**Επίδραση της εντερικής χλωρίδας στην υγεία και στη νοσηρότητα**

      Ο βλεννογόνος του ανθρώπινου εντέρου αποικίζεται από ~1014 μικρόβια, δηλαδή δέκα φορές περισσότερα από όλα τα ανθρώπινα κύτταρα! Η αποίκιση αρχίζει λίγο μετά τη γέννηση. Η σύνθεση της χλωρίδας του εντέρου στα βρέφη ποικίλλει ευρέως (περίπου 1000 είδη) και είναι διαφορετική από των ενηλίκων. Τα εντερικά μικρόβια σταθεροποιούνται σε ένα προφίλ συναφές με των ενηλίκων στην ηλικία του ενός έτους, συνήθως μετά την έναρξη στερεών τροφών. Η σύνθεση των βακτηρίων στο στομάχι και στο έντερο διαφέρει, κυρίως λόγω μεταβαλλόμενων φυσικοχημικών συνθηκών, όπως κινητικότητα, pΗ, θρεπτικές ουσίες, εκκρίσεις ξενιστή (γαστρικό οξύ, χολή, πεπτικά ένζυμα και βλέννα). Επιπλέον, επηρεάζεται από τα αντιβιοτικά, τη νοσηρότητα, το άγχος, τη γήρανση, τις διατροφικές συνήθειες και τον τρόπο ζωής.

      Συνήθως, τα βακτήρια του εντέρου και ο ξενιστής συμβιώνουν ομαλά. Τα μικρόβια παρέχουν θρεπτικά συστατικά, συνθέτουν βιταμίνη Κ, βοηθούν στην πέψη της κυτταρίνης και των ινών, εκμεταλλευόμενα το προστατευτικό και πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά περιβάλλον του ξενιστή. Επίσης, τα βακτήρια και τα προβιοτικά προάγουν την ακεραιότητα των φραγμών, αποτρέπουν την είσοδο αντιγόνων και παθογόνων στην βλέννα και συμβάλλουν στην άμυνα του ξενιστή ρυθμίζοντας το ανοσοποιητικό. Εντούτοις, τα βακτήρια του εντέρου μπορεί να αποβούν επιβλαβή, όταν το εντερικό οικοσύστημα υφίσταται ασυνήθιστες αλλαγές. Η «δυσβίωση» ή «δυσβακτηρίωση» (μικροβιακή ανισορροπία ή δυσπροσαρμογή) της χλωρίδας του εντέρου μπορεί να προκαλέσει αλλεργία, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, παχυσαρκία, διαβήτη, ηπατικές νόσους, καρδιοπάθειες, καρκίνο, AIDS και αυτισμό. Η σύνθεση της εντερικής χλωρίδας είναι ενδεικτική του ατομικού κινδύνου νόσησης. Για παράδειγμα, τα αντιβιοτικά προκαλούν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα λόγω παραγωγής τοξινών από το clostridium, σήψη από escherichia και enterococcus και ενδοκοιλιακά αποστήματα από βακτηριοειδή. Η ανισορροπία στη σύνθεση των εντερικών βακτηρίων προκαλεί μετεωρισμό, εμέτους, κοιλιακά άλγη και διάρροια.

      Τα κύρια στελέχη της εντερικής χλωρίδας είναι βακτηριοειδή, ακτινοβακτήρια, πρωτεοβακτήρια, verrucomicrobia, fusobacteria, clostridia, colinsella, bifidobacteria και λακτοβάκιλλοι. Το bifidobacterium ανευρίσκεται ήδη στα νεογνά και παραμένει σε χαμηλά επίπεδα στους ενήλικες.

