



ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Βογιατζόγλου Αναστάσιος

Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας

Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Ορισμοί

- Microbiota: το σύνολο των μικροβίων σε μια ανατομική περιοχή, πχ πνεύμονες, έντερο, στοματοφάρυγγας
- Microbiome: το σύνολο των γονιδιωμάτων των μικροβίων σε μια ανατομική περιοχή

Alexander J. Adamia and Jorge L. Cervantes. The Microbiome at the Pulmonary Alveolar Niche: How It Affects the Human Innate Response against Mycobacterium tuberculosis Alexander. *Physiol Behav* [Internet]. 2017;176(5):139–48.

Μεθοδολογικά ζητήματα

- 16s rRNA sequencing
 - ✓ Κρίσιμο βήμα για τον προσδιορισμό των μικροβιωμάτων
 - ✓ Προσδιορισμός βακτηριακών κοινοτήτων από ένα βιολογικό δείγμα
 - ✓ Golden standard για την μελέτη του μικροβιώματος
- ↓
- ✓ Βακτηριακό μικροβίωμα, όχι από μύκητες/ιούς

Shah T, Shah Z, Baloch Z, Cui XM. The role of microbiota in respiratory health and diseases, particularly in tuberculosis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;143:112108

- Μικροβιακή ποικιλότητα (microbial diversity)
 - ✓ Ο δείκτης που μετράται στις μελέτες για το μικροβίωμα
 - ✓ Πόσα είδη μικροβίων είναι παρόντα στο δείγμα

Wu BG and Segal LN. The Lung Microbiome and its Role in Pneumonia, *Clin Chest Med*. 2018 December ; 39(4): 677–689

Εντερικό μικροβίωμα

✓ Έντερο

- Σύνθετο οικοσύστημα
- 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς

✓ Ρόλοι εντερικών μικροβίων

- Συμμετοχή σε πέψη, απορρόφηση θρεπτικών συστατικών
- Ρύθμιση ανοσολογικής απόκρισης
- Προστασία από παθογόνα

✓ Ανοσοτροποποιητική δράση

- Τοπικά στο έντερο
- Και σε άλλα όργανα, πχ πνεύμονες – “gut-lung axis”

