

Φυσιολογική χλωρίδα Μικροβίωμα



<https://www.slideshare.net/HiwrHastear/human-microbial-flora>

Φυσιολογική χλωρίδα



- **Φυσιολογική χλωρίδα (normal flora) :**
 - Μικροοργανισμοί οι οποίοι ανευρίσκονται στο **σώμα του υγιούς ατόμου**
 - ✦ Περιλαμβάνει βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα, ιούς
- Μέχρι τη στιγμή της γέννησης το έμβρυο βρίσκεται σε ένα **στείρο περιβάλλον**. Με τον τοκετό έρχεται σε επαφή με τη **χλωρίδα του κόλπου** της μητέρας και αποικίζεται
 - Οι **γαλακτοβάκιλλοι** αποτελούν το κύριο βακτήριο της χλωρίδας του νεογνού
- Κατά τη διάρκεια των επόμενων χρόνων σχηματίζονται **κοινωνίες οργανισμών – μικροβιοτικός πληθυσμός ή φυσιολογική χλωρίδα-** στις διάφορες επιφάνειες

Χλωρίδα δέρματος



- Τύποι Μικροβιακής χλωρίδας
 - Resident-Μόνιμη μικροβιακή χλωρίδα
 - ✦ Αποτελείται από σχετικά σταθερούς τύπους βακτηρίων σε ένα σημείο του σώματος
 - ✦ Αν διαταραχθεί για κάποιο λόγο επανέρχεται γρήγορα με τους ίδιους τύπους βακτηρίων
 - Transient – Παροδική μικροβιακή χλωρίδα
 - ✦ Μη παθογόνα ή δυνητικά παθογόνα που αποικίζουν δέρμα και βλεννογόνιες επιφάνειες για μικρό χρονικό διάστημα -ώρες, μέρες, εβδομάδες

Φυσιολογική χλωρίδα



- Φυσιολογική χλωρίδα vs φορεία

- φορεία : Παρουσία ενός δυνητικά παθογόνου βακτηρίου το οποίο μπορεί να αποτελέσει εστία λοίμωξης

- Φυσιολογική χλωρίδα vs αποικισμός

- αποικισμός : Απόκτηση νέου μικροοργανισμού ο οποίος εγκαθίσταται στο μεγαλοοργανισμό
 - ✦ Μπορεί να πολλαπλασιασθεί και να προκαλέσει νόσο
 - ✦ Μπορεί να εξαλειφθεί από το αμυντικό σύστημα
 - ✦ Μπορεί να μεταδοθεί σε άλλους

Φυσιολογική χλωρίδα-ρόλος



- Τα μέλη της φυσιολογικής χλωρίδας παίζουν ρόλο στη διατήρηση της υγείας και στην πρόκληση της νόσου με 3 τρόπους
- 1. Μπορούν να προκαλέσουν νόσο, ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς
- 2. Αποτελούν αμυντικό μηχανισμό του ξενιστή
 - Καταλαμβάνουν θέσεις προσκόλλησης στο δέρμα και τους βλεννογόνους και εμποδίζουν τον αποικισμό παθογόνων-αντοχή στον αποικισμό
 - Παράγουν βακτηριοκτόνες ουσίες-**βακτηριοσίνες**- οι οποίες **καταστρέφουν** τα παθογόνα
 - Ενεργοποιούν το ανοσολογικό σύστημα
 -
- 3. Βοηθούν στη λειτουργία της πέψης

Φυσιολογική χλωρίδα-ρόλος



- Εργαστηριακά πειραματόζωα χωρίς φυσιολογική χλωρίδα:
 - Αναπαράγονται σε αποστειρωμένο περιβάλλον
 - Παρατηρήσεις:
 - ✦ Η μικροβιακή χλωρίδα δεν είναι απολύτως απαραίτητη για τη ζωή τους
 - ✦ Δεν έχουν όμως αναπτυγμένο ανοσολογικό σύστημα και είναι εξαιρετικά ευάλωτα σε λοιμώξεις
 - ✦ Απαιτούν περισσότερες θερμίδες και βιταμίνες για την ανάπτυξή τους

