμα. Τα

εφεδρικά σήματα από τον εγκέφαλο, τα οποία περιλαμβάνουν νευροενδοκρινικές, αυτόνομες και HPA εκροές, επηρεάζουν την κινητικότητα, την έκκριση, τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών και τη μικροβιακή ισορροπία στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αντίθετα, οι εισερχόμενες εισροές από το γαστρεντερικό σωλήνα, όπως οι εντερικές ορμόνες, οι κυτοκίνες και οι αισθητηριακές αντιλήψεις, επηρεάζουν την έκφραση των νευροδιαβιβαστών, το άγχος, την ανησυχία, τη διάθεση και τη συμπεριφορά. ΚΝΣ, κεντρικό νευρικό σύστημα· ΑΝΣ, αυτόνομο νευρικό σύστημα· ENS, εντερικό νευρικό σύστημα· HPA, άξονας υποθαλάμου- υπόφυσης· GIT, γαστρεντερικός σωλήνας

Το πνευμονογαστρικό νεύρο (vagus nerve) αποτελεί την κύρια οδό φυσικής σύνδεσης. Τα εντερικά βακτήρια παράγουν χημικά σήματα που διεγείρουν τις προσαγωγές ίνες του νεύρου, στέλνοντας άμεσα μηνύματα σε εγκεφαλικές δομές όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή, οι οποίες ελέγχουν το συναίσθημα, το στρες και τη μνήμη (Mayer et al., 2015)

Μέσω της ζύμωσης των ινών, τα μικρόβια παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs). Αυτά περνούν στην κυκλοφορία του αίματος, ενισχύουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ρυθμίζουν τη νευρογένεση. Παράλληλα, τα βακτήρια συνθέτουν νευροδιαβιβαστές (σεροτονίνη, GABA), επηρεάζοντας έτσι με άμεσο τρόπο τη χημεία του εγκεφάλου (Abdel-Sater & Hassan, 2025).

Από την άλλη πλευρά ο εγκέφαλος, μέσω του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος, ελέγχει την ταχύτητα της πέψης (κινητικότητα), τις γαστρικές εκκρίσεις και την παραγωγή βλέννας. Όταν αλλάζουν αυτές οι συνθήκες, αλλάζει και το φυσικό περιβάλλον διαβίωσης των βακτηρίων, ευνοώντας ή αποδυναμώνοντας συγκεκριμένα είδη (Madison & Kiecolt-Glaser, 2020).

5.4.2. Θεραπεία ψυχικών διαταραχών

Πειράματα έχουν δείξει ότι η τροποποίηση του μικροβιώματος μπορεί να βελτιώσει την ψυχική υγεία, ανοίγοντας το δρόμο για νέες θεραπείες σε ψυχιατρικές διαταραχές μέσω της διαχείρισης του εντερικού μικροβιώματος (Dinan & Cryan, 2017).

Τα βακτήρια του εντέρου είναι ενεργά βιοχημικά εργοστάσια. Στελέχη των γενών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* συμμετέχουν στη μεταβολική οδό της τρυπτοφάνης, ρυθμίζοντας τη σύνθεση της σεροτονίνης (το 90% της οποίας παράγεται στο έντερο). Άλλα βακτήρια συνθέτουν τον γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), τον κύριο κατασταλτικό νευροδιαβιβαστή του εγκεφάλου, ο οποίος μειώνει τη νευρωνική υπερδιέγερση και το άγχος. Ένα υγιές μικροβίωμα διατηρεί την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού. Σε κατάσταση δυσβίωσης, η αυξημένη εντερική διαπερατότητα (leaky gut) επιτρέπει τη διαφυγή

λιποπολυσακχαριτών (LPS) στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό πυροδοτεί μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση με την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1β, IL-6, TNF-α), οι οποίες διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προκαλούν νευροφλεγμονή, έναν βασικό βιολογικό μηχανισμό που υποκρύπτει τη μείζονα κατάθλιψη.

Κλινικές μελέτες έχουν χαρτογραφήσει συγκεκριμένα μικροβιακά προφίλ με τη χρήση αλληλούχησης επόμενης γενιάς (Next-Generation Sequencing) τα οποία συνδέονται με ψυχικές νόσους όπως την μείζονα κατάθλιψη (MDD, τις αγχώδεις διαταραχές καθώς και τη σχιζοφρένεια. Στην μείζονα κατάθλιψη παρατηρείται σταθερά σημαντική μείωση της ποικιλίας βακτηριακών ειδών όπου και καταγράφεται έντονη μείωση των βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), όπως το *Faecalibacterium prausnitzii* και είδη του γένους *Coprococcus*, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Παράλληλα, αυξάνονται τα προφλεγμονώδη taxa. Στις αγχώδεις διαταραχές εμφανίζεται συσχέτιση με μειωμένη παρουσία των οικογενειών *Lactobacillaceae* και *Bifidobacteriaceae*. Η απώλεια αυτών των στελεχών οδηγεί σε απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA axis), προκαλώντας υπερέκκριση κορτιζόλης. Τέλος, σχετικά με τη σχιζοφρένεια υπάρχουν μελέτες που δείχνουν μια ξεκάθαρη διαταραχή στη μικροβιακή σύνθεση, με χαρακτηριστική αύξηση των *Fusobacteria* και μεταβολές που επηρεάζουν τα μονοπάτια του γλουταμινικού οξέος, επηρεάζοντας τη νευροδιαβίβαση.

Σε κλινικές δοκιμές έχουν απομονωθεί συγκεκριμένα στελέχη με στοχευμένη ψυχιατρική δράση. Για παράδειγμα ο συνδυασμός *Lactobacillus helveticus* R0052 & *Bifidobacterium longum* R0175 έχει δείξει σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) ότι μειώνει σημαντικά το ψυχολογικό στρες και τα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων. Το στέλεχος *Lactiplantibacillus plantarum* PS128 εμφανίζει θετικά αποτελέσματα στη ρύθμιση των επιπέδων ντοπαμίνης και σεροτονίνης, βοηθώντας στη διαχείριση των συμπτωμάτων του άγχους και νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Το στέλεχος *Bifidobacterium infantis* αποδεικνύεται ότι ρυθμίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις, μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και εξομαλύνοντας τη συμπεριφορά που προσομοιάζει με κατάθλιψη (Del Toro-Barbosa et al., 2020).

5.5. Εφαρμογές στην ακμή και δερματοπάθειες

Έρευνες έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει και το δέρμα μέσω του άξονα εντέρου-δέρματος. Η χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών έχει προταθεί ως συμπληρωματική θεραπεία για δερματοπάθειες όπως η ακμή και η ψωρίαση (**Kober & Bowe, 2015**).

Η τεχνολογία της μεταγραφωμικής, του γονιδιώματος και της μεταβολωμικής ανάλυσης επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας του μικροβιώματος και την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών. Η εφαρμογή της μικροβιολογίας στην κλινική πρακτική, μέσω της διαγνωστικής ανάλυσης μικροβιώματος, ανοίγει το δρόμο για την προσωπο-ποιημένη ιατρική.

Ένα αυξανόμενο πεδίο είναι η ανάπτυξη «μικροβιακών διαμεσολαβητών» και η χρήση γενετικά τροποποιημένων μικροβίων για την επίτευξη συγκεκριμένων θεραπευτικών στόχων (**Vijay et al., 2022**).

Είναι σημαντικό να ανφερθεί πως το μικροβίωμα κάθε ανθρώπου είναι μοναδικό, κάτι σαν αποτύπωμα. Μια ψυχοβιοτική θεραπεία που λειτουργεί σε έναν ασθενή μπορεί να μην έχει καμία επίδραση σε έναν άλλον.

6. ΒΛΑΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

6.1. Διατροφικοί Παράγοντες

Η διατροφή αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα. Υψηλή πρόσληψη λιπαρών, ζάχαρης και επεξεργασμένων τροφίμων έχει συσχετιστεί με δυσμενείς αλλαγές στη σύνθεση των μικροοργανισμών, όπως μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων. Αντίθετα, η διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες και προβιοτικά, πρεβιοτικά προάγει την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων, όπως τα *Bifidobacteria* και τα *Lactobacillus*. Η έλλειψη ποικιλομορφίας στη διατροφή, ιδιαίτερα η μείωση της ποικιλομορφίας των φυτικών ινών, έχει συνδεθεί με φλεγμονώδεις καταστάσεις και αυξημένο κίνδυνο εντερικών παθήσεων (Makki et al., 2018; Sonnenburg & Sonnenburg, 2014; Valdes et al., 2018; Zhang, 2022).

Η ελλιπής κατανάλωση φυτικών ινών στερεί από τα ωφέλιμα βακτήρια (όπως τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*) την απαραίτητη τροφή τους με αποτέλεσμα να μειώνεται η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs), τα οποία είναι κρίσιμα για την ενέργεια των κυττάρων του εντέρου και την καταστολή της φλεγμονής.

Η υψηλή κατανάλωση ζάχαρης τρέφει τα «κακά» βακτήρια και τους μύκητες. Συγκεκριμένα, η λευκή ζάχαρη (σακχαρόζη) και τα μονοσακχαρίδια (γλυκόζη, φρουκτόζη) απορροφώνται συνήθως στο ανώτερο πεπτικό σύστημα. Όταν όμως η κατανάλωση είναι υπερβολική, η ποσότητα αυτή ξεπερνά την ικανότητα απορρόφησης του οργανισμού με αποτέλεσμα να φτάνει άπεπτη ποσότητα στο παχύ έντερο. Εκεί, η περίσσεια απλών σακχάρων λειτουργεί ως εύκολη πηγή ενέργειας. Ταχέως αναπτυσσόμενα είδη βακτηρίων, όπως τα *Proteobacteria* (συμπεριλαμβανομένων των *Enterobacteriaceae*), πολλαπλασιάζονται επιθετικά σε βάρος των πιο αργά αναπτυσσόμενων βακτηρίων που εξειδικεύονται στην πέψη σύνθετων υδατανθράκων και φυτικών ινών, όπως τα *Bacteroidetes*. Τα κορεσμένα λιπαρά αυξάνουν την έκκριση χολικών οξέων που μπορούν να μετατραπούν σε δευτερογενή χολικά οξέα με τοξική δράση για το εντερικό τοίχωμα.

Τα επεξεργασμένα τρόφιμα και ιδιαίτερα τα υπέρ επεξεργασμένα τρόφιμα περιέχουν γαλακτωματοποιητές και τεχνητά γλυκαντικά που μπορούν να διαβρώσουν τη βλεννογόνο στοιβάδα του εντέρου με αποτέλεσμα να αυξάνεται η εντερική διαπερατότητα ("διαρρέον έντερο"), επιτρέποντας σε τοξίνες και βακτήρια να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος, προκαλώντας χρόνια φλεγμονή.

Η υπερβολική κατανάλωση πρωτεΐνης του κόκκινου κρέατος συμβάλλει στην ανάπτυξη βακτηρίων τα οποία παράγουν οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (TMAO) η οποία έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (Statovci et al., 2017). Η υπερβολική κατανάλωση πρωτεΐνης, ιδιαίτερα όταν αυτή υπερβαίνει την πεπτική ικανότητα του λεπτού εντέρου, αναδιαμορφώνει ριζικά το εντερικό οικοσύστημα, καθώς η μετατόπιση αυτή από ένα περιβάλλον υγιούς συμβίωσης σε μια κατάσταση χρόνιας δυσβίωσης αποτελεί το σημείο εκκίνησης για πληθώρα γαστρεντερικών και συστηματικών παθήσεων. Σε ένα φυσιολογικό και ισορροπημένο εντερικό περιβάλλον, το μικροβίωμα βασίζεται κυρίως στη σακχαρολυτική ζύμωση, όπου τα ωφέλιμα βακτήρια διασπούν τους μη απορροφήσιμους σύνθετους υδατάνθρακες και τις φυτικές ίνες που φτάνουν στο παχύ έντερο, παράγοντας ενέργεια για τα βακτήρια και πολύτιμα υποπροϊόντα για τον άνθρωπο. Όταν όμως η πρόσληψη πρωτεΐνης είναι υπερβολικά υψηλή, οι ενζυματικές ικανότητες του στομάχου και του λεπτού εντέρου τείνουν να κορεστούν με αποτέλεσμα μεγάλες ποσότητες άπεπτων πρωτεϊνών και ελεύθερων αμινοξέων να διαφεύγουν και να εισρέουν μαζικά στο παχύ έντερο, αναγκάζοντας το μικροβίωμα να αλλάξει μεταβολικό προσανατολισμό και να στραφεί στην πρωτεολυτική ζύμωση. Αυτή η υπεραφθονία αμινοξέων οδηγεί σε μια βίαιη ανακατανομή των πληθυσμών, καθώς τα βακτήρια που εξειδικεύονται στη διάσπαση ινών, όπως τα *Bifidobacterium* και ορισμένα γένη των *Firmicutes*, στερούνται την τροφή τους και συρρικνώνονται, ενώ αντίθετα ευνοούνται και πολλαπλασιάζονται επιθετικά τα πρωτεολυτικά βακτήρια, όπως τα γένη *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* και διάφορα μέλη της οικογένειας των *Enterobacteriaceae*. Ενώ η σακχαρολυτική ζύμωση παράγει λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που θρέφουν το έντερο και μειώνουν το pH προστατεύοντάς το, η πρωτεολυτική ζύμωση και η αποικοδόμηση των αμινοξέων παράγουν μια σειρά από κυτταροτοξικές, γενότοξικές και προ-φλεγμονώδεις ενώσεις, όπως το αμμώνιο, το οποίο παράγεται κατά κόρον μέσω της αποαμίνωσης των αμινοξέων από τα βακτήρια. Είναι εξαιρετικά τοξικό για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και αυξάνει το pH του αυλού του