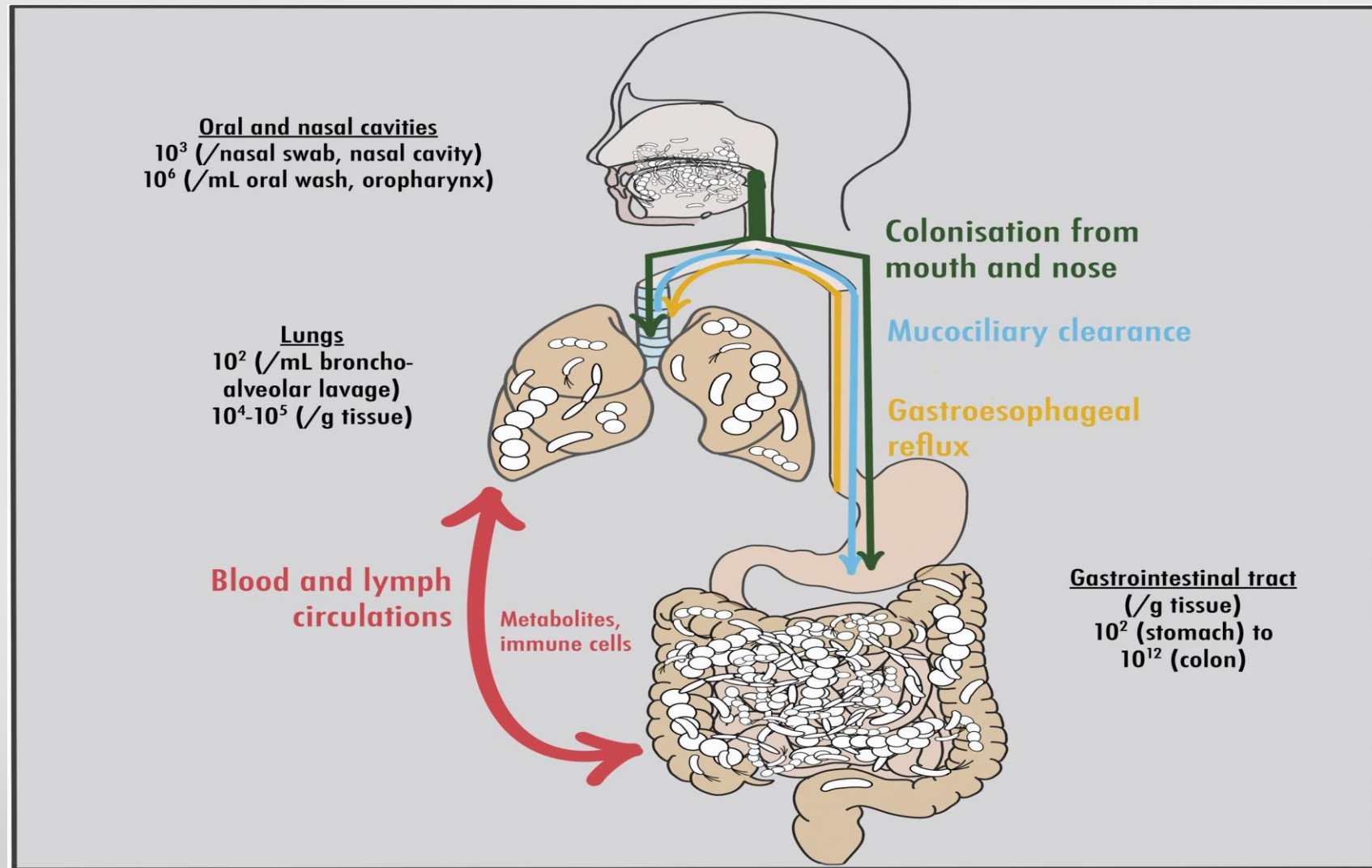
Gut-lung axis

○ Εντερικά βακτήρια

- Παραγωγή ουσιών, όπως μεταβολίτες και φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές
- Συμμετοχή στην ομοιοστασία του ανοσοποιητικού συστήματος
- Short-chain fatty acids (SCFAs)

○ Διαταραχή της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος

- Τροποποίηση της παραγωγής μεσολαβητών
- Τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης
- Διαταραχή ομοιοστασίας



Saint-Criq V, Lugo-Villarino G, Thomas M. Dysbiosis, malnutrition and enhanced gut-lung axis contribute to age-related respiratory diseases. Ageing Res Rev [Internet]. 2021;66(December 2020):101235

Μικροβίωμα των πνευμόνων

- Προ του 2010: πνεύμονες → στείρο περιβάλλον σε υγιή άτομα
- 2010: 1^η αναφορά για μικροβίωμα του πνεύμονα
- Αρχικά: debate αν το βακτηριακό DNA στα δείγματα
 - Προέλευση από μικρόβια που «κατοικούν» στους πνεύμονες
 - Προέλευση από εισπνοή μικροοργανισμών ή επιμόλυνση
- Πλέον: γενική συναίνεση
 - Παρουσία μικροβίων σε κατώτερο αναπνευστικό υγιών ατόμων
 - Μικροβιακές κοινότητες με λειτουργίες