Πρόγραμμα ανθρώπινου Μικροβιώματος



- **Πρόγραμμα ανθρώπινου Μικροβιώματος:** 5ετής πολυεθνική μελέτη για την ανάλυση της γενετικής σύνθεσης του μικροβιακού πληθυσμού της φυσιολογικής χλωρίδας των υγιών ενηλίκων
 - Η αναλογία των βακτηριακών κυττάρων προς τα ανθρώπινα κύτταρα είναι 10:1
 - Τα βακτηριακά γονίδια είναι 300 φορές περισσότερα σε σχέση με τα ανθρώπινα
- Το πρόγραμμα ξεκίνησε το 2007 με συλλογή δειγμάτων από τη ρινική κοιλότητα, το δέρμα, το έντερο και τον κόλπο υγιών ενηλίκων εθελοντών
- Η ταυτοποίηση έγινε με αλληλούχηση του 16S ριβοσωμιακού RNA

Πρόγραμμα ανθρώπινου Μικροβιώματος



1 Trillion

Microbes on
the skin



10,000

Microbial species
inhabiting the human body

1 Million

Microbes per square
centimeter on the skin

8 Million

Unique protein-coding
genes in the human microbiome

10:1

Ratio of microorganisms to
human cells in the body

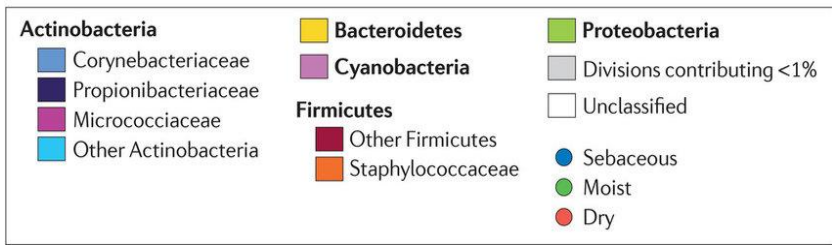
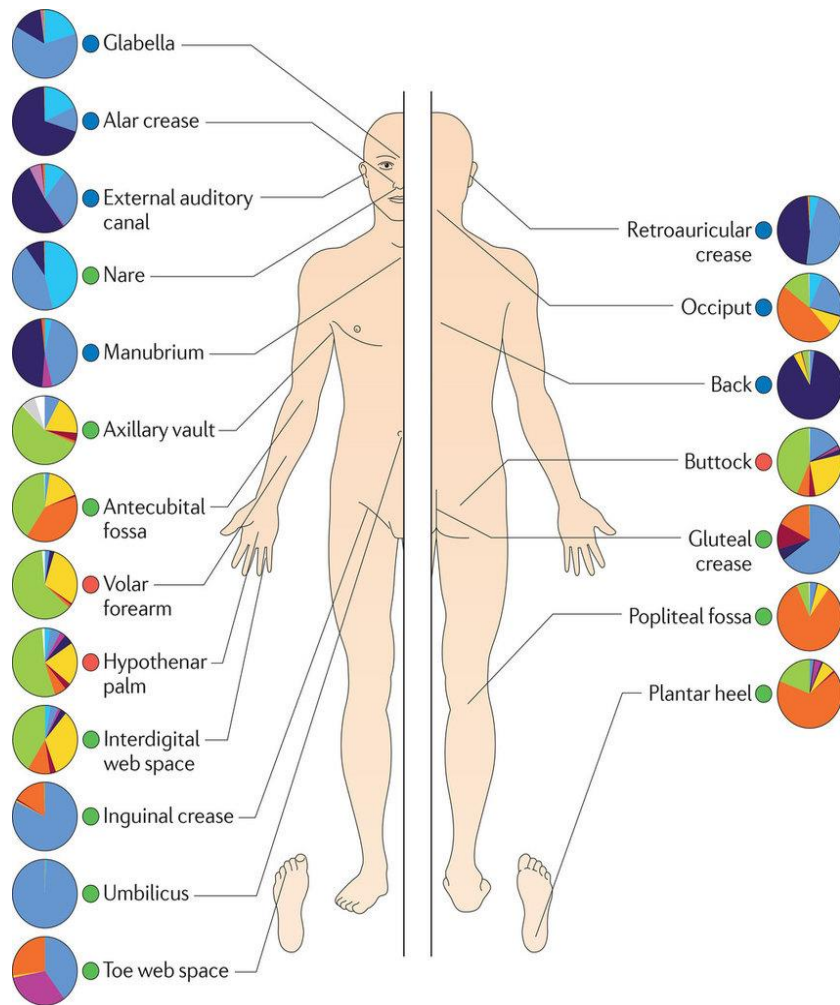
Source: NIH Human Microbiome Project, PubMed.gov