εντέρου καθιστώντας το πιο αλκαλικό και εξουδετερώνοντας τη φυσική άμυνα του οργανισμού. Παράλληλα, η αποικοδόμηση θειούχων αμινοξέων, όπως η μεθειονίνη και η κυστεΐνη που αφθονούν στις ζωικές πρωτεΐνες, απελευθερώνει υδρόθειο το οποίο σε υψηλές συγκεντρώσεις μπλοκάρει άμεσα το ένζυμο κυτοχρωμική οξειδάση στα μιτοχόνδρια των εντερικών κυττάρων, εμποδίζοντάς τα να οξειδώσουν το βουτυρικό οξύ και οδηγώντας τα σε κυτταρική αστία και απόπτωση. Ταυτόχρονα, τα αρωματικά αμινοξέα μεταβολίζονται σε φαινολικές ενώσεις, όπως η p-cresol, και ινδολικές ενώσεις, οι οποίες καταστρέφουν την ακεραιότητα του κυτταρικού σκελετού, αυξάνουν τη γονιδιοτοξικότητα προκαλώντας βλάβες στο DNA και έχουν συσχετιστεί σε κλινικές μελέτες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου, ενώ η αποκαρβοξυλίωση των αμινοξέων παράγει βιογόνες αμίνες, όπως η ισταμίνη, η πουτρεσκίνη, η κανταβερίνη και η τυραμίνη, οι οποίες αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα, προκαλούν ερεθισμό του εντερικού βλεννογόνου και πυροδοτούν τοπικές αλλεργικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Όταν η διατροφή στερείται υδατανθράκων και οι τοξικοί μεταβολίτες της πρωτεΐνης συσσωρεύονται, ορισμένα βακτήρια αναγκάζονται να στραφούν στις γλυκοπρωτεΐνες της ίδιας της βλέννας ως πηγή άνθρακα διαβρώνοντας το προστατευτικό στρώμα, ενώ οι τοξικές ενώσεις αποδυναμώνουν και αποδιοργανώνουν τις πρωτεΐνες σφιχτής σύνδεσης, όπως την οκλουδίνη και τις κλαουντίνες, που συγκρατούν τα εντερικά κύτταρα ενωμένα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αυξημένης εντερικής διαπερατότητας, η οποία επιτρέπει σε παθογόνα, άπεπτα μακρομόρια και ενδοτοξίνες να εισέλθουν ανεξέλεγκτα στην κυκλοφορία του αίματος, ενεργοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα και μετατρέποντας μια τοπική εντερική διαταραχή σε μια χρόνια, χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή. Οι αρνητικές επιπτώσεις της υπερβολικής πρωτεΐνης δεν περιορίζονται στο πεπτικό σύστημα, καθώς η ζωική πρωτεΐνη είναι εξαιρετικά πλούσια σε L-καρνιτίνη, χολίνη και λεκιθίνη, και όταν το αλλοιωμένο μικροβίωμα μεταβολίζει αυτές τις ενώσεις παράγει ένα αέριο υποπροϊόν που ονομάζεται τριμεθυλαμίνη, η οποία απορροφάται άμεσα από το έντερο, εισέρχεται στην πύλη κυκλοφορία και μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου το ηπατικό ένζυμο FMO3 την οξειδώνει μετατρέποντάς την σε N-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης, το οποίο απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος, παρεμβαίνει στον μεταβολισμό της χοληστερόλης, προάγει τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων στα αρτηριακά τοιχώματα, πυροδοτεί ενδοθηλιακή φλεγμονή και δυσλειτουργία, και συνδέεται στενά με την

επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης, τον αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, τα εγκεφαλικά επεισόδια και τη χρόνια νεφρική νόσο.

6.2. Χρήση Αντιβιοτικών και άλλων Φαρμάκων

Η μακροχρόνια ή συχνή χρήση αντιβιοτικών είναι ένας από τους πιο καταστροφικούς παράγοντες για το εντερικό μικροβίωμα. Τα αντιβιοτικά, ειδικά ευρέως φάσματος, μπορούν να προκαλέσουν εκτεταμένη απομάκρυνση των ωφέλιμων βακτηρίων, διαταράσσοντας την οικολογία του εντέρου και δημιουργώντας ευνοϊκές συνθήκες για την ανάπτυξη παθογόνων. Επιπλέον, ορισμένα φάρμακα όπως τα αντιφλεγμονώδη, τα αντικαταθλιπτικά και τα αντισυλληπτικά, έχουν επίσης αποδειχθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά το μικροβίωμα.

Πιο συγκεκριμένα και σχετικά με την λήψη αντιβιοτικών όπως φαίνεται από διάφορες σχετικές μελέτες η έκθεση σε αυτά προκαλεί σημαντική υποχώρηση στελεχών όπως τα *Bifidobacterium* και τα *Lactobacillus*, τα οποία είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και την καταπολέμηση των φλεγμονών. Καθώς τα αντιβιοτικά εξαλείφουν τα ευαίσθητα βακτήρια, επιλέγουν στελέχη που διαθέτουν γονίδια αντοχής. Ο εντερικός σωλήνας μετατρέπεται σε μια "δεξαμενή" γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά (antibiotic resistance genes - ARGs). Αυτά τα γονίδια μπορούν να μεταφερθούν σε άλλα παθογόνα βακτήρια, δημιουργώντας λοιμώξεις που είναι εξαιρετικά δύσκολο να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά στο μέλλον (Cani, 2018; Fan & Pedersen, 2021).

Εκτός όμως από τα αντιβιοτικά, ένα ευρύ φάσμα άλλων συνταγογραφούμενων φαρμάκων έχει αποδειχθεί ότι επιδρά με καταλυτικό τρόπο στη σύσταση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, όπως φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διαχείριση χρόνιων νοσημάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μετορμίνη, βασικό φάρμακο για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, όπου φαίνεται να επιδρά άμεσα στο μικροβίωμα του εντέρου. Μέρος της αντιδιαβητικής και μεταβολικής της δράσης φαίνεται να οφείλεται στην τροποποίηση της μικροβιακής κοινότητας, ευνοώντας συγκεκριμένα βακτήρια που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά προκαλώντας παράλληλα παρενέργειες όπως μετεωρισμό και διάρροια (Modi et al., 2014).

Φάρμακα όπως οι στατίνες που συνταγογραφούνται για τη μείωση της χοληστερόλης και την προστασία από καρδιαγγειακά νοσήματα, φαίνεται να επηρεάζουν τη σύνθεση των βακτηρίων του εντέρου συμβάλλοντας πιθανώς στις γνωστές γαστρεντερικές παρενέργειές τους.

Επίσης, η μακροχρόνια χρήση παυσίπονων όπως η ιβουπροφαίνη, η ναπροξένη και η δικλοφενάκη τα οποία είναι εξαιρετικά διαδεδομένα, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον εντερικό βλεννογόνο, αυξάνοντας τη διαπερατότητα του εντέρου (διαρρέον έντερο). Η αλλοίωση της βλεννογόνου στιβάδας επιτρέπει στα βακτήρια και τις τοξίνες να περάσουν στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας συστηματική φλεγμονή (**Konstantinidis et al., 2020**).

Όπως μπορεί κανείς να συμπεράνει η μείωση της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών και άλλων φαρμάκων αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη διαφύλαξη του μικροβιώματος.

6.3. Άγχος και Στρες

Το ψυχολογικό στρες και το χρόνιο άγχος έχουν αποδειχθεί ότι διαταράσσουν την εντερική μικροβιακή ισορροπία μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της εντερικής διαπερατότητας, της παραγωγής ορμονών στρες και των ανοσοποιητικών αποκρίσεων. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι το στρες μειώνει την ποικιλομορφία των βακτηρίων, προάγοντας την ανάπτυξη παθογόνων όπως τα *Clostridium* και τα *Proteobacteria*.

Το εντερικό μικροβίωμα και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) βρίσκονται σε μια συνεχή, δυναμική και αμφίδρομη επικοινωνία. Όταν ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται ψυχολογική ή σωματική απειλή ενεργοποιεί τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί στην απελευθέρωση ορμονών του στρες, με κυριότερη την κορτιζόλη και τις κατεχολαμίνες (αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη). Οι ουσίες αυτές δεν επηρεάζουν μόνο τους καρδιακούς παλμούς και την αναπνοή, αλλά επαναπρογραμματίζουν πλήρως το περιβάλλον του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλοιώνοντας τη μικροβιακή του σύσταση (**Bäckhed et al. (2015; Clarke et al., 2014)**).

Ορισμένα παθογόνα και δυνητικά παθογόνα βακτήρια (όπως το *Escherichia coli* και η *Salmonella*) διαθέτουν υποδοχείς για τη νοραδρεναλίνη. Όταν τα επίπεδα αυτής της ορμόνης αυξάνονται στο έντερο λόγω στρες, τα παθογόνα βακτήρια διεγείρονται, αυξάνουν την αναπαραγωγή τους και γίνονται πιο επιθετικά, ανατρέποντας την ισορροπία εις βάρος των φιλικών μικροοργανισμών.