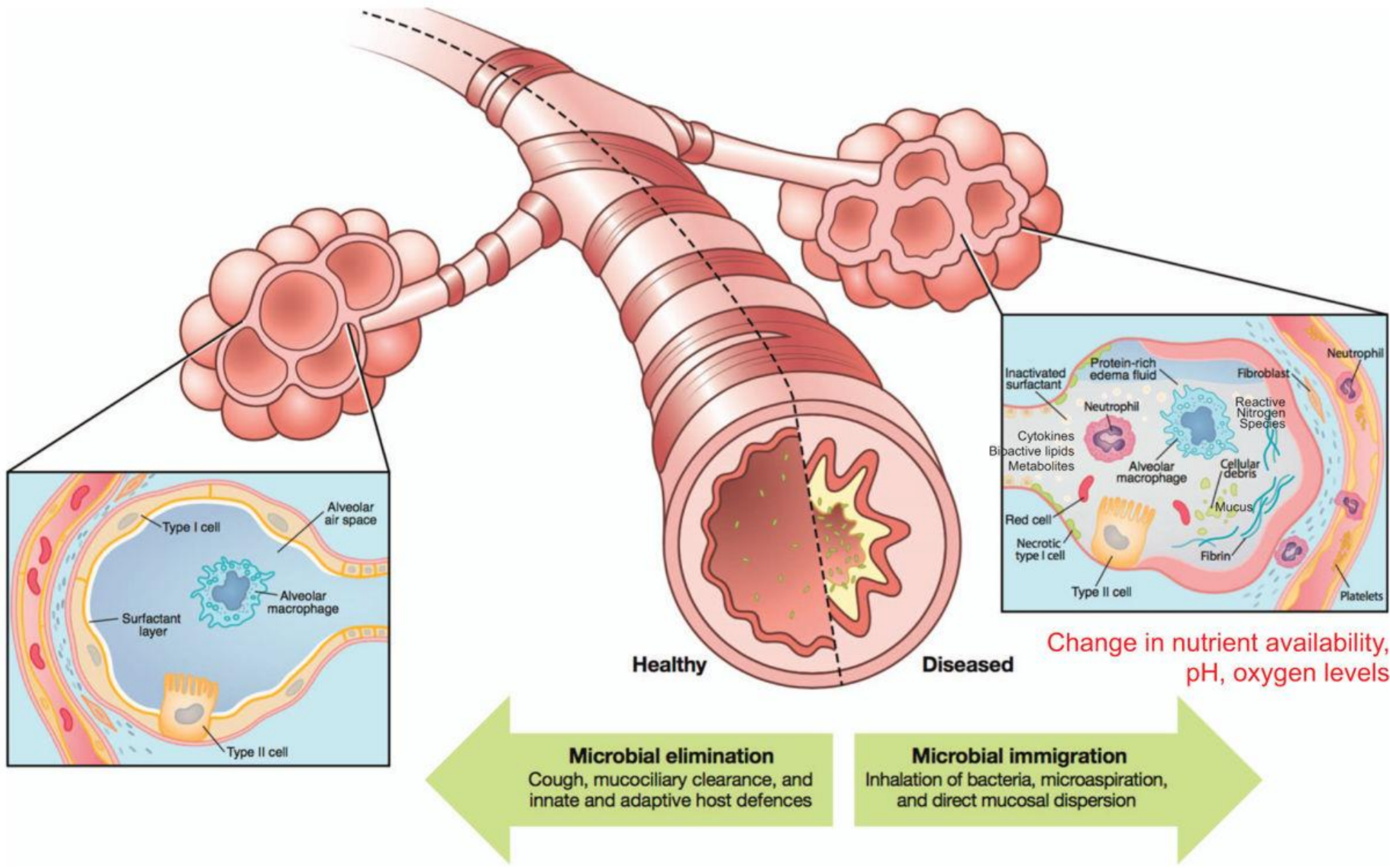
Μικροβίωμα των πνευμόνων

- 100 διαφορετικά είδη (taxa) μικροβίων
 - Κυρίως από δείγματα BAL
 - Πχ *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*
- Μοντέλο “Life in Antarctica”
 - ✓ Σταθερή μικρή βακτηριακή παρουσία στους κατώτερους αεραγωγούς
 - ✓ Σε αλλαγή των χαρακτηριστικών του περιβάλλοντος: μεγαλύτερος αποικισμός

Huffnagle GB, Dickson RP and Lukacs NW (2017). The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street, *Mucosal Immunol.* 2017 March ; 10(2): 299–306

Παράγοντες που διαμορφώνουν το μικροβίωμα των πνευμόνων

1. Μετανάστευση των μικροβίων μέσω των αεραγωγών
 - Μικρο-εισροφήσεις φαρυγγικών εκκρίσεων
 - Εισπνοή βακτηρίων μέσω του αέρα
 - Μετανάστευση κατά μήκος των αεραγωγών μέσω της επιφάνειας των βλεννογόνων
2. Μικροβιακή εξάλειψη
 - Βλεννοκροσσωτή κάθαρση
 - Βήχας
 - Ανοσιακή απόκριση
3. Ρυθμός αναπαραγωγής των μικροβίων
 - Φλεγμονή



Huffnagle GB, Dickson RP and Lukacs NW (2017). The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street, *Mucosal Immunol.* 2017 March ; 10(2): 299–306

Φλεγμονή και πνευμονικό μικροβίωμα

1. Αύξηση διαπερατότητας τριχοειδών

- ✓ Παροχή κρίσιμων θρεπτικών συστατικών για την ανάπτυξη των μικροβίων

2. Βλάβη του επιθηλίου

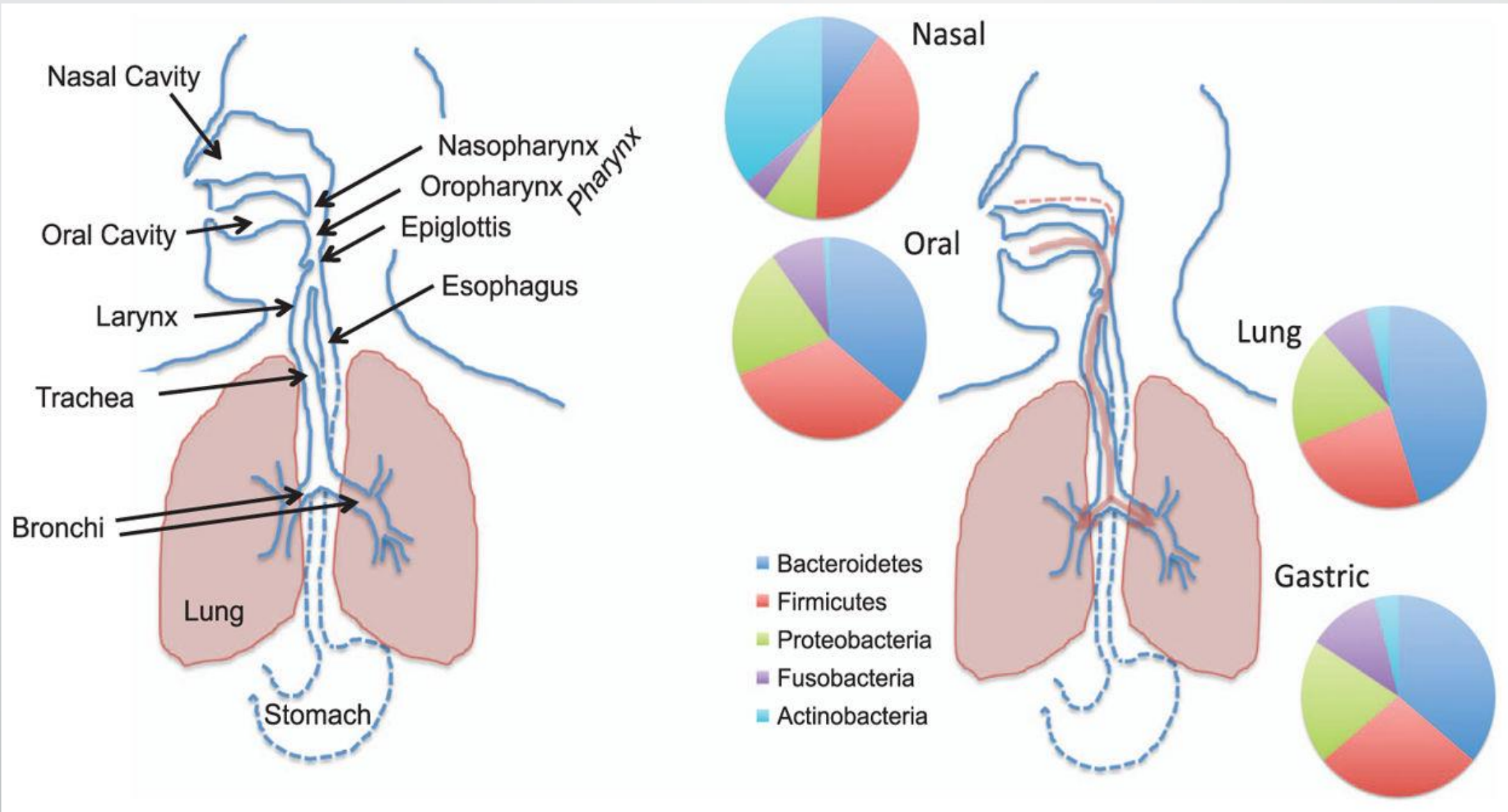
- ✓ Εκτεθειμένα σημεία του φραγμού της βασικής μεμβράνης
- ✓ Διευκόλυνση προσκόλλησης μικροβίων

