***Μικροβίωμα - Φλεγμονή - Αυτοανοσία***

Δημήτριος Π. Μπόγδανος,

Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων

Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Στοιχεία Αλληλογραφίας**

Δημήτριος Π. Μπόγδανος,

Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,

Πτέρυγα 1Α, Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας,

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μεζούρλο 4110, Λάρισα

Τηλέφωνο: 241 350 2813,

E-mail: bogdanos@med.uth.gr

Ιστοσελίδα:www.autorheumatology.com

<https://www.drbogdanos.com>

**Keywords**: αυτοανοσία, αυτοαντισώματα, ρυθμιστικά κύτταρα, autoinfectome, infectome

**Περίληψη**

Νέα δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι το μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση του ανοσοποιητικού μας συστήματος και συμμετέχει εξ ολοκλήρου ή εν μέρει (σε συνδυαμό με γενετικους, επιγενετικούς και περιβαλλοντικους) στην διαταραχή της ανοσοανοχής και την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα περισσότερα από αυτά τα δεδομένα έχουν προκύψει από μελέτες σε πειρμαματικά μοντέλα αυτοανόσων νοσημάτων. Στην παρούσα φάση, περισσότερα δεδομένα απαιτούνται από μεταφραστικές έρευνες σε προοπτικές μελέτες. Ο ρόλος της αλληλεπίδρασης ιογενών λοιμώξεων με αυτοάνοσο δυναμικό και φαινοτύπων μικροβιώματος σε καθεστώς δυσβίωσης που οδηγεί σε ανεπάρκεια ανοσορυθμιστικών μηχανισμός παραμένει ασαφώς καθορισμενος και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Όλοι οι πολυκύτταροι οργανισμοί συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων ζουν σε στενή συσχέτιση με τα γύρω μικρόβια. Τα μικρόβια αποικίζουν το σώμα μας από τη γέννηση και παραμένουν μέχρι θανάτου, παρεμβαίνοντας στην ανάπτυξη των συστημων﷽﷽﷽﷽﷽﷽μ Καθηγητμικροβαρα. Η κλινικικανάτων του οργανισμού μας, μεταξύ άλλων και του ανοσοποιητικού μας συστήματος. Κάθε μέρος της επιφάνειας του σώματός μας, κάθε κοιλότητα μας σε επικοινωνία με το περιβάλλον αποικίζεται. Ο αριθμός αυτών των μικροοργανισμών, συλλογικά γνωστός ως μικροβίωμα είναι περίπου δεκαπλάσιος από εκείνον των ανθρώπινων κυττάρων μας1. Τελικά, ο οργανισμός μας είναι ένα ‘υβριδικό σύστημα’ που αποτελείται από ανθρώπινα και μικροβιακά κύτταρα. Με την πάροδο του χρόνου οι άνθρωποι εξελίχθηκαν μαζί με τρισεκατομμύρια μικροβίων που κατοικούσαν στο σώμα μας σε μια κατάσταση συμβίωσης. Η συμβίωση διακρίνεται σε δύο μεγάλους λειτουργικούς φαινότυπους, την αρμονική συμβίωση (eubiosis) μεταξύ του ανθρώπινου οργανισμού (και των κυττάρων του) και των μικροβιακών (μικρο)οργανισμών και τον αντίθετό του, δηλαδή την δυσαρμονική συμβίωση γνωστή και ως **δυσβίωση (λέξη αντι-δάνειο από τον όρο dysbiosis ή disbiosis)**2. Οι φαινότυποι αυτοί είναι δυναμικοί και εξελίσσονται κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου από τον ένα στον άλλο κάτω από την επίδραση διαφόρων ενδογενών και εξωγενών παραγόντων. Η δυσβίωση συνη ασθένεια δεν θα είναι εύκολη μικροβιακδέεται άμεσα με την ανάπτυξη φλεγμονωδών διεργασιών που οδηγούν στην φλεγμονή, κυτταρική καταστροφή και ιστική βλάβη και έχει συνδεθεί με πολλές διαταραχές, μεταξύ των οποίων και των αυτοάνοσων νοσημάτων3. ***Τα τελευταία χρόνια, γίνεται μια έντονη προσπάθεια να διακρίνουμε ευρέως τα «υγιή» από τα «ανθυγιεινά» μικροβιώματα, τα πρώτα από αυτά που συνδέονται με - ή είναι υπεύθυνα για - διάφορες ετερογενείς ασθένειες***. **Η αναζήτηση αυτθειες, ﷽﷽﷽αιτητικπ(n=t patients with f Thessalyή είναι εξαιρετικά πολύπλοκη**.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι το μικροβίωμα του εντέρου ποικίλλει από άτομο σε άτομα ή ακόμη και μεταξύ του ίδιου ατόμου και επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, εποχιακούς παράγοντες, διαιτητικές συνήθειες, εμβολιασμούς, λήψη φαρμάκων (όπως για παράδειγμα αντιβιοτικών). Παρότι τα μικροβιγμα. ﷽﷽﷽﷽﷽στρενερικοα καθοριστεόορn=t patients with f Thessalyώματα ασθενών με μια φλεγμονώδη διαταραχή, για παράδειγμα νόσο του Crohn, διαφέρουν μεταξύ τους, φαίνεται ότι υπάρχουν ‘μοτίβα’ μικροβιωμάτων που μπορεί να είναι χαρακτηριστικά για μεγάλο ποσοστό ασθενών που τα διαφοροποιούν από εκείνα υγιών μαρτύρων. Τα μοτίβα αυτά μπορούν να μας βοηθήσουν στην κατανόηση του ρόλου που παίζουν τα μικροβιώματα του γαστρεντερικού σωλήνα, της ουρογεννητικής οδού ή της στοματικής κοιλότητας στην ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών.