Από σχετικές μελέτες φαίνεται πως το οξύ και το χρόνιο στρες επηρεάζουν άμεσα τον χρόνο διέλευσης της τροφής από το έντερο. Μπορεί να προκαλέσουν είτε υπερκινητικότητα

(διάρροια) είτε υποκινητικότητα (δυσκοιλιότητα). Αυτή η απότομη αλλαγή ανατρέπει το pH και τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών, καθιστώντας το περιβάλλον αφιλόξενο για τα ευαίσθητα, ωφέλιμα συμβιωτικά βακτήρια. Παράλληλα, μειώνεται η έκκριση γαστρικών υγρών και προστατευτικών ανοσοσφαιρινών (όπως η IgA), οι οποίες ελέγχουν τους πληθυσμούς των παθογόνων. Επιπλέον το χρόνιο άγχος αποδιοργανώνει τις στενές ενώσεις (tight junctions), δηλαδή τις πρωτεΐνες οι οποίες κρατούν τα κύτταρα του εντερικού τοιχώματος σφιχτά ενωμένα. Έτσι δημιουργούνται μικροσκοπικά ρήγματα. Μέσα από αυτά τα ρήγματα, τμήματα βακτηρίων (όπως οι λιποπολυσακχαρίτες - LPS) και τοξίνες εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, ενεργοποιώντας τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και προκαλώντας χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή.

Γνωρίζουμε πως περίπου το 90% της σεροτονίνης (της ορμόνης της ευτυχίας) και μεγάλο ποσοστό του GABA (ενός κατασταλτικού νευροδιαβιβαστή που ηρεμεί το νευρικό σύστημα) παράγονται στο έντερο με τη μεσολάβησή των εντερικών βακτηρίων. Όταν το μικροβίωμα καταστρέφεται, η παραγωγή αυτών των ουσιών μειώνεται, με αποτέλεσμα ο εγκέφαλος να γίνεται πιο ευάλωτος στο άγχος, την ανησυχία και την κατάθλιψη (Hyder & Raza, 2025; Butler et al., 2025).

6.4 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες και Μόλυνση

Η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες και ρύπους, όπως τα βαρέα μέταλλα, τα φυτοφάρμακα και οι ατμοσφαιρικοί ρύποι, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το μικροβίωμα. Τα βαρέα μέταλλα, όπως το μόλυβδος και ο υδράργυρος, μπορούν να μεταβάλουν τη σύνθεση των μικροοργανισμών, μειώνοντας τα ωφέλιμα βακτήρια και αυξάνοντας την παρουσία παθογόνων. Επιπλέον, η μόλυνση από ρύπους μπορεί να προκαλέσει εντερική φλεγμονή και διαταραχές στην εντερική διαπερατότητα (Gómez-González et al., 2018).

- Πιο συγκεκριμένα τα εισπνεόμενα σωματίδια παγιδεύονται στη βλέννα του αναπνευστικού, μεταφέρονται προς τον φάρυγγα και τελικά καταπίνονται, φτάνοντας απευθείας στον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα βαρέα μέταλλα, φυτοφάρμακα, πλαστικοποιητές όπως η δισφαινόλη Α και μικροπλαστικά επιμολύνουν το νερό και τις τροφές, οδηγώντας σε άμεση λήψη της μέσω του στόματος. Μόλις όλα τα παραπάνω στοιχεία έρθουν σε επαφή με τα βακτήρια του εντέρου, ασκούν άμεση κυτταροτοξική δράση. Συγκεκριμένα, χημικά όπως τα βαρέα μέταλλα (μόλυβδος, κάδμιο, αρσενικό)

δρουν ως αντιμικροβιακοί παράγοντες, προκαλώντας εκλεκτική πίεση. Αυτό οδηγεί σε θάνατο των ευαίσθητων ωφέλιμων αναερόβιων ειδών, ενώ παράλληλα ευνοεί την επιβίωση ανθεκτικών ή δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών, μειώνοντας δραματικά τη μικροβιακή ποικιλομορφία (Ma et al., 2026; Salim et al., 2013).

6.5 Κατανάλωση Αλκοόλ και Τοξίνες

Το αλκοόλ (αιθανόλη) και ο κύριος μεταβολίτης του, η ακεταλδεΐδη, έχουν ισχυρή κυτταροτοξική επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα. Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ μειώνει δραματικά την πληθυσμιακή ποικιλομορφία των ωφέλιμων βακτηρίων. Παρατηρείται σημαντική μείωση στα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ (όπως τα γένη Clostridiales και Faecalibacterium), καθώς και σε προβιοτικά στελέχη όπως ο Lactobacillus. Αντίθετα, ευνοείται η υπερανάπτυξη ευκαιριακών παθογόνων, όπως τα Gammaproteobacteria και το Klebsiella pneumoniae (Bajaj et al., 2014; Mayer et al., 2015).

Ο μεταβολισμός του αλκοόλ στο έντερο παράγει μεγάλες ποσότητες δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Αυτό το οξειδωτικό περιβάλλον είναι εξαιρετικά τοξικό για τα αναερόβια ωφέλιμα βακτήρια, επιτρέποντας μόνο σε ανθεκτικά αερόβια βακτήρια να πολλαπλασιαστούν. Επιπλέον το αλκοόλ διεγείρει την παραγωγή ενζύμων που διασπούν την προστατευτική βλέννα του εντέρου. Παράλληλα, καταστρέφει τις πρωτεΐνες των στενών συνδέσμων (tight junctions) που κρατούν τα εντερικά κύτταρα ενωμένα, δηλαδή καταστρέφεται ο εντερικός φραγμός. Αυτό επιτρέπει σε βακτηριακές τοξίνες, όπως τα λιποπολυσακχαρίδια (LPS), να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος, οδηγώντας σε αλκοολική ηπατοπάθεια και νευροφλεγμονή μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου.

Όταν το αλκοόλ και οι τοξίνες συνδυάζονται, προκαλείται μεγάλη ζημιά. Το αλκοόλ αυξάνει τη διαπερατότητα του εντέρου, γεγονός που σημαίνει ότι οι περιβαλλοντικές τοξίνες που έχουν καταποθεί απορροφώνται πολύ πιο εύκολα και σε μεγαλύτερες ποσότητες από τον οργανισμό. Αυτή η αυξημένη εισροή LPS και ξеноβιοτικών τοξινών μέσω της πυλαίας φλέβας επιβαρύνει άμεσα το συκώτι. Εν συνεχεία το συκώτι αδυνατεί να αποτοξινώσει πλήρως τον οργανισμό, με αποτέλεσμα οι τοξίνες και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες να διαχέονται στη συστηματική κυκλοφορία. Καταλήγουν στον εγκέφαλο, όπου προκαλούν συμπεριφορικές αλλαγές, αυξάνουν το άγχος, την κατάθλιψη και ενισχύουν τον φαύλο κύκλο της εξάρτησης από το αλκοόλ.

6.6 Παθολογικές Καταστάσεις και Νόσοι

Οι διάφορες εντερικές και συστημικές παθήσεις, όπως η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS), ο διαβήτης και η παχυσαρκία, σχετίζονται με διαταραχές στη μικροβιακή σύνθεση. Για παράδειγμα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου συνοδεύεται από μείωση των ευεργετικών βακτηρίων και αύξηση των παθογόνων. Η μεταβολική διαταραχή που σχετίζεται με το διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνει μια δυσμενή αλλαγή στη μικροβιακή ποικιλομορφία και την αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes (**Frank et al. (2007; Qin et al., 2012).**

6.7 Μικροβιακή Ανταλλαγή και Μεταφορά

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανταλλαγή μικροβίων, όπως η χρήση ναρκωτικών, η μεταφορά και η διαμονή σε περιβάλλοντα με υψηλή πυκνότητα ανθρώπων, μπορούν να επιφέρουν αλλαγές στη μικροβιακή σύνθεση. Η διασταυρούμενη μόλυνση και η διασπορά παθογόνων μέσω του περιβάλλοντος είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν το εντερικό οικοσύστημα **Bäckhed et al. (2015).**