Πρόγραμμα Ανθρώπινου Μικροβιώματος



- **Αποτελέσματα:**
 - Υπάρχει ουσιαστική ποικιλία στα είδη μεταξύ των ατόμων και των διαφόρων σημείων του σώματος
 - Το σημείο με τη μεγαλύτερη ταξινομική και γενετική ποικιλομορφία είναι το έντερο ενώ ο κόλπος είναι το λιγότερο περίπλοκο
- **Βασικό μικροβίωμα :** Τα είδη που βρίσκονται σε ένα συγκεκριμένο σημείο σε ποσοστό τουλάχιστον 95% του συνόλου των ατόμων
 - Τα περισσότερα κοινά είδη βρίσκονται κατά σειρά στο στόμα, τη μύτη, το έντερο και το δέρμα ενώ τα λιγότερο κοινά βρίσκονται στον κόλπο
 - Το βασικό μικροβίωμα αποτελείται από λίγα είδη που είναι και τα πολυπληθέστερα
- **Δευτερογενές μικροβίωμα :** μικρός αριθμός πολλών ειδών που δεν είναι ευρέως κοινά μεταξύ των ατόμων



Topographical distribution of bacteria on skin sites.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη ΦΧ



Η σύνθεση του μικροβιώματος επηρεάζεται από:

- ✦ **Ηλικία**
- ✦ **Διατροφικές συνήθειες**
 - Πόση νερού πηγής έναντι χλωριωμένου
 - Διατροφή με περισσότερες ή λιγότερες φυτικές ίνες, σάκχαρα ή λίπη μπορεί να προκαλέσουν επιλογή διαφορετικώ βακτηρίων
- ✦ **Φάρμακα**
 - Αντιβιοτικά
- ✦ **Προσωπική υγιεινή**
 - Χρήση σαπουνιού, αποσμητικά, στοματικά διαλύματα, κολπικές πλύσεις
- ✦ **Νοσηλεία**

Παράγοντες που επηρεάζουν τη ΦΧ



- Τα μικρόβια **αποικίζουν** περιοχές του σώματος στις οποίες μπορούν να προμηθεύονται τα **απαραίτητα θρεπτικά συστατικά**
 - Προϊόντα έκκρισης των κυττάρων
 - Ουσίες που περιέχονται σε βιολογικά υγρά
 - Νεκρά κύτταρα
 - Τροφές που περιέχονται στο γαστρεντερικό
- Οι αλλαγές στο μικροβίωμα είναι **αποδεκτές** εφόσον το **βασικό μικροβίωμα** και οι κρίσιμες λειτουργικές ιδιότητες διατηρούνται
 - Αν οι λειτουργίες αυτές χαθούν μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη

Σχέση φυσιολογικής χλωρίδας και ξενιστή



- Μικροβιακός ανταγωνισμός ή ανταγωνιστικός αποκλεισμός ή αντίσταση αποικισμού
 - ✦ Ανταγωνισμός μεταξύ φυσιολογικής χλωρίδας και παθογόνων μικροοργανισμών:
 - Θρεπτικές ουσίες
 - Βακτηριοσίνες και άλλες βλαβερές ουσίες
 - Διαταραχή του pH και διαθεσιμότητα σε οξυγόνο
- Διαταραχή της ισορροπίας : **ΝΟΣΟΣ**

Σχέση φυσιολογικής χλωρίδας και ξενιστή



- Παραδείγματα
- **Φυσιολογική χλωρίδα κόλπου**
 - Διατηρεί το pH κοντά στο 4 και αποτρέπει την ανάπτυξη της *Candida*
- **Φυσιολογική χλωρίδα εντέρου**
 - *E. coli* : παράγει βακτηριοσίνες, οι οποίες αναστέλλουν την ανάπτυξη άλλων μικροβίων *Salmonella*, *Shigella*
 - Αναστέλλει την ανάπτυξη του *C.difficile*