Μεγάλο μειονέκτημα στην μελέτη του μικροβιώματος γμα. ﷽﷽﷽﷽﷽στρενερικοα καθοριστεόορn=t patients with f Thessalyαποτελεί το κόστος προσδιορισμού του που είναι αρκετά μεγάλο ως αποτρεπτικό για την εύκολη ταυτοποίησή του παρότι με το πέρας του χρόνου μειώνεται κατακόρυφα4. Αναμένεται ότι σε λίγα έτη θα μπορεί να καθοριστεί το μικροβίωμα του γαστρενερικού μας σωλήνα με λιγότερα από 20-30 ευρώ ανά δείγμα. Η λεπτομερής περιγραφή ή ικανότητα διάκρισης ειδικών για την ασθένεια "ανθυγιεινών" μικροβιωμάτων μπορεί να παρέχει νέα μέσα για την αποφυγή της επαγωγής αυτοάνοσων νόσων και/ή για τη βελτίωση της έκβασης της προόδου της νόσου αφού αναπτυχθεί. Μεγάλη συζήτηση γίνεται για την διασύνδεση του μικροβιώματος και την ικανότητα χειραγώγησή τους με φαρμακευτικά και διατροφικά ή άλλα ‘φυσικά’ μέσα σε μια προσπάθεια εξατομικευμένης ιατρικής (personalised medicine) για την θεραπευτική προσέγγιση χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων5-7. Τέτοιες συζητήσεις μάλλον είναι πρόωρες δεδομένης της περιορισμένης γνώσης που έχουμε στην παρούσα χρονική στιγμή για τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις των συστατικών του μικροβιώματος δηλαδή τη δυναμική σχέση των μικροοργανισμών του.

Αν και η διαδικασία ταυτοποίησης του προσωπικού μας μικροβιώματος και η άμεση σύνδεση της με συγκεκριμένη ασθένεια δεν θα είναι εύκολη στα άτομα που έχουν προσβληθεί, αλλά και στους υγιείς ανθρώπους που χρησιμοποιούνται σαν φυσιολογικοί μάρτυρες προς σύγκριση, **όσα περισσότερα γνωρίζουμε τόσο καλύτερα κατανοούμε τους πολύπλοκους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης μεταξύ του μικροβιώματος και του ανοσοποιητικού μας συστήματος.** *Αυτό που ενδιαφέρει περισσότερο τους αυτοανοσολόγους (autoimmunologist, μη δόκιμος όρος που όμως χρησιμοποιείται ολοένα ας. ﷽﷽﷽﷽﷽﷽ανοσς της ανοσοανοχής και την ανκαι περισσότερο για να προσδιορίσει εκείνους που ασχολούνται αποκλειστικά με τη μελέτη της ανοσοπαθογένειας και θεραπείας αυτοάνοσων νοσημάτων)8 είναι η ανακάλυψη του πρώτου επεισοδίου, σε ανοσοβιολογικούς όρους του ‘προπατορικού αμαρτήματος –original sin’ που ευθύνεται για την αλυσιδωτή αντίδραση διαταραχής της ανοσοανοχής και την ανάπτυξη αυτοανοσίας9,10.*