3. Κατεστραμμένα επιθηλιακά κύτταρα

- ✓ Απελευθέρωση κυτοκινών
- ✓ Συγκέντρωση κυττάρων ανοσοποιητικού και υπερπλασία κυλινδρικών κυττάρων
- ✓ Αύξηση βλέννης
- ✓ Δημιουργία αναερόβιων συνθηκών
- ✓ Διευκόλυνση ορισμένων ειδών μικροβίων

4. Κύτταρα ανοσοποιητικού

- ✓ Παραγωγή ουσιών (μεσολαβητών φλεγμονής)
- ✓ Τροποποίηση λοιμογόνου δύναμης μικροβίων



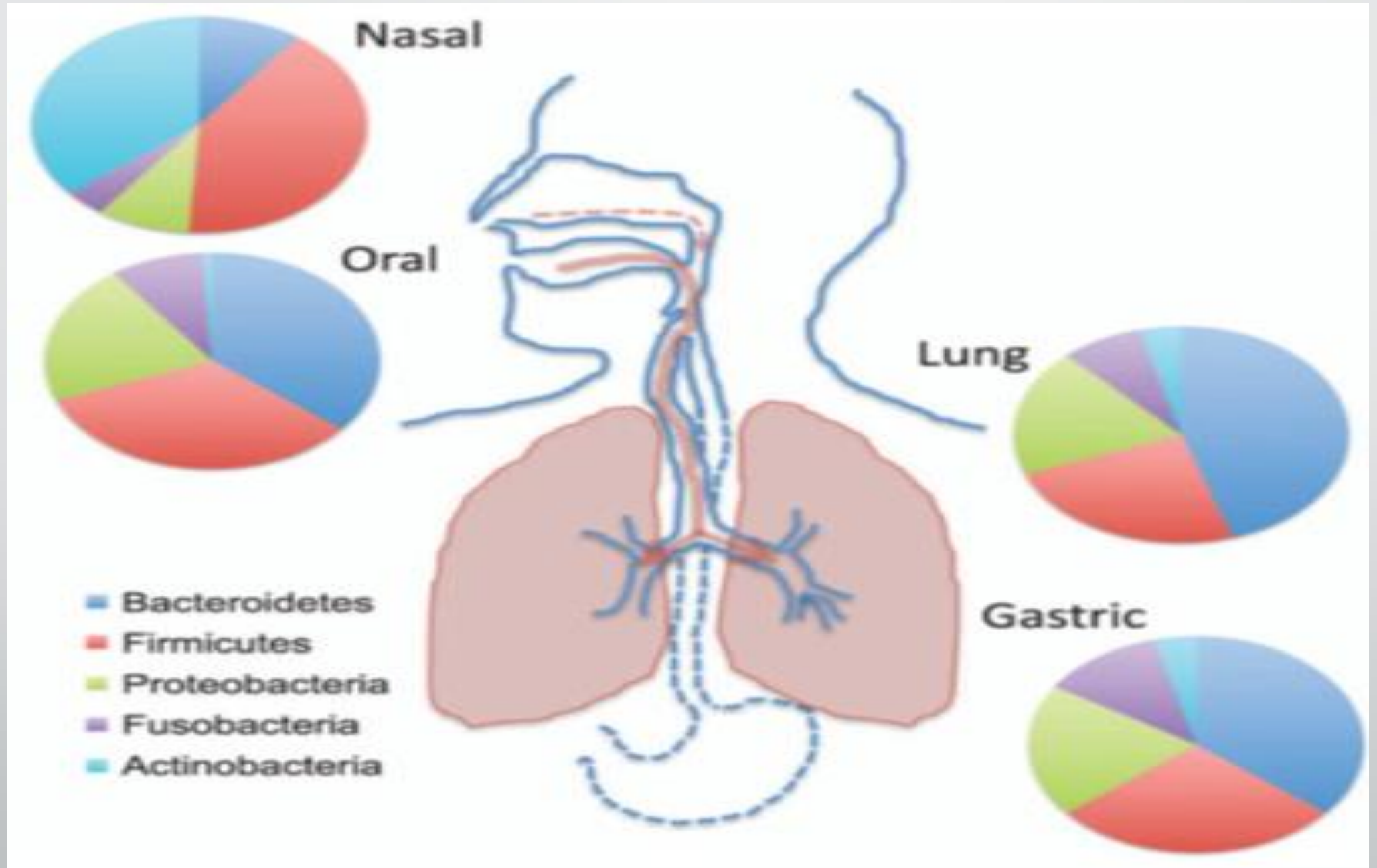
Huffnagle GB, Dickson RP and Lukacs NW (2017). The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street, *Mucosal Immunol.* 2017 March ; 10(2): 299–306