Συμβίωση



- Η συνύπαρξη της φυσιολογικής χλωρίδας με τον ξενιστή ονομάζεται συμβίωση
- Mutualism (αμοιβαία ωφέλιμη συμβίωση)- ωφελούνται και οι δύο
 - ✦ Τα βακτήρια του εντέρου παράγουν βιταμίνη Κ και Β τις οποίες χρησιμοποιεί ο οργανισμός
 - ✦ Το έντερο παρέχει στα βακτήρια θρεπτικές ουσίες

Συμβίωση

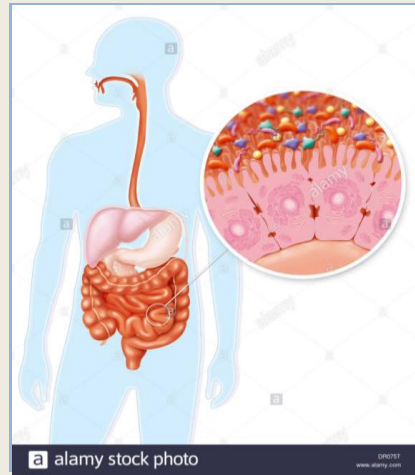


- **Commensalism (προσιτισμός)**– τα βακτήρια ευνοούνται χωρίς να βλάπτουν τον ξενιστή
 - **Κορυνοβακτηρίδια** που αποκίζουν την επιφάνεια των οφθαλμών
 - Σαπροφυτικά μυκοβακτηρίδια που αποικίζουν το αυτί και τα έξω γεννητικά όργανα. **Τρέφονται με εκκρίσεις και αποπίπτοντα κύτταρα**

Συμβίωση



- **Parasitism** – τα μικρόβια αναπτύσσονται σε βάρος του ξενιστή
 - ✦ Βακτήρια που προκαλούν λοιμώξεις



Χλωρίδα δέρματος

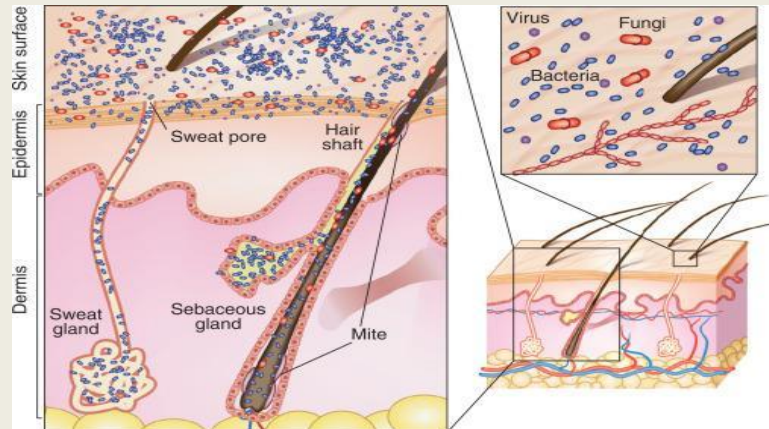


- Το **δέρμα** δεν είναι ένα περιβάλλον ιδανικό για την **επιβίωση των βακτηρίων**
- Παράγοντες που απομακρύνουν τους non-resident μικροοργανισμούς
 - Χαμηλό Ph
 - Λυσοζύμη
 - Λιπαρά οξέα των εκκρίσεων
- Κύρια διατροφική πηγή τα νεκρά κύτταρα
 - ✦ **Αποτρέπει** την ανάπτυξη πολλών μικροοργανισμών αλλά λίγοι έχουν προσαρμοστεί να επιβιώνουν στο δέρμα

Χλωρίδα δέρματος



- *Staphylococcus epidermidis*
 - 10^3 - 10^4 βακτήρια/cm² δέρματος
- *Propionebacterium*
 - Ενέχεται στην ακμή
 -
- *Candida albicans*
 - Σημαντικό αίτιο λοιμώξεων σε ανοσοκατεσταλμένους
- *Micrococcus*
- *Corynebacterium*
- *Mycobacterium*
- *Acinetobacter*