**Πρόσφατα εισαγάμε την έννοια των infectome και autoinfectome για να περιγράψουμε το σύνολο των λοιμώξεων από συνδυσμό λοιμογόνων παραγόντων καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής που συμμετέχουν στην πρόκληση αυτοάνοσων νόσημάτων σε ένα ευάλωτο άτομο11**-14. Το infectome αποτελεί μικρό κομμάτι του μικροβιν ﷽﷽﷽﷽﷽﷽﷽﷽οσιακνοσκοκλινικικανώματος. Σε αντίθεση με το μικροβίωμα που αποτελεί το σύτνολο του μικροβιακού φορτίου, το infectome περιλαμβάνει μόνο τους μικροβιακούς παράγοντες που έχουν προκαλέσει οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις και από αυτές εκείνες που ευθύνονται για την ανάπτυξη της αυτοανοσίας (autoinfectome). Η τρέχουσα αντίληψη που επικρατεί για την επαγωγή της αυτοανοσίας που προκαλείται από λοιμογόνους παράγοντες είναι ότι οι ιοί όπως ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός ή ο ιός Epstein-Barr και ειδικότερα οι ανοσιακές αποκρίσεις έναντι αυτών μπορούν να προκαλέσουν *de novo* αυτοαντισώματα ή ακόμη και ιστική βλάβη και επακόλουθα πλήρη αυτοάνοσα νοσήματα σε ευαίσθητα άτομα με διάφορους μηχανισμούς. Αυτές οι αυτοαδραστικές αποκρίσεις που προκαλούνται από λοιμώξεις μπορούν να προκληθούν μόνο σε κατάσταση άνοσορυθμιστικής δυσλειτουργίας, δηλαδή σε κατάσταση λειτουργικής εξασθένησης ρυθμιστικών Τ και Β λεμφοκυττάρων και υπεροχής Th17 λεμφοκυττάρικής ανοσιακής απόκρισης. Το περιβάλλον αυτό επιτρέπει την επικράτηση των αυτοδραστικών αποκρίσεων και το προφλεγμονώδες φορτίο κυτταροκινών15-17.

*Λαμβάνοντας υπόψιν ότι κατά τη διάρκεια της ζωής το μολυσματικό φορτίο είναι πολύ μεταβλητό μεταξύ των ασθενών με την ίδια ασθένεια και ότι οι αλλαγές λοιμωδών παραγόντων, ο χρόνος μόλυνσης και ο συνδυασμός των λοιμώξεων διαμορφώνουν το συνολικό μολυσματικό φορτίο με τέτοιο τρόπο ώστε να προάγουν την αυτοανοσία, θεωρήσαμε ότι η ιεράρχηση των γεγονότων που οδηγούν στην διαταραχή της ανοσοανοχής που προκαλείται από τον ιό-ους ή το μικρόβιο-α εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις αλλαγές του μικροβίώματος που λαμβάνουν χώρα με την πάροδο του χρόνου*. Το σενάριο «πολλαπλών συνθηκών» που προτείνουμε για την πρόκληση αυτοάνοσων ασθενειών περιλαμβάνει τα ακόλουθα: Πρώτη συνθήκη: περιβαλλοντικοί παράγοντες αλλάζουν το μικροβίωμα. Δεύτερη συνθήκη: οι μεταβολές του μικροβιώματος, προάγουν την ανάπτυξη λοιμώξεων με ‘αυτοάνοσο δυναμικό’. Τρίτη συνθήκη: η εγγενής ανωμαλία του ξενιστή ή/και η επίκτητη μεταβολή που επέρχεται από την αλληλεπίδραση του μικροβιώματος με τον ξενιστή οδηγούν στην (δυνητικά αναστρέψιμη ιδιαίτερα στην δεύτερη περίπτωση) διαταραχή της ανοσορύθμισης με αριθμητική απώλεια και λειτουργική ανεπάρκεια του autoregulome δηλαδ των προφλεγμουθμιστικανή του συνολικού φορτίου των ρυθμιστικών Τ (Τregs) και Β λεμφοκυττάρων (Bregs) και την υπεροχή των προφλεγμονωδών Th17 λεμφοκυτταρικών πληθυσμών. Τέταρτη συνθήκη: κάτω από αυτές τις δυνητικά ευνοικές για την ανάπτυξη της αυτοανοσίας καταστάσεις, οι λοιμώξεις μπορούν τελικά να προάγουν αυτοανοσία με μηχανισμούς όπως αυτή της μοριακής μίμησης.

*Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα φαίνεται να υποστηρίζουν τουλάχιστον εν μέρει την υπόθεσή μας.* Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D (ένας περιβαλλοντικός παράγοντας) μεταβάλλει σημαντικά το μικροβίωμα με τέτοιο τρόπο που θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά την τύχη των αυτοαντιδραστικών αποκρίσεων που προκαλούνται από λοιμογόνους παράγοντες18. Πράγματι, η διατροφή με έλλειψη βιταμίνης D μεταβάλλει σημαντικά το μικροβίωμα των ποντικών, και η αλλαγή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη του *Helicobacter hepaticus*, ενός γνωστού ηπατικού παθογόνου, και στην καταστολή της συμβιωτικής *Akkermansia muciniphila* σε ποντικούς, που είναι υπεύθυνο για την πρόληψη από διάφορες παθολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της στεατοηπατοπάθειας και των αυτοάνοσων διαταραχών. Επίσης, οι πρώιμες βρεφικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη χρονική στιγμή μόλυνσης με ερπητοιούς, οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να είναι ο πιο κρίσιμος παράγοντας για την προκαλούμενη από ιό επαγωγή αυτοάνοσων διαταραχών. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι EBV και CMV μειώνουν σημαντικά τα Tregs, με την σημαντικότερη μείωση τους να εμφανίζεται κατά την εποχή της εμφάνισης της κλινικής εικόνας της EBV-μονοπυρήνωσης19. Οι αλληλεεπιδράσεις μικροβίων δεν περιορίζονται στο μικροβίωμα του εντέρου. Η δυσβίωση της στοματικής κοιλότητας παίζει σημαντικό ρόλο στην *de novo* επαγωγή αυτοαντισωμάτων (αντι-κιτρουλινοποιημένα πεπτιδικά αντισώματα-ACPA) λόγω των *Porphyromonas gingivalis* (*Ρ. gingivalis*) και *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinocycetemcomitans*), των αιτιολογικών παραγόντων της περιοδοντικής νόσου και την επακόλουθη ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας20,21. Αρκετά άλλα παραδείγματα αλληλεπιδράσεων του ξενιστή με το μικροβ μα﷽﷽﷽﷽﷽﷽﷽οσορυθμιστικκλινικικανίωμα, σχετικών με την ανάπτυξη λοιμώξεων με αυτοάνοσο δυναμικό κάτω από συνθήκες έλλειψης ανοσορυθμιστικών μηχανισμών μπορεί επίσης να αποκαλυφθούν στο εγγύς μέλλον.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Sekirov I, Finlay BB. Human and microbe: united we stand. Nat Med. 2006;12(7):736-7. PubMed PMID: 16829917.
2. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. New Microbiol. 2016;39(1):1-12. PubMed PMID: 26922981.

3. Felix KM, Tahsin S, Wu HJ. Host-microbiota interplay in mediating immune

disorders. Ann N Y Acad Sci. 2017 doi: 10.1111/nyas.13508. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 28984367.

4. Kim Y, Koh I, Rho M. Deciphering the human microbiome using next-generation sequencing data and bioinformatics approaches. Methods. 2015 ;79-80:52-9. doi:10.1016/j.ymeth.2014.10.022. Epub 2014 Oct 28. PubMed PMID: 25448477.

5. Khanna S. Microbiota Replacement Therapies: Innovation in Gastrointestinal Care. Clin Pharmacol Ther. 2017. doi: 10.1002/cpt.923. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29071710.

6. Schorpion A, Kolasinski SL. Can Probiotic Supplements Improve Outcomes in

Rheumatoid Arthritis? Curr Rheumatol Rep. 2017;19(11):73. doi: 10.1007/s11926-017-0696-y. PubMed PMID: 29094223.