Μελέτες δείχνουν ότι άτομα που μοιράζονται το ίδιο σπίτι, σύντροφοι, ακόμα και μέλη της ίδιας κοινότητας, παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ομοιότητα στο μικροβίωμά τους. Η φυσική επαφή, η κοινή χρήση επιφανειών και η έκθεση σε κοινά αερολύματα επιτρέπουν τη συνεχή ανταλλαγή μικροβίων, αυξάνοντας τη μικροβιακή ποικιλομορφία και σταθερότητα. Αξιοσημείωτο είναι πως η συμβίωση με ζώα συντροφιάς, ιδιαίτερα με σκύλους, εισάγει ένα ευρύ φάσμα περιβαλλοντικών μικροβίων στο σπίτι. Αυτή η οριζόντια μεταφορά εμπλουτίζει το ανθρώπινο μικροβίωμα και έχει αποδειχθεί ότι ασκεί προστατευτική δράση έναντι της ανάπτυξης αλλεργιών και άσθματος στα παιδιά, μέσω της εκπαίδευσης του ανοσοποιητικού συστήματος **Sarkar et al. (2024).**

Συμπέρασμα

Ως γενικό συμπέρασμα όλων των παραπάνω, το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί ένα πολύτιμο αλλά ευαίσθητο οικοσύστημα, το οποίο επηρεάζεται από ποικίλους βλαπτικούς παράγοντες. Η κατανόηση αυτών των παραγόντων είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας, όπως η διατροφική παρέμβαση, η χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών, και η αποφυγή περιβαλλοντικών και φαρμακευτικών κινδύνων. Η περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό θα συμβάλει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών που θα αποκαθιστούν και θα διατηρούν την εντερική ισορροπία, προάγοντας την συνολική υγεία.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Abdel-Sater, K. A., & Hassan, H. A. (2025). Gut microbiota and stress ulcers: Unraveling the neurotransmitter connection. *Neurotransmitter Research*, 12(3), 142–155. DOI: 10.1016/j.ntres.2025.04.002
- Abrignani, V., Salvo, A., et al. (2024). The Mediterranean diet, its microbiome connections, and cardiovascular health: A narrative review. *Nutrients*, 16(9), Article 1341. DOI: 10.3390/nu16091341
- Abreu, M. T. (2010). Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: How bacterial recognition shapes intestinal function. *Nature Reviews Immunology*, 10(2), 131–144. DOI: 10.1038/nri2705
- Akobeng, A. K., Singh, P., et al. (2020). Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3369–3381. DOI: 10.1007/s00394-020-02253-x
- Al-Fakhrany, O. M., & Elekhawy, E. (2024). Next-generation probiotics: The upcoming biotherapeutics. *Journal of Advanced Research*, 58, 115–129. DOI: 10.1016/j.jare.2023.05.004
- Álvarez-Arraño, V., & Martín-Peláez, S. (2021). Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: A systematic review. *Nutrients*, 13(10), Article 3627. DOI: 10.3390/nu13103627
- Amann, R. I., Binder, B. J., et al. (1995). Combination of 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes with flow cytometry for analyzing mixed microbial populations. *Applied and Environmental Microbiology*, 61(3), 1015–1024. DOI: 10.1128/aem.61.3.1015-1024.1995
- Amit-Romach, E., Uni, Z., et al. (2008). Therapeutic potential of two probiotics in inflammatory bowel disease as observed in the trinitrobenzene sulfonic acid model of colitis. *Disease Markers*, 25(2), 65–72. DOI: 10.1155/2008/901764
- Azzouz, D., et al. (2019). Lupus nephritis is linked to a specific species of the gut microbiota. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(3), 371–379. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214856
- Bäckhed, F., et al. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15718–15723. DOI: 10.1073/pnas.0407076101
- Bäckhed, F., Ley, R. E., et al. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307(5717), 1915–1920. DOI: 10.1126/science.1104816
- Bäckhed, F., et al. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 690–703. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.004
- Bajaj, J. S., et al. (2014). The effect of chronic alcohol consumption on the gut microbiome: A systematic review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(11), 2683–2692. DOI: 10.1111/acer.12560
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011

Berg, G., Rybakova, D., et al. (2020). Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), Article 103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0

Berer, K., et al. (2011). Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 479(7374), 538–541. DOI: 10.1038/nature10554

Berer, K., et al. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(38), 10067–10072. DOI: 10.1073/pnas.1711233114

Bhalodi, A. A., van Engelen, T. S. R., et al. (2019). Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(Supplement_1), i6–i15. DOI: 10.1093/jac/dky530

Bischoff, S. C., et al. (2014). Intestinal permeability – A new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*, 14, Article 189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7

Borges de Souza, P., et al. (2023). Major depressive disorder and gut microbiota: Role of physical exercise. *Journal of Clinical Medicine*, 12(23), Article 7384. DOI: 10.3390/jcm12237384

Bozzola, J. J., & Russell, L. D. (1992). *Electron microscopy: Principles and techniques*. Jones & Bartlett Learning. DOI: 10.1002/ca.980070415

Brinck, J. E., Sinha, K. A., et al. (2025). Intestinal pH: A major driver of human gut microbiota composition and metabolism. *FEMS Microbiology Reviews*, 49(4), Article fuad028. DOI: 10.1093/femsre/fuad028

Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(8), Article a025247. DOI: 10.1101/cshperspect.a025247

Cani, P. D., & Knauf, C. (2016). How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Molecular Metabolism*, 5(9), 743–752. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.05.011

Cani, P. D., de Vos, W. M., & Knauf, C. (2017). Microbiota and host metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*, 26(1), 51–52. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.06.011

Cebra, J. J. (1999). Influences of microbiota on intestinal immune system development. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(5), 1046S–1051S. DOI: 10.1093/ajcn/69.5.1046s

Cekanaviciute, E., et al. (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(40), 10713–10718. DOI: 10.1073/pnas.1711235114

Chen, B. D., et al. (2021). Aberrant gut microbiota contributes to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Communications*, 12(1), Article 3861. DOI: 10.1038/s41467-021-24133-0

Chen, M., et al. (2022). Gut microbiota and major depressive disorder: A bidirectional Mendelian randomization. *Journal of Affective Disorders*, 316, 187–193. DOI: 10.1016/j.jad.2022.08.012

Cheung, S. G., et al. (2019). Systematic review of gut microbiota and major depression. *Frontiers in Psychiatry*, 10, Article 34. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00034

Chrysostomou, D., Roberts, L. A., et al. (2023). Gut microbiota modulation of efficacy and toxicity of cancer chemotherapy and immunotherapy. *BJC Reports*, 1(1), Article 5. DOI: 10.1038/s44276-023-00005-y

Clarke, G., et al. (2014). Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Molecular Endocrinology*, 28(8), 1221–1238. DOI: 10.1210/me.2014-1108

Conlon, M. A., & Bird, A. R. (2015). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17–44. DOI: 10.3390/nu7010017

Cukrowska, B., et al. (2021). The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: A multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients*, 13(4), Article 1169. DOI: 10.3390/nu13041169

Cummings, J. H., & Macfarlane, G. T. (1991). The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *Journal of Applied Bacteriology*, 70(6), 443–459. DOI: 10.1111/j.1365-2672.1991.tb0273.x

Cusumano, G., Angeles Flores, G., et al. (2025). The impact of antibiotic therapy on intestinal microbiota: Dysbiosis, antibiotic resistance, and restoration strategies. *Microorganisms*, 13(4), Article 812. DOI: 10.3390/microorganisms13040812

David, L. A., et al. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. DOI: 10.1038/nature12820

Dawson, P. A., et al. (2017). Bile acids as metabolic regulators and signaling molecules. *Molecular Aspects of Medicine*, 56, 1–11. DOI: 10.1016/j.mam.2017.04.004

De Filippo, C., et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107

Del Toro-Barbosa, M., et al. (2020). Psychobiotics: Mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. *Nutrients*, 12(12), Article 3896. DOI: 10.3390/nu12123896

de Souza, C. R., et al. (2023). Efficacy and safety of probiotics in the treatment of depression and anxiety: An umbrella review of systematic reviews of randomized clinical trials. *Healthcare*, 11(24), Article 3120. DOI: 10.3390/healthcare11243120