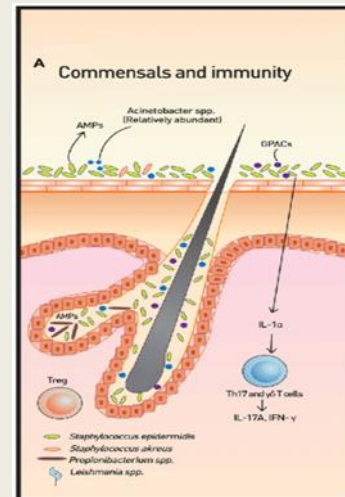


Επιβιώνουν στα ανώτερα στρώματα της επιδερμίδας και σμηγματογόνους αδένες

Χλωρίδα δέρματος



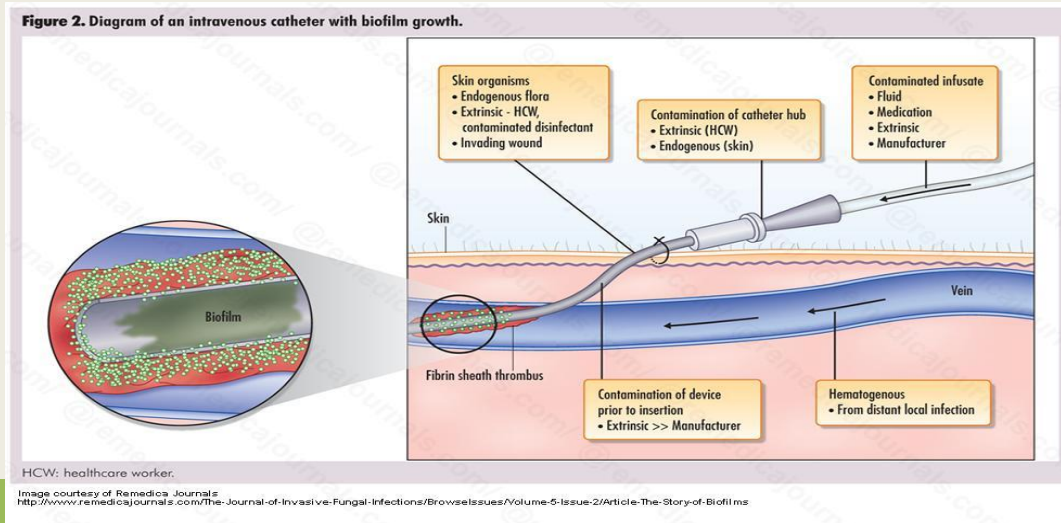
- ***Propionibacterium acnes***
 - Gram θετικό βακτήριο αναερόβιο
 - Επιβιώνει στους σμηγματογόνους αδένες όπου τα επίπεδα οξυγόνου είναι χαμηλά
 - ✦ Ενέχεται στην ακμή
 - ✦



Χλωρίδα δέρματος



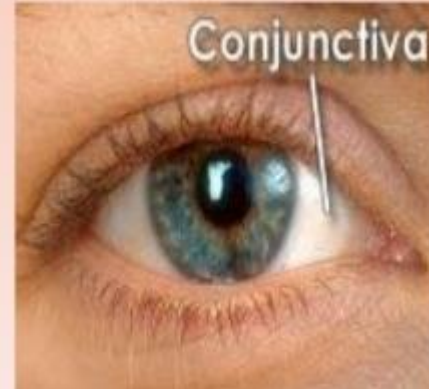
- *Staphylococcus epidermidis*
 - Πολύ καλά προσαρμοσμένο Gram positive βακτήριο το οποίο επιβιώνει σε πολλές περιοχές του σώματος
 - Προκαλεί σοβαρές λοιμώξεις σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς που φέρουν προσθετικά υλικά και καθετήρες
 - ✦ Σχηματίζει βιομεμβράνες
 - Ευκαιριακά παθογόνο



Χλωρίδα οφθαλμών



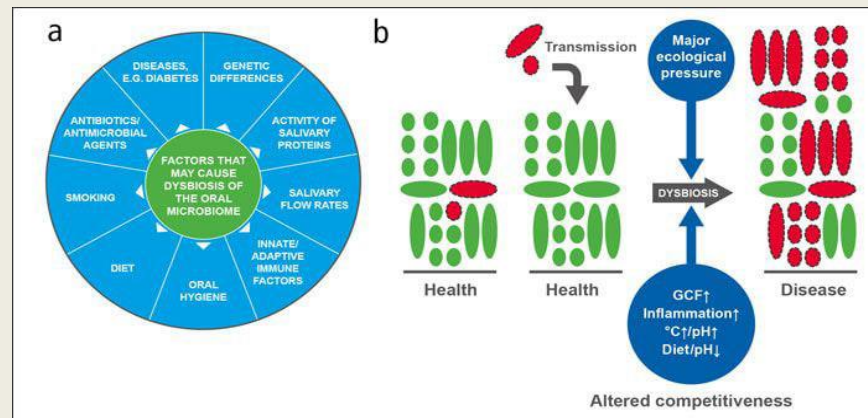
- low numbers present due to
 - High moisture
 - Blinking mechanically removes bacteria
 - Lachrymal secretions include lysozyme