7. Ostrov BE, Amsterdam D. Immunomodulatory interplay of the microbiome and therapy of rheumatic diseases. Immunol Invest. 2017;46(8):769-792. doi:

10.1080/08820139.2017.1373828. PubMed PMID: 29058546.

8. Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Kivity S, Mahroum N, et al. Is autoimmunology a discipline of its own? A big data-based bibliometric and scientometric analyses. Autoimmunity. 2017 Jun;50(4):269-274.

doi: 10.1080/08916934.2017.1305361. PubMed PMID: 28332868.

9. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME. Original antigenic sin: A comprehensive review. J Autoimmun. 2017;83:12-21. doi:10.1016/j.jaut.2017.04.008. PubMed PMID: 28479213.

10. Monto AS, Malosh RE, Petrie JG, Martin ET. The Doctrine of Original Antigenic

Sin: Separating Good From Evil. J Infect Dis. 2017;215(12):1782-1788. doi:10.1093/infdis/jix173. PubMed PMID: 28398521.

11. Bogdanos DP, Sakkas LI. From microbiome to infectome in autoimmunity. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(4):369-373. doi: 10.1097/BOR.0000000000000394. PubMed PMID: 28394824.

12. Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Shoenfeld Y. Infectomics and autoinfectomics: a tool to study infectious-induced autoimmunity. Lupus. 2015;24(4-5):364-73. doi: 10.1177/0961203314559088. Review. PubMed PMID: 25801879.

13. Bogdanos DP, Smyk DS, Invernizzi P, Rigopoulou EI, Blank M, Sakkas L, et al. Tracing environmental markers of autoimmunity: introducing the infectome. Immunol Res. 2013;56(2-3):220-40. doi: 10.1007/s12026-013-8399-6. PubMed PMID: 23592050.

14. Bogdanos DP, Smyk DS, Invernizzi P, Rigopoulou EI, Blank M, Pouria S, Shoenfeld Y. Infectome: a platform to trace infectious triggers of autoimmunity.

Autoimmun Rev. 2013;12(7):726-40. doi: 10.1016/j.autrev.2012.12.005. PubMed PMID: 23266520.

15. Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, Liaskos C, Katsiari CG, Bogdanos DP,

et al. Breg Cells Are Numerically Decreased and Functionally Impaired in

Patients With Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):494-504.

doi: 10.1002/art.39437. PubMed PMID: 26414243.

16. Mavropoulos A, Liaskos C, Simopoulou T, Bogdanos DP, Sakkas LI. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells), IL-17+ T cells and autoantibodies

in systemic sclerosis. Clin Immunol. 2017;184:26-32. doi:10.1016/j.clim.2017.04.013.. PubMed PMID: 28502678.

17. Mavropoulos A, Varna A, Zafiriou E, Liaskos C, Alexiou I, Roussaki-Schulze A, et al. IL-10 producing Bregs are impaired in psoriatic arthritis and psoriasis and inversely correlate with IL-17- and IFNγ-producing T cells. Clin Immunol. 2017;184:33-41. doi:10.1016/j.clim.2017.04.010. PubMed PMID: 28461105.

18. Su D, Nie Y, Zhu A, Chen Z, Wu P, Zhang L, et al. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. Front Physiol. 201615;7:498. eCollection 2016. PubMed PMID:27895587; PubMed Central PMCID: PMC5108805.

19. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. Nat Commun. 2016 Jun 28;7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015. PubMed PMID: 27352007;PubMed Central PMCID: PMC4931233.

20. Sakkas LI, Daoussis D, Liossis SN, Bogdanos DP. The Infectious Basis of ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis. Front Microbiol. 2017 Sep 27;8:1853. doi:

10.3389/fmicb.2017.01853. eCollection 2017. PubMed PMID: 29033912; PubMed

Central PMCID: PMC5627006.

21. Kimura Y, Yoshida S, Takeuchi T, Kimura M, Yoshikawa A, Hiramatsu Y, et al. Periodontal pathogens participate in synovitis in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: a retrospective case-control study. Rheumatology (Oxford). 2015;54(12):2257-63. doi:10.1093/rheumatology/kev274. PubMed PMID: 26248812.