Διαφορές εντέρου-πνευμόνων ως προς το μικροβίωμα

Υγιή άτομα	Εμπόδια μετακίνησης	Θερμοκρασία	O ₂	Αμυντικοί μηχανισμοί
Έντερο	<ul style="list-style-type: none">• Όξινο pH στομάχου• Αλκαλικό pH εντέρου• Μεγάλος ανταγωνισμός από μικρόβια παχέος	Σταθερή θερμοκρασία γαστρεντερικού σωλήνα-37ο C	Αναερόβιο περιβάλλον	Σε ορισμένα σημεία στερείται WBC
Πνεύμονες	Σχεδόν ελεύθερη ροή αέρα	<ul style="list-style-type: none">• Θερμοκρασία περιβάλλοντος στην αρχή της στοματικής κοιλότητας• Θερμοκρασία πυρήνα σώματος στις κυψελίδες	Αερόβιο περιβάλλον	Διαρκείς αμυντικοί μηχανισμοί <ul style="list-style-type: none">• Κυψελιδικά μακροφάγα• Επιφανειοδραστικός παράγοντας

Μικροβίωμα και πνευμονία

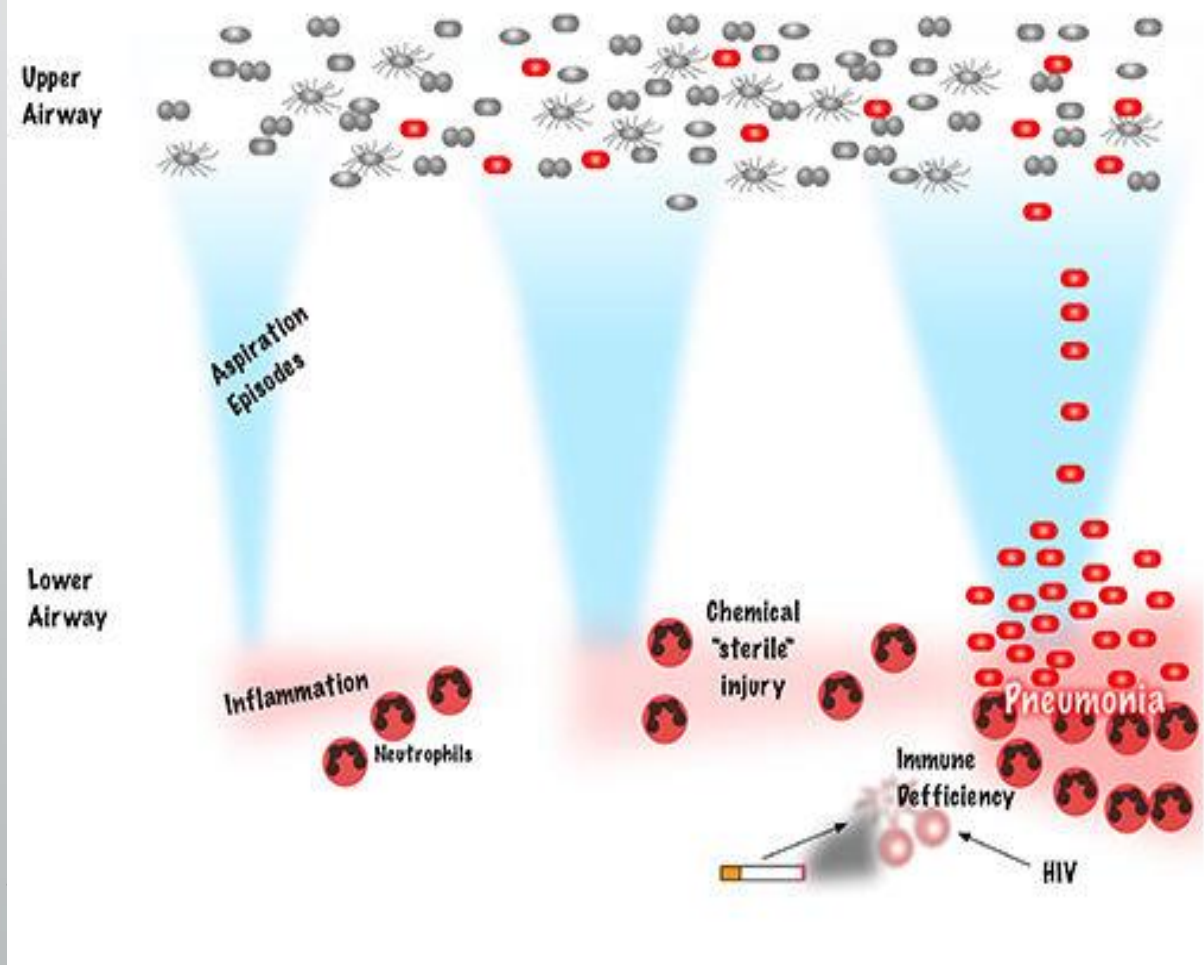
- Σύσταση των μικροβίων του στοματοφάρυγγα
 - ✓ Δεν επηρεάζεται
- Πνευμονικό μικροβίωμα
 - ✓ Αλλάζει η σχετική αναλογία κάποιων σημαντικών μικροβίων (*Prevotella*)
↓
 - ✓ Αλλαγή παραγόμενων από τα βακτήρια μεταβολιτών και μεσολαβητών
↓
 - ✓ Αλλαγή ομοιοστασίας ανοσοποιητικού