- *S. epidermidis*
 - *Propionebacterium*
 - *Corynebacterium*
 - *Micrococcus*
 - *Streptococci*
- Τα δάκρυα, η συνεχής κίνηση των βλεφάρων, τα αντισώματα και η λυσοζύμη αποτρέπουν τον αποικισμό από άλλα βακτήρια

Χλωρίδα στόματος

- 500-600 διαφορετικά είδη βακτηρίων
- *Streptococcus viridans* -50% των βακτηρίων
 - Συχνό αίτιο υποξείας βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας
 - *O Streptococcus mutans* συναντάται σε μεγάλους αριθμούς στην οδοντική πλάκα
 - ✦ Ζυμώνει τα σάκχαρα σε γαλακτικό οξύ που οδηγεί σε καταστροφή των δοντιών
 - ✦ Αποτρέπει τον αποικισμό με *S. pneumoniae*
- *Staphylococcus*
- *Lactobacillus*
- *Actinomyces*
- *Bacteroides*
- *Haemophilus*
- *Fusobacterim*
- *Corynebacterim*
- *Candida*



10-100 αναερόβια για κάθε αερόβιο

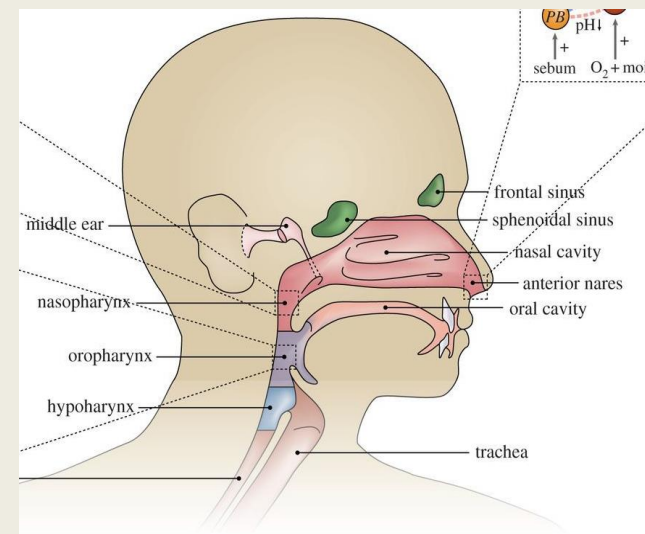
Χλωρίδα ανώτερου αναπνευστικού

• Στοματική κοιλότητα

- *Streptococci* της στοματικής κοιλότητας
- *Staphylococci*
 - ✦ *S. aureus* : Οι περιστασιακές εξάρσεις λοιμώξεων από τον *S. aureus* σε μονάδες νεογνών μπορεί να προέρθουν από άτομα του νοσηλευτικού προσωπικού

• Φάρυγγας

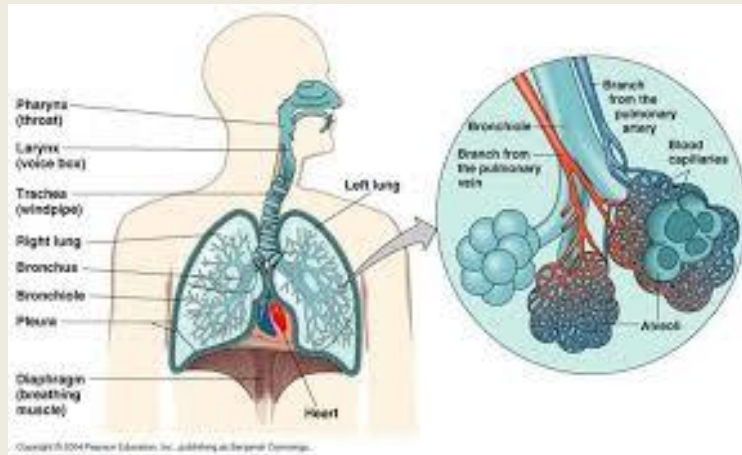
- *Streptococci viridans*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *S. pneumoniae*
- *S. aureus*
- *Neisseria sp.*
- *Haemophilus*