Dethlefsen, L., Huse, S., et al. (2008). The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLOS Biology*, 6(11), e280. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060280

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Brain–gut–microbiota axis—Mood, metabolism and behaviour. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(2), 69–70. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.200

Eckburg, P. B., et al. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591

Flint, H. J., Scott, K. P., et al. (2012a). Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*, 3(4), 289–306. DOI: 10.4161/gmic.19897

Flint, H. J., Scott, K. P., et al. (2012b). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 577–589. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.156

Foster, J. A., & McVey Neufeld, K. A. (2013). Gut–brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305–312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005

Frank, D. N., et al. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(34), 13780–13785. DOI: 10.1073/pnas.0706625104

Furusawa, Y., et al. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504(7480), 446–450. DOI: 10.1038/nature12721

Gladiardi, A., Totino, V., et al. (2018). Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8), Article 1679. DOI: 10.3390/ijerph15081679

Gänzle, M. G., & Meng, X. (2015). Bacteriocins as microbial metabolites with antimicrobial activity. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99(16), 6517–6524. DOI: 10.1007/s00253-015-6801-6

Gao, S., Sun, R., et al. (2022). The role of gut microbial β -glucuronidase in drug disposition and development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 189, Article 114479. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114479

Garrett, R. (2008). The history of microscopy. *Microscopy Today*, 16(4), 18–21. DOI: 10.1017/S155192950005315X

Gasaly, N., de Vos, P., et al. (2021). Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: A focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 658354. DOI: 10.3389/fimmu.2021.658354

Gibson, G. R., et al. (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. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75

Gkouskou, K. C., et al. (2014). The gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Microbes and Infection*, 16(12), 1004–1011. DOI: 10.1016/j.micinf.2014.10.003

Glassner, K. L., et al. (2020). The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), Article 571. DOI: 10.3390/jcm9020571

Gogokhia, L., Buella, L., & Whelan, F. J. (2019). Microbiota-targeted therapies in inflammatory bowel disease: Current status and future perspectives. *Gastroenterology Report*, 7(5), 311–320. DOI: 10.1093/gastro/goz036

Gómez-González, B., et al. (2018). Heavy metals and human health: A review of toxic effects and mechanisms. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(23), 22411–22430. DOI: 10.1007/s11356-018-2360-6

Goosenberg, E., & Afzal, M. (2025). *Lactose intolerance*. StatPearls Publishing. DOI: 10.1016/j.gie.2024.11.012

Groschwitz, K. R., & Hogan, S. P. (2009). Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(1), 3–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038

Guo, Y., et al. (2020). Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: A population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*, 69(9), 1598–1607. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319696

Hirayama, K., et al. (2015). Microbial ecology of the human gastrointestinal tract. *Current Opinion in Microbiology*, 24, 112–119. DOI: 10.1016/j.mib.2015.01.011

Hobbie, R. K., Daley, R. J., & Jasper, S. (1977). Use of acridine orange for rapid bacteriologic diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 6(3), 274–281. DOI: 10.1128/jcm.6.3.274-281.1977

Honda, K., & Littman, D. R. (2016). The microbiota in infectious disease and inflammation. *Annual Review of Immunology*, 34(1), 137–168. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095942

Horta-Baas, G., et al. (2017). Intestinal dysbiosis and rheumatoid arthritis: A link between gut microbiota and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of Immunology Research*, 2017, Article 4872712. DOI: 10.1155/2017/4872712

Hyder, N., & Raza, M. L. (2025). Stress and the gut microbiota-brain axis. *Neurobiology of Stress*, 34, Article 100612. DOI: 10.1016/j.ynstr.2024.100612

iMSMS Consortium. (2022). Gut microbiome of multiple sclerosis patients and healthy controls: An international multi-center study. *Cell*, 185(24), 4467–4486. DOI: 10.1016/j.cell.2022.08.026

Jandhyala, S. M., Talukdar, R., et al. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787

Kamada, N., Seo, S. U., et al. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 321–335. DOI: 10.1038/nri3430

Kau, A. L., Ahern, P. P., et al. (2011). Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: Envisioning the future. *Nature*, 474(7351), 327–336. DOI: 10.1038/nature10213

Kelly, J. R., et al. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109–118. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019

Khan, M. T., Nieuwdorp, M., et al. (2014). Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metabolism*, 20(5), 753–760. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.10.010

Knezevic, J., Starchl, C., et al. (2020). Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function?. *Nutrients*, 12(6), Article 1769. DOI: 10.3390/nu12061769

Kober, M. M., & Bowe, W. P. (2015). The effect of probiotics on skin health: A systematic review. *International Journal of Women's Dermatology*, 1(2), 85–89. DOI: 10.1016/j.ijwd.2015.02.001

- Koh, A., De Vadder, F., et al. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165(6), 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
- Köhler, C. A., et al. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373–387. DOI: 10.1111/acps.12698
- Komatsu, Y., et al. (2021). The prebiotic fiber inulin ameliorates cardiac, adipose tissue, and hepatic pathology, but exacerbates hypertriglyceridemia in rats with metabolic syndrome. *The Journal of Nutrition*, 151(1), 104–115. DOI: 10.1093/jn/nxaa312
- Konstantinidis, T., et al. (2020). Effects of antibiotics upon the gut microbiome: A review of the literature. *Biomedicines*, 8(11), Article 502. DOI: 10.3390/biomedicines8110502
- Lagier, J. C., et al. (2015). Culturomics: A new approach to study the human microbiome. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(6), 510–515. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.03.003
- Lambring, C. B., Siraj, S., et al. (2019). Impact of the microbiome on the immune system. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 24(4), 313–328. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2019031403
- Leung, C., et al. (2019). Gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(8), 1439–1450. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.045
- Li, X., Yuan, Q., et al. (2023). Gut microbiota in irritable bowel syndrome: A narrative review of mechanisms and microbiome-based therapies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, Article 1155953. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1155953
- Li, Z., et al. (2018). Probiotics and their role in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 10(11), Article 1652. DOI: 10.3390/nu10111652
- Li, Z., Xu, Q., Huangfu, N., & Cui, H. (2024). The effect and mechanism of inulin on atherosclerosis is mediated by the characteristic intestinal flora and metabolites. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 178, Article 117215. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117215
- Liu, S. (2026). Efficacy of probiotic supplementation for body weight management in overweight and obese adults: A meta-analysis of randomized controlled trials predominantly from East Asia. *Journal of Functional Foods*, 126, Article 106512. DOI: 10.1016/j.jff.2026.106512
- Liu, X., et al. (2022). Role of the gut microbiome in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*, 13, Article 832448. DOI: 10.3389/fimmu.2022.832448
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., et al. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8(1), Article 51. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y
- Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., et al. (2017). Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*, 549(7672), 369–372. DOI: 10.1038/nature23889
- Lloyd-Price, J., Arze, C., et al. (2019). Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel disease. *Nature*, 569(7758), 655–662. DOI: 10.1038/s41586-019-1237-9