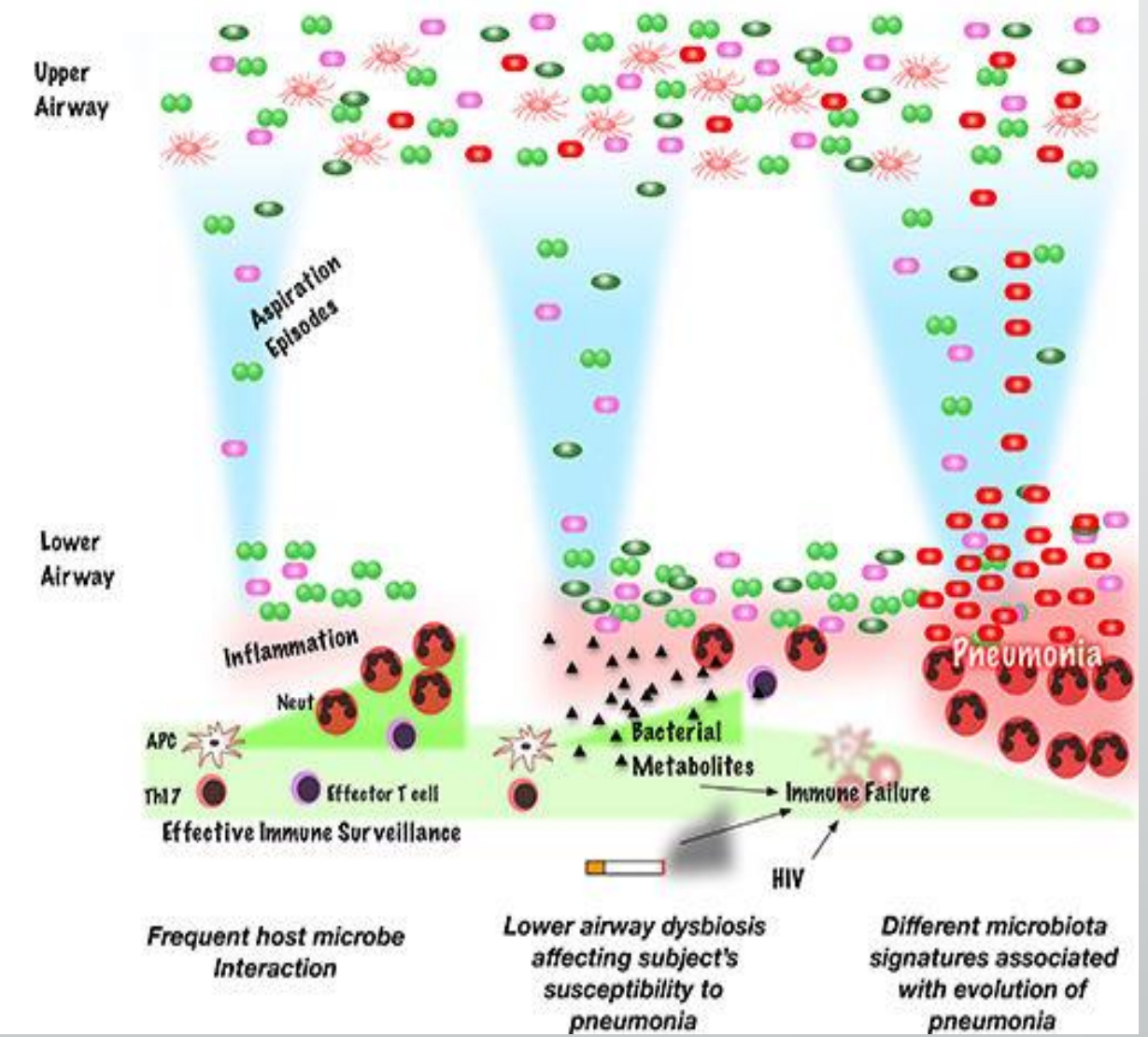
Μικροβίωμα και πνευμονία

- Μεταβολή της σύστασης του πνευμονικού μικροβιώματος από *Bacteroidetes* προς *Gamma proteobacteria*
 - Περιλαμβάνουν πολλά γνωστά Gram (-) παθογόνα
 - Δυνατότητα χρησιμοποίησης παραπροϊόντων φλεγμονής για αναερόβια μεταβολική δραστηριότητα
 - Παραγωγή ουσιών που επιτείνουν τη φλεγμονή
 - Σε αντίθεση με μικρόβια που προάγουν την ομοιοστασία (*Prevotella*)
- Πνευμονία: αυξάνεται η αναλογία βλαπτικών-προστατευτικών βακτηρίων
- Επικράτηση βλαπτικών σε χρόνια αναπνευστικά νοσήματα
 - ΧΑΠ
 - Κυστική ίνωση