       Το έντερο προστατεύεται από τα παθογόνα βακτήρια μέσω του μηχανικού και του ανοσοποιητικού φραγμού. Ο μηχανικός φραγμός αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα, εντεροκύτταρα και βλέννα. Η ανοσοσφαιρίνη Α, τα λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και οι μεσεντέριοι λεμφαδένες συγκροτούν τον ανοσοποιητικό φραγμό. Τα κοινά βακτηρίδια και τα προβιοτικά προάγουν την ακεραιότητα του φραγμού και θωρακίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα από τα παθογόνα μικρόβια, ανταγωνιζόμενα για θρεπτικές ουσίες και θέσεις προσκόλλησης στη βλέννα, φαινόμενο γνωστό ως "αντίσταση αποικισμού". Ακόμη, τα βακτήρια συμβάλλουν στη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου, ρυθμίζουν την κινητικότητα του εντέρου, παράγουν βιταμίνες, μεταβολίζουν το χολικό οξύ και τα στεροειδή, απορροφούν ανόργανα άλατα και καταστρέφουν τις τοξίνες. Στο έντερο παράγεται μεγάλη ποσότητα οξέων, όπως οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ, τα οποία - ως πηγές ενέργειας – ευοδώνουν την ανάπτυξη των βακτηρίων επηρεάζοντας την απορρόφηση νερού και το pH των κοπράνων. Τα βακτήρια του εντέρου είναι απαραίτητα για τον μετασχηματισμό φυσικών ουσιών και προστατεύουν από μολυσματικές νόσους σε συνδυασμό με διαιτητικούς πολυσακχαρίτες, χάρη στους οποίους μεγιστοποιείται η πρόσληψη ενέργειας.

      Ο βακτηριακός αποικισμός του εντέρου επηρεάζεται από τη διατροφή και το περιβάλλον διαβίωσης. Οι τρόποι διατροφής των βρεφών επηρεάζουν τη σύνθεση της χλωρίδας. Βρέφη που θήλαζαν είχαν υψηλότερα επίπεδα διφωσφορικών βακτηρίων, ενώ βρέφη που τρέφονταν με μπιμπερό είχαν υψηλότερα επίπεδα κλοστριδίων και λακτοβακίλλων. Σημαντικός είναι, επίσης, ο ρόλος της ανατομίας και της φυσιολογίας του πεπτικού. Σε μια μελέτη, η υπερκατανάλωση κρέατος, αυγών, τυριών, δημητριακών, φρούτων και λαχανικών αλλοίωσε τη μικροβιακή δομή και προήγαγε την έκφραση μικροβιακών γονιδίων. Οι ίνες, οι πολυφαινόλες και οι υδατάνθρακες τροποποιούν τη μικροβιακή σύνθεση. Μερικοί διαιτητικοί παράγοντες μπορεί να είναι επιβλαβείς, όπως ο σίδηρος. Ο σίδηρος από το κόκκινο κρέας και τα δημητριακά τροποποιεί τη βακτηριακή σύνθεση, επιτείνει τον πολλαπλασιασμό και τη βακτηριακή μολυσματικότητα και αυξάνει τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, συμβάλλοντας στον αποικισμό από παθογόνους παράγοντες όπως η σαλμονέλλα. Ο σίδηρος πιθανόν να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο.

 Τα πρεβιοτικά είναι μη αφομοιώσιμα συστατικά των τροφίμων που επηρεάζουν ευεργετικά την υγεία του ξενιστή διεγείροντας την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα των εντερικών μικροβίων. Τα πρεβιοτικά μοιάζουν με υδατάνθρακες, όπως η λακτουλόζη και το άμυλο και έχουν χρησιμοποιηθεί για να τροποποιήσουν τη σύνθεση μικροβίων, κυρίως λακτοβακίλλους.

      Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μη παθογόνοι οργανισμοί ωφέλιμοι για τον ξενιστή, που χρησιμοποιούνται ως συστατικά τροφίμων. Είναι βακτηρίδια γαλακτικού οξέος, διφωσφορικά βακτήρια και σακχαρομύκητες και χρησιμοποιούνται στην αγωγή της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, των λοιμώξεων, του καρκίνου και της ατοπικής δερματίτιδας. Τα προβιοτικά μεταβάλλουν τα εντερικά βακτηρίδια και επηρεάζουν όχι μόνο την εντερική λειτουργία, αλλά και τη μακροζωία μέσω ανοσολογικών μηχανισμών.

      Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου [ΦΝΕ] είναι κοινές στις αναπτυγμένες χώρες. Η αλληλεπίδραση και η επιθετική απόκριση των κυτοκινών μεταξύ βακτηρίων και ξενιστή μπορεί να προκαλέσει ΦΝΕ, όπως και η εξασθενημένη βακτηριακή αναγνώριση από μακροφάγα. Επιπλέον, ΦΝΕ προκύπτουν από ανώμαλη ανοσοαπόκριση έναντι συνηθισμένων μικροβίων σε έναν γενετικά ευαίσθητο ξενιστή. Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία από τις σημαντικότερες ΦΝΕ. Οι λακτοβάκιλλοι είναι σημαντικά λιγότεροι κατά την ενεργό φάση της νόσου. Η νόσος Crohn είναι μια αυτοάνοση ΦΝΕ στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα προσβάλλει το γαστρεντερικό. Η χλωρίδα των κοπράνων στην Crohn περιέχει περισσότερα εντεροβακτήρια. Επιπλέον, ~30% των βακτηρίων είναι άτυπα και δεν ανήκουν στα συνήθη είδη. Είναι διαφορετική η μικροβιακή σύνθεση σε συγγενείς ασθενών με Crohn σε σύγκριση με μάρτυρες. Επιπλέον, η αφθονία κάποιων μικροβιακών τύπων και ο μειωμένος αριθμός άλλων σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι η χρήση αντιβιοτικών επέτεινε την μικροβιακή δυσβίωση στην Crohn. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα προβιοτικά συμβάλλουν στην ύφεση της νόσου.

      Η εντερική χλωρίδα παίζει σημαντικό ρόλο στην τροφική παχυσαρκία. Διατροφή πλούσια σε λιπαρά αλλοίωσε τη βακτηριακή σύνθεση, καταδεικνύοντας ότι πιθανόν η παχυσαρκία σχετίζεται με μειωμένη ποικιλία και τροποποίηση των ειδών. Τα βακτήρια του εντέρου είναι καθοριστικοί παράγοντες ευαισθησίας στην παχυσαρκία και στις μεταβολικές παθήσεις. Η αναλογία firmicutes προς βακτηριοειδή συσχετίζεται με το σωματικό βάρος και είναι υψηλότερη στους παχύσαρκους. Οι λοιμώξεις από clostridium μπορεί να προκαλέσουν παχυσαρκία. Χορήγηση λακτοβακίλλων ανέστειλε την παχυσαρκία σε ποντίκια, ανεξάρτητα από τη διατροφή. Μια επιδημιολογική μελέτη έδειξε ότι το γιαούρτι απέτρεψε την ηλικιακή αύξηση του σωματικού βάρους, πιθανώς χάρη στα προβιοτικά. Άλλη μελέτη έδειξε ότι η μικροβιακή προστασία από την αυξημένη σωματική μάζα ήταν δυνατή, μόν όταν οι ξενιστές τρέφονταν κατάλληλα. Πράγματι, η στόχευση των βακτηρίων του εντέρου μπορεί να προσφέρει νέους τρόπους αντιμετώπισης της παχυσαρκίας.

      Η παχυσαρκία προκαλεί αντοχή στην ινσουλίνη προκαλώντας διαβήτη τύπου 2 (T2D). Ο διαβήτης είναι σοβαρό παγκόσμιο θέμα υγείας και συνδέεται με τις μεταβολές των εντερικών μικροβίων. Εκτός από τον T2D, υπάρχει ο διαβήτης τύπου 1 (T1D). Η εμφάνιση του διαβήτη επηρεάζεται από τον εντερικό μικροβιακό αποικισμό κατά τη γέννηση, ο οποίος σχετίζεται με τον τρόπο διατροφής και το βάρος γέννησης. Ο T1D είναι μια βαριά αυτοάνοση νόσος με αδυναμία παραγωγής ινσουλίνης. Η δυσπραγία του εντερικού βλεννογόνου και η μειωμένη ανοσία του εμπλέκονται στην παθογένεια του T1D.