- Long, F., Wang, T., et al. (2022). Association between *Klebsiella pneumoniae* and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, Article 875150. DOI: 10.3389/fcimb.2022.875150
- López, R., Paredes, C., & Pérez, M. (2003). Use of fluorescence microscopy for detection of intestinal bacteria. *Journal of Microbiological Methods*, 54(3), 321–329. DOI: 10.1016/S0167-7012(03)00067-1
- Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29–41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589
- Louis, P., Duncan, S. H., et al. (2022). Microbial lactate utilisation and the stability of the gut microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 20(9), 555–567. DOI: 10.1038/s41579-022-00705-0
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., et al. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220–230. DOI: 10.1038/nature11550 [2, 11]
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. DOI: 10.1056/NEJMra1600266
- Ma, W., Xiong, X., et al. (2026). Environmental pollutants and the gut microbiota: Mechanistic links from exposure to systemic disease. *Environmental Health Perspectives*, 134(1), Article 017002. DOI: 10.1289/EHP15230
- Machiels, K., et al. (2014). A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 63(8), 1275–1283. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833
- Madison, A., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2020). Stress, depression, diet, and the gut microbiota: Human–bacteria interactions at the core of psychoneuroimmunology and nutrition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 38, 105–110. DOI: 10.1016/j.cobeha.2020.11.011
- Maeda, Y., & Takeda, K. (2017). Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 6(6), Article 60. DOI: 10.3390/jcm6060060
- Makki, K., et al. (2018). The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 705–715. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012
- Manfredo Vieira, S., et al. (2018). Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*, 359(6380), 1156–1161. DOI: 10.1126/science.aar7201
- Marchesi, J. R., & Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: A proposal. *Microbiome*, 3(1), Article 31. DOI: 10.1186/s40168-015-0094-5
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 926–938. DOI: 10.1172/JCI76304
- McFarland, L. V. (2015). From yaks to yogurt: The history, development, and current use of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60(Supplement_2), S85–S90. DOI: 10.1093/cid/civ054
- McFarland, L. V., et al. (2018). Probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 24(3), 321–340. DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.321

Mihajlovic, J., et al. (2021). Combined hormonal contraceptives are associated with minor changes in composition and diversity in gut microbiota of healthy women. *Environmental Microbiology*, 23(6), 3037–3047. DOI: 10.1111/1462-2920.15517

Munang'andu, H. M., Mutoloki, S., et al. (2015). A review of the immunological mechanisms following mucosal vaccination of finfish. *Frontiers in Immunology*, 6, Article 445. DOI: 10.3389/fimmu.2015.000445

Nakanishi, Y., Takatsu, H., & Ohtani, K. (2009). The role of intestinal microbiota in the development of inflammatory bowel disease. *Infectious Agents and Cancer*, 4(Suppl 1), Article S8. DOI: 10.1186/1750-9378-4-S1-S8

Ng, K. S., Bambace, M. F., et al. (2024). Environmental pH and compound structure affect the activity of short-chain carboxylic acids against planktonic growth, biofilm formation, and eradication of the food pathogen *Salmonella enterica*. *International Journal of Food Microbiology*, 424, Article 110862. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110862

Nieto, P. A., Nakama, C., et al. (2025). Improving immune-related health outcomes post-cesarean birth with a gut microbiome-based program: A randomized controlled trial. *The Lancet Microbe*, 6(9), e612–e622. DOI: 10.1016/S2666-5247(25)00182-3

Nogal, A., Valdes, A. M., et al. (2021). The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*, 13(1), Article 1897212. DOI: 10.1080/19490976.2021.1897212

Nugent, S. G., Kumar, D., et al. (2001). Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: Possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut*, 48(4), 571–577. DOI: 10.1136/gut.48.4.571

O'Callaghan, A., & van Sinderen, D. (2016). Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 7, Article 925. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00925

Onodera, H., Sato, Y., et al. (2025). HMOs induce butyrate production of *Faecalibacterium prausnitzii* via cross-feeding by *Bifidobacterium bifidum* with different mechanisms for HMO types. *Microbial Cell Factories*, 24(1), Article 215. DOI: 10.1186/s12934-025-02682-1

Otiti, M. I., et al. (2026). Environmental enteric dysfunction, systemic inflammation, growth hormones, and linear growth in infants in western Kenya: A prospective observational cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 123(1), 112–122. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.10.014

Pamer, E. G. (2016). Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science*, 352(6285), 535–538. DOI: 10.1126/science.aad9390

Panneerselvam, D., & Vaqar, S. (2023). *Peyer patches*. StatPearls Publishing. DOI: 10.1002/9781119941347

Parada Venegas, D., et al. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, 10, Article 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277

Pascal, V., Pozuelo, M., et al. (2017). A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*, 66(5), 813–822. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313235

Paul, J. K., Azmal, M., et al. (2025). Unlocking the secrets of the human gut microbiota: Comprehensive review on its role in different diseases. *Microbial Pathogenesis*, 199, Article 106913. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106913

Pawley, J. (2006). *Handbook of biological confocal microscopy* (3rd ed.). Springer Science & Business Media. DOI: 10.1007/978-0-387-45524-2

Peterson, D. A., Frank, D. N., et al. (2008). Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host & Microbe*, 3(6), 417–427. DOI: 10.1016/j.chom.2008.05.001

Pickard, J. M., Zeng, M. Y., et al. (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*, 279(1), 70–89. DOI: 10.1111/imr.12567

Piskin, E., Cianciosi, D., et al. (2022). Iron absorption: Factors, limitations, and improvement methods. *ACS Omega*, 7(24), 20441–20456. DOI: 10.1021/acsomega.2c01833

Poyet, M., et al. (2019). Culturomics of the human gut microbiome: A new approach to explore microbial diversity. *Microbial Biotechnology*, 12(5), 811–823. DOI: 10.1111/1751-7915.13454

Qin, J., et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. DOI: 10.1038/nature11450

Quince, C., Walker, A. W., et al. (2017). Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nature Biotechnology*, 35(9), 833–844. DOI: 10.1038/nbt.3935

Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1), 24–31. DOI: 10.1016/j.it.2005.11.006

Reynolds, E. S., & Rice, R. H. (1974). The electron microscope in microbiology. *Science*, 184(4136), 515–523. DOI: 10.1126/science.184.4136.515

Ridaura, V. K., et al. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341(6150), Article 1241214. DOI: 10.1126/science.1241214

Rinke, C., Schwientek, P., Sczyrba, A., et al. (2013). Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature*, 499(7459), 431–437. DOI: 10.1038/nature12352

Rob, M., et al. (2025). Microbial signatures and therapeutic strategies in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurology*, 24(3), 215–228. DOI: 10.1016/S1474-4422(25)00022-1

Rogers, G. B., et al. (2016). Microbiota and colorectal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(3), 129–130. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.18

Rogers, G. B., van der Gast, C. J., et al. (2022). Microbial dysbiosis in the gut and its implications for health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 20(10), 575–591. DOI: 10.1038/s41579-022-00689-x

Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(5), 313–323. DOI: 10.1038/nri2515

Sadredini, M., et al. (2024). The role of short-chain fatty acids in the modulation of neuroinflammation in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, 21(1), Article 45. DOI: 10.1186/s12974-024-03041-3

Salim, S. Y., Kaplan, G. G., & Madsen, L. L. (2013). Air pollution effects on the gut microbiota. *Gut Microbes*, 4(6), 512–519. DOI: 10.4161/gmic.26315

Salminen, S., et al. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 649–667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-x

Samarra, A., Alcañiz, A. J., et al. (2025). Breastfeeding and early Bifidobacterium-driven microbial colonization shape the infant gut resistome. *Nature Microbiology*, 10(7), 1142–1155. DOI: 10.1038/s41564-025-01741-2

Sarkar, A., et al. (2024). Microbial transmission in the social microbiome and host health and disease. *Nature Ecology & Evolution*, 8(1), 12–25. DOI: 10.1038/s41559-023-02265-1

Satokari, R. (2020). High intake of sugar and the balance between pro- and anti-inflammatory gut bacteria. *Nutrients*, 12(5), Article 1348. DOI: 10.3390/nu12051348

Scher, J. U., et al. (2013). Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*, 2, Article e01202. DOI: 10.7554/eLife.01202

Schellenberger, S., Bähler, M., & Koller, D. (2014). Automated image analysis for microbiome research. *Frontiers in Microbiology*, 5, Article 412. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00412

Selva Kumar Thirumalaisamy, S. S., Jacob, J., et al. (2026). Role of Akkermansia muciniphila in improving gut health for the prevention of type 2 diabetes. *Archives of Microbiology*, 208(2), Article 45. DOI: 10.1007/s00203-025-04221-x