A. Dichotomized commensal / pathogen view

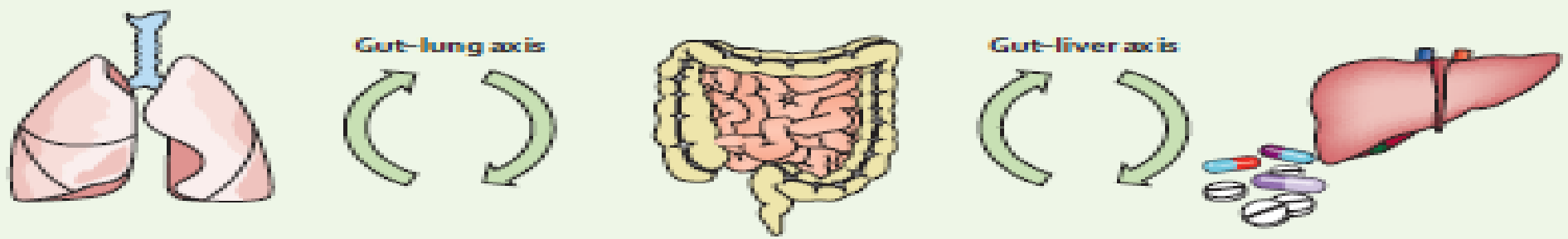


B. Microbiota host interaction



Μικροβίωμα και TB

- Παθογένεση της TB
 - ✓ Σημαντικές οι Τύπου 1 και 2 ανοσολογικές αντιδράσεις
- Παράγοντες κινδύνου για TB
 - ✓ Πχ κάπνισμα, αλκοόλ, ΣΔ, υποθρεψία, HIV λοίμωξη
 - ✓ Προκαλούν διαταραχή του μικροβιώματος των πνευμόνων ή του εντέρου
 - ✓ Διαταραχή παραγωγής μεταβολιτών (πχ αραχιδονικό οξύ) ή προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών (πχ IL-17)
 - ✓ Διαταραχή της αντίστασης του ξενιστή στο *M. tuberculosis*

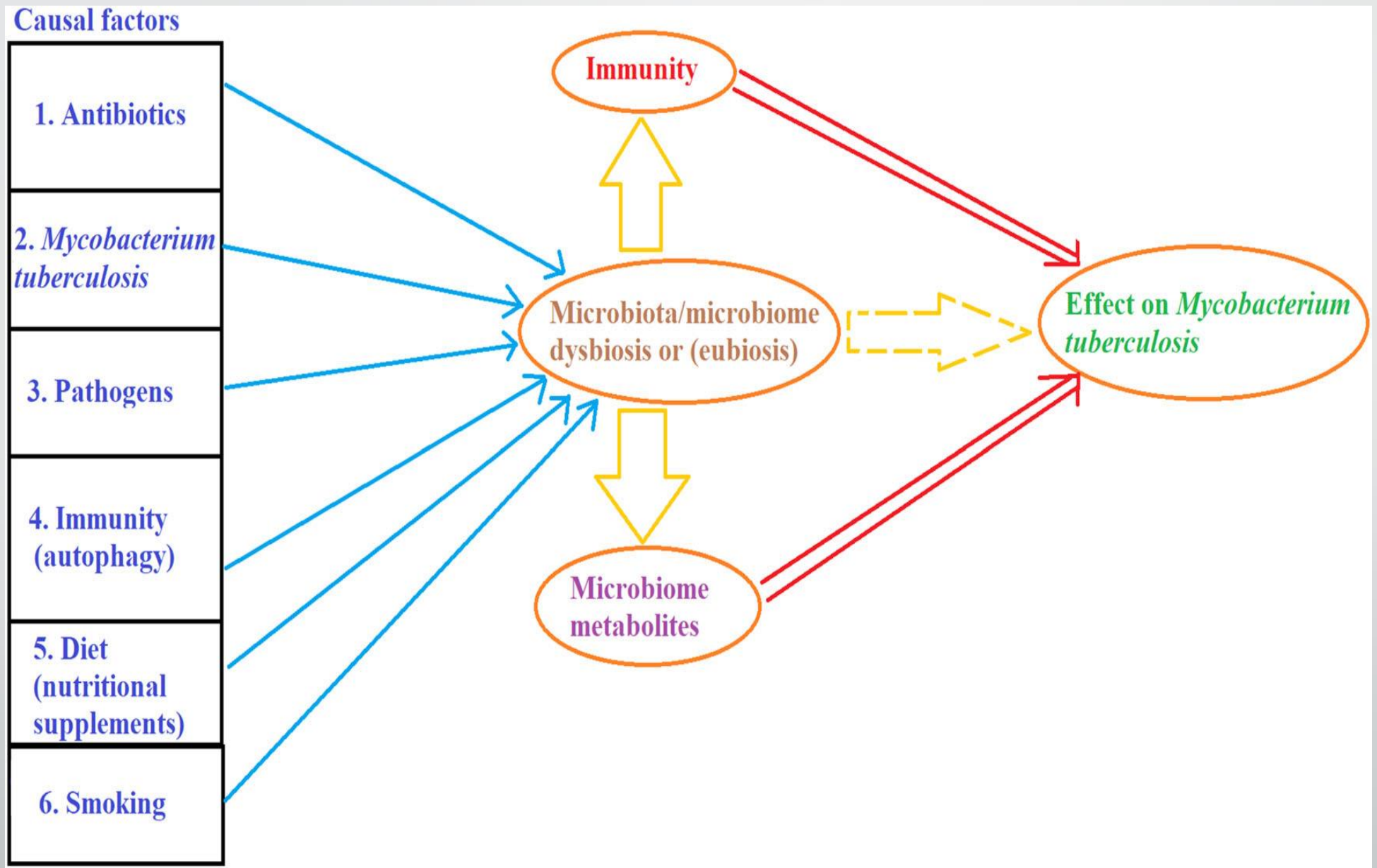


- Cross-translocation of metabolites, microbes, and cytokines modulating inflammation and immune responses
- Distal impact of *Helicobacter pylori* on lung microbiome