 Το έντερο και το ήπαρ αλληλεπιδρούν στενά. Το έντερο απορροφά ευεργετικές ουσίες που παράγει το ήπαρ. Το ήπαρ λαμβάνει το 70% του αίματος από το έντερο παρέχοντας προστασία έναντι των αντιγόνων που προέρχονται από το έντερο και είναι ανοσολογικά εξοπλισμένο για αυτή τη λειτουργία. Τα βακτήρια του εντέρου παίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας του ήπατος. Η αιθανόλη, η αμμωνία και η ακεταλδεΰδη που παράγονται από την εντερική χλωρίδα μεταβολίζονται στο ήπαρ. Η υπερανάπτυξη των εντερικών βακτηρίων συμβάλλει στη μη αλκοολική ηπατίτιδα. Τα μικρόβια του εντέρου παίζουν ρόλο στην ηπατική βλάβη που σχετίζεται με το αλκοόλ. Οι τοξίνες που προέρχονται από το έντερο συμβάλλουν στην εμφάνιση αλκοολικής ηπατικής νόσου. Η κατανάλωση οινοπνεύματος επηρεάζει τη μικροβιακή σύνθεση, γεγονός που υποδηλώνει, ότι η δυσβίωση των βακτηρίων του εντέρου, μπορεί να συνιστά σημαντικό υπόστρωμα της αλκοολικής ηπατικής νόσου.

      Τα εντερικά μικρόβια συνδέονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο εκλύοντας την αθηρογόνο τριμεθυλαμίνη. Η εντερική συγκέντρωση βακτηρίων στην καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται. Λόγω της δυσπραγούσας εντερικής μικροκυκλοφορίας στην καρδιακή ανεπάρκεια εκλύονται κυτοκίνες, οι οποίες επιδεινώνουν την καρδιακή κάμψη. Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε διαταραχή της αιμάτωσης του εντερικού φραγμού, επιτείνοντας την φλεγμονώδη εξεργασία.

      Η παρουσία μικροβιακών παθογόνων και η ασυμμετρία της εντερικής χλωρίδας συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου του γαστρεντερικού και του προστάτη. Αναφέρθηκε ότι τα βακτήρια του εντέρου μπορούν να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα ώστε να παράγουν παράγοντες που σπάζουν τα χρωμοσώματα. Η σύνθεση των βακτηρίων του εντέρου είναι διαφορετική μεταξύ υγιών και ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Αρκετά βακτηριακά στελέχη υποεκπροσωπούνταν στα κόπρανα ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η χορήγηση bifidobacterium οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης των εντερικών νεοπλασμάτων. Τα βακτήρια του εντέρου παίζουν ρόλο στην αντικαρκινική ανοσοαπόκριση. Επίσης, η συστημική φλεγμονή από παθογόνα βακτήρια ενοχοποιείται στην παθογένεια καρκίνου του προστάτη.

      Πρόσφατη υπόθεση είναι ότι οι μικροβιακές αλλοιώσεις στο γαστρεντερικό παίζουν ρόλο στην παθογένεια της HIV-λοίμωξης, με συχνότερα βακτηρίδια την e. coli, τον πρωτέα, το citrobacter, τον σταφυλόκοκκο και τα εντεροβακτηριοειδή. Κατά την HIV-λοίμωξη βλάπτεται η ομοιόσταση του εντέρου και αυξάνουν οι κυκλοφορούσες μικροβιακές πυκνότητες, οι οποίες επιτείνουν την ανοσολογική ενεργοποίηση, επιδεινώνοντας, συνεπώς, τη νόσο.

      Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (ΔΦΑ) χαρακτηρίζονται από νοητική υστέρηση, στερεοτυπίες και μειωμένες κοινωνικές δεξιότητες. Οι αυτιστικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνά γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως διάρροια, σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες και γενετική προδιάθεση. Πιθανόν υπάρχει ένας άξονας εντέρου-εγκεφάλου στην παθογένεση του αυτισμού. Τα βακτήρια του εντέρου επικοινωνούν με το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω νευρικών, ενδοκρινικών και ανοσολογικών οδών. Αρκετά βακτηρίδια εμπλέκονται στις ΔΦΑ, με τους ασθενείς να ανταποκρίνονται καλά στα αντιβιοτικά. Η υπερανάπτυξη των κλοστριδίων και η μείωση των bifidobacteria ενδεχομένως εμπλέκονται στην παθογένεση των ΔΦΑ. Τα αυτιστικά παιδιά έχουν μια διακριτή και λιγότερο διαφοροποιημένη μικροβιακή χλωρίδα και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κοπροκόκκου. Τα βακτηριοειδή βρέθηκαν συχνότερα στα κόπρανα παιδιών με ΔΦΑ από ότι στους μάρτυρες. Ένα εντυπωσιακό εύρημα ήταν ότι σημαντικοί αριθμοί αναερόβιων και αεροφιλικών βακτηρίων βρέθηκαν σε γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά δείγματα παιδιών με ΔΦΑ, ενώ απουσίαζαν από την ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές της εντερικής χλωρίδας μεταξύ ατόμων με ΔΦΑ και υγιών ενδεχομένως αντιπροσωπεύουν είτε μία από τις αιτίες, είτε μία από τις συνέπειες του αυτισμού. Σε κάθε περίπτωση, μπορεί να παρέχουν διαγνωστικές ενδείξεις και επιλογές θεραπείας.

      Τα βακτήρια του εντέρου σχετίζονται επίσης με κακό ύπνο, ρευματοπάθειες και νεφροπάθειες. Ο ύπνος σε δυσκοίλια άτομα είναι διαταραγμένος. Το bifidobacterium και ο συνολικός αριθμός βακτηρίων είναι μειωμένα σε ασθενείς με δυσκοιλιότητα. Έχει διαπιστωθεί σχέση μεταξύ ρευματικών νόσων και μικροβίων καθώς επίσης και μεταξύ εντερικής χλωρίδας και χρόνιας νεφρικής νόσου.

      Η κατανόηση του ρόλου της εντερικής χλωρίδας στην υγεία και ασθένεια είναι κρίσιμη. Τα βακτήρια του εντέρου εμπλέκονται στις ΦΝΕ, στην παχυσαρκία, στον διαβήτη, στον καρκίνο, στις καρδιοπάθειες, στο AIDS και στον αυτισμό, ειδικά όταν προκαλείται δυσβακτηρίωση. Η ανοσορυθμιστική δραστηριότητα είναι η κύρια λειτουργία των βακτηρίων του εντέρου ως παθογόνων παραγόντων. Τα τελευταία χρόνια, τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ορισμένων ασθενειών με καλά αποτελέσματα. Ωστόσο, παραμένουν πολλά ερωτήματα, για παράδειγμα, εάν οι μεταβολές των μικροβίων είναι η αιτία ή η συνέπεια της νόσου. Προκειμένου να διερευνηθεί η παθογένεια των ασθενειών που σχετίζονται με βακτήρια και να διασαφηνιστεί η χρησιμότητα των πρεβιοτικών και των προβιοτικών, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες. Δεδομένου ότι τα βακτήρια του εντέρου έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου, συνιστούν αναμφισβήτητα ένα νέο στόχο ιατρικής παρέμβασης.