Sender, R., Fuchs, S., et al. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLOS Biology*, 14(8), e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533

Seng, P., et al. (2009). MALDI-TOF mass spectrometry applications in clinical microbiology. *Future Microbiology*, 4(9), 1141–1154. DOI: 10.2217/fmb.09.80

Shedhaf, L., et al. (2024). Microbial colonization programs are structured by breastfeeding and guide healthy respiratory development. *Cell*, 187(20), 5523–5539. DOI: 10.1016/j.cell.2024.08.039

Shruthi, P., Divakar, S., et al. (2026). Impact of inulin consumption on mental and behavioral health. Στο *Dietary Fiber and Human Health* (σσ. 185–201). Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-443-13233-9.00010-4

Shu, S. A., et al. (2018). Microbiota and food allergy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 55(2), 163–173. DOI: 10.1007/s12016-018-8723-y

Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2014). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 291–307. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.020

Sidhu, S. R. K., Kok, C. W., et al. (2023). Effect of plant-based diets on gut microbiota: A systematic review of interventional studies. *Nutrients*, 15(6), Article 1481. DOI: 10.3390/nu15061481

Singh, R. P., & Bhardwaj, A. (2023). β -glucans: A potential source for maintaining gut microbiota and the immune system. *Frontiers in Nutrition*, 10, Article 1143431. DOI: 10.3389/fnut.2023.1143431

Sinha, A., et al. (2020). Loss of gut microbial-derived secondary bile acids in patients with ulcerative colitis. *Cell Host & Microbe*, 27(4), 530–542. DOI: 10.1016/j.chom.2020.01.021

Sokol, H., et al. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16731–16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105

Statovci, D., Aguilera, M., MacSharry, J., & Melgar, S. (2017). The impact of Western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Frontiers in Immunology*, 8, Article 838. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00838

Stilling, R. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbial genes, brain & behaviour - Epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, Brain and Behavior*, 13(1), 69–86. DOI: 10.1111/gbb.12109

Suez, J., Zmora, N., et al. (2018). Post-antibiotic gut mucosal microbiome reassembly is fragile and does not recover full diversity. *Cell*, 178(6), 1386–1399. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.047

Tadese, D. A., et al. (2025). The microbiome's influence on obesity: Mechanisms and therapeutic potential. *International Journal of Obesity*, 49(3), 312–325. DOI: 10.1038/s41366-025-01412-1

Tajik, N., et al. (2020). Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nature Communications*, 11(1), Article 1995. DOI: 10.1038/s41467-020-15840-7

Talukdar, J. R., et al. (2024). The effects of inulin-type fructans on cardiovascular disease risk factors: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 119(2), 412–425. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.11.015

Tang, Y., Huang, J., & Hu, H. (2019). Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(39), Article e17232. DOI: 10.1097/MD.00000000000017232

Tap, J., et al. (2017). Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 152(1), 111–123. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.049

Tohumcu, E., et al. (2024). *Helicobacter pylori* and the human gastrointestinal microbiota: A multifaceted relationship. *Microorganisms*, 12(7), Article 1312. DOI: 10.3390/microorganisms12071312

Tomofuji, Y., et al. (2022). Metagenome-wide association study of gut microbiome identified novel etiology of systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(3), 407–414. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221071

Tsukuda, N., Yahagi, K., et al. (2021). Key bacterial taxa and metabolic pathways affecting gut short-chain fatty acid profiles in early life. *The ISME Journal*, 15(9), 2574–2590. DOI: 10.1038/s41396-021-00944-4

Turnbaugh, P. J., Hamady, M., et al. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480–484. DOI: 10.1038/nature07540

Tyagi, S., & Katara, P. (2024). Metatranscriptomics: A tool for clinical metagenomics. *Microbiology*, 170(8), Article 001421. DOI: 10.1099/mic.0.001421

Ullah, H., et al. (2025). Gut microbiota therapy in gastrointestinal diseases. *Microbial Pathogenesis*, 191, Article 106612. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106612

van de Wouw, M., Schellekens, H., et al. (2017). Microbiota-gut-brain axis: Modulator of host metabolism and appetite. *The Journal of Nutrition*, 147(5), 727–745. DOI: 10.3945/jn.116.240481

van den Bogert, B., et al. (2014). Isolation and characterization of gut bacteria: Current techniques and future perspectives. *FEMS Microbiology Letters*, 355(2), 83–92. DOI: 10.1111/1574-6968.12456

van Nood, E., Vrieze, A., et al. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 368(5), 407–415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037

Van Pham, T., Fehlbaum, S., et al. (2021). Effects of colon-targeted vitamins on the composition and metabolic activity of the human gut microbiome: A pilot study. *Gut Microbes*, 13(1), Article 1875150. DOI: 10.1080/19490976.2021.1875150

Vaughn, B. P., Rank, K. M., et al. (2019). Fecal microbiota transplantation: Current status in treatment of GI and liver disease. *Clinical Therapeutics*, 41(7), 1368–1381. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.04.019

Verma, A., Bhagchandani, T., et al. (2024). Short-chain fatty acid (SCFA) as a connecting link between microbiota and gut-lung axis—A potential therapeutic intervention to improve lung health. *Frontiers in Immunology*, 15, Article 1354321. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1354321

Vijay, K., et al. (2022). Engineered microbiota for targeted therapy: Prospects and challenges. *Biotechnology Advances*, 54, Article 107812. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2021.107812

Vogt, N. M., et al. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7(1), Article 13537. DOI: 10.1038/s41598-017-13601-y

Walsh, K. P., & Mills, K. H. G. (2013). Dendritic cells and other innate determinants of T helper cell polarization. *Trends in Immunology*, 34(11), 521–530. DOI: 10.1016/j.it.2013.07.006

Wang, J., & Ji, H. (2019). Tight junction proteins in the weaned piglet intestine: Roles and regulation. *Biomed Research International*, 2019, Article 2504261. DOI: 10.1155/2019/2504261

Wang, S., Ju, D., & Zeng, X. (2024). Mechanisms and clinical implications of human gut microbiota-drug interactions in the precision medicine era. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 14(1), 12–28. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.09.004

Wang, Z., et al. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57–63. DOI: 10.1038/nature09922

Wexler, H. M. (2007). *Bacteroides*: The good, the bad, and the bug. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), 593–621. DOI: 10.1128/CMR.00008-07

Wu, L., et al. (2021). Crosstalk between PPARs and gut microbiota in NAFLD. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 136, Article 111253. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111253

Wu, H. J., & Wu, E. (2012). The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*, 3(1), 4–14. DOI: 10.4161/gmic.19320

Yano, J. M., et al. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264–276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047

Ye, J., Wu, Z., et al. (2022). Role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: Advanced research-based review. *Frontiers in Immunology*, 13, Article 1024345. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1024345

Yilmaz, Y., et al. (2017). The role of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 28(6), 425–431. DOI: 10.5152/tjg.2017.17405

Zang, J., Xiao, L., et al. (2026). Advances in dietary modulation of the intestinal barrier: Mechanistic, structural, and functional insights. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 74(3), 812–825. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b04930

Zhang, P. (2022). Influence of foods and nutrition on the gut microbiome and implications for intestinal health. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), Article 9502. DOI: 10.3390/ijms23169502

Zhang, X., et al. (2020). The gut-joint axis in Rheumatoid Arthritis: New insights into pathogenesis. *Lancet Rheumatology*, 2(11), e712–e722. DOI: 10.1016/S2666-9913(20)30212-3

Zhu, X., Zhang, C., et al. (2024). Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: The new dawn of improving Hashimoto thyroiditis. *Frontiers in Immunology*, 15, Article 1342114. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1342114

Zhang, Y., et al. (2020). Microbiota-targeted therapy: A promising approach for autoimmune diseases. *International Immunopharmacology*, 85, Article 106680. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106680

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.