- Modulation of drug metabolism in liver by gut microbiome
- Impact of drug bioavailability on the gut microbiome

Factors known to modulate the risk of tuberculosis disease progression, hepatic tuberculosis drug metabolism, and, separately, lung or gut microbiota

	Lung microbiota	Gut microbiota	Hepatic drug metabolism
Alcohol	Unknown	↑ Proteobacteria, ↓ Bacteroidetes	Promotes antituberculosis drug-induced hepatotoxicity
HIV	↑ <i>Prevotella</i> , ↑ <i>Veillonella</i> , ↑ <i>Streptococcus</i>	↓ <i>Rikenellaceae</i> , ↓ <i>Bacteroidaceae</i> , ↓ <i>Lachnospiraceae</i> or ↓ <i>Ruminococcaceae</i>	Increases risk of tuberculosis drug-induced liver injury
Malnutrition	Unknown	↑ <i>Enterococcus faecalis</i> , ↑ <i>Streptococcus gallolyticus</i> , ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , ↓ <i>Bacteroides</i> spp., ↓ <i>Bifidobacterium</i> spp	Malnutrition promotes antituberculosis-drug induced hepatotoxicity
Smoking	Minimal effect on microbiota	↑ Proteobacteria, ↑ Bacteroidetes, ↓ Actinobacteria, ↓ Firmicutes	No data
Diabetes	Unknown	↓ Firmicutes	Unknown
Air pollution	↑ <i>Neisseria</i> , ↑ <i>Streptococcus</i> , ↓ <i>Tropheryma</i>	↑ Firmicutes, ↓ Bacteroidetes	Unknown



Μικροβίωμα και anti-TB αγωγή

- Κάθε αντιβιοτική αγωγή επιδρά στο μικροβίωμα
- Ενδείξεις ότι η αντιφυματική αγωγή εξαλείφει εκείνα τα είδη μικροβίων που χρειάζονται για την τύπου 2 ανοσολογική αντίδραση



- Υποτροπή
- Περισσότερη έρευνα απαιτείται

Naidoo CC, Nyawo GR, Wu BG, Walzl G, Warren RM, Segal LN, et al. The microbiome and tuberculosis: state of the art, potential applications, and defining the clinical research agenda. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019;7(10):892–906.

Μικροβίωμα και κυστική ίνωση

- Μείωση της βακτηριακής ποικιλότητας (bacterial diversity)
 - ✓ Συσχετίζεται με πρόοδο της νόσου και αποικισμό από παθογόνους μικροοργανισμούς
- Χαμηλή βακτηριακή ποικιλότητα
 - ✓ Προηγείται της εμφάνισης παροξύνσεων

Μικροβίωμα και ΧΑΠ

- Μικρότερη βακτηριακή ποικιλότητα σε μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ σε σχέση με ήπια νόσο και υγιή άτομα
- Αλλαγές στη μικροβιακή σύσταση των πνευμόνων
 - ✓ Φλεγμονή
 - ✓ Παροξύνσεις
- Αλλαγές βακτηριακού μικροβιώματος σε ασθενείς με ΧΑΠ και μηχανικό αερισμό

Μικροβίωμα και COVID-19

- Συστηματική ανασκόπηση 543 άρθρων
 - ✓ Αλλαγή της σύνθεσης του μικροβιώματος εντέρου και πνευμόνων σε ασθενείς με Covid-19 λοίμωξη
 - ✓ Έντονη παρουσία ευκαιριακών παθογόνων
 - ✓ Πιθανά αποτέλεσμα της ανοσιακής απόκρισης στον ιό
 - ✓ Συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου: αβέβαιη

Yamamoto S, Saito M, Tamura A, Prawisuda D, Mizutani T, Yotsuyanagi H. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. PLoS One [Internet]. 2021;16(6 June):1–13.

Μικροβίωμα από μύκητες και ιούς

- Μη βακτηριακοί οργανισμοί μελετώνται ελάχιστα στη βιβλιογραφία
- Τεχνικές δυσκολίες
 - ✓ Γονιδιακές μεθόδους
 - ✓ Βάσεις δεδομένων
- Ενδείξεις αλληλεπίδρασης με το βακτηριακό μικροβίωμα των πνευμόνων
 - ✓ Πιθανός ρόλος στην ανοσιακή απόκριση

Μελλοντικές προεκτάσεις

Ερωτήματα προς απάντηση

- Οι διαφορές στο πνευμονικό μικροβίωμα είναι αυτές που προκαλούν νόσο ή απλά ένας δείκτης βλάβης/φλεγμονής???
- Μπορεί το πνευμονικό μικροβίωμα να μεταβληθεί με θεραπευτικές παρεμβάσεις ώστε να αλλάξει η έκβαση της νόσου???

Προκλήσεις

- Χρήση αντιβιοτικών που επηρεάζουν λιγότερο το πνευμονικό μικροβίωμα
- Χρήση προβιοτικών ή πρεβιοτικών
- Εισπνοή μίγματος συγκεκριμένων μικροβιακών ειδών ή μεταβολιτών προς αποκατάσταση υγιούς πνευμονικού μικροβιώματος

Huffnagle GB, Dickson RP and Lukacs NW (2017). The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street, *Mucosal Immunol.* 2017 March ; 10(2): 299–306

Wu BG and Segal LN. The Lung Microbiome and its Role in Pneumonia, *Clin Chest Med.* 2018 December ; 39(4): 677–689



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!