Χλωρίδα κατώτερου αναπνευστικού



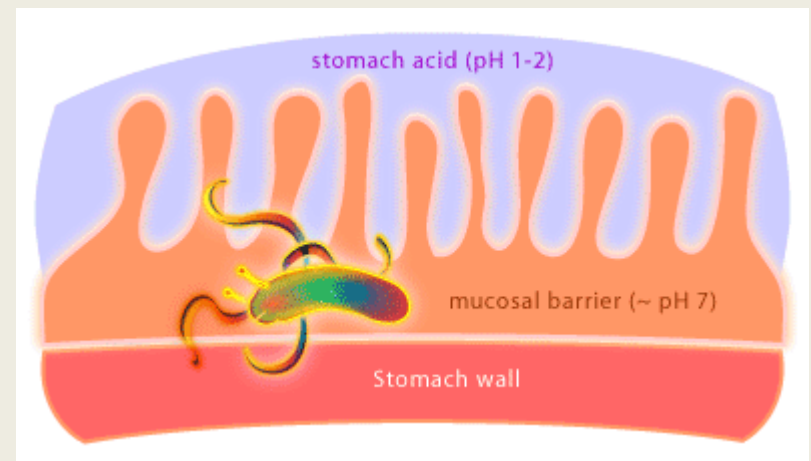
- Συνήθως δεν υπάρχει μόνιμη χλωρίδα



Χλωρίδα στομάχου



- Λίγους μικροοργανισμούς λόγω χαμηλού pH(1-2)
- Η συγκέντρωση των μικροοργανισμών στο στομάχι είναι περίπου 10^3 CFU/ml και αποτελείται από:
 - *Helicobacter pylori*
 - ✦ Γαστρικό έλκος, καρκίνο στομάχου
 - *Streptococcus*
 - *Staphylococcus*
 - *Lactobacillus*
 - Μύκητες
 - *Peptostreptococcus*
 - *Fusobacterium*
 - *Bacteroides*



30-50% of the earth's population is colonized by *H. pylori*

Χλωρίδα Λεπτού εντέρου



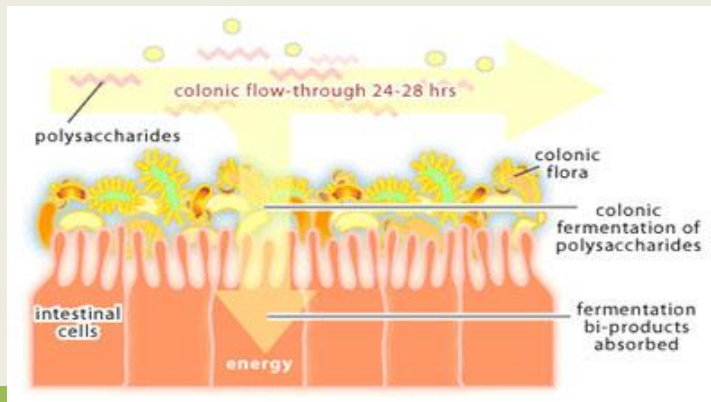
- Σε σύγκριση με το στομάχι, το λεπτό έντερο αποτελεί έναν πιο φιλόξενο περιβάλλον
-
- Ωστόσο, στο λεπτό έντερο τα μικρόβια έχουν να αντιμετωπίσουν μια άλλη πρόκληση – **υψηλή ταχύτητα των ρευμάτων**. Έτσι είναι πολύ δύσκολο να αποικιστεί το λεπτό έντερο καθώς τα μικρόβια παρασύρονται εύκολα από το ρεύμα των τροφών
-
- Σαν αποτέλεσμα, η συγκέντρωση των βακτηρίων στο λεπτό έντερο είναι **χαμηλή** και κυμαίνεται γύρω στο **10^6 βακτήρια/ml**.



Χλωρίδα παχέος εντέρου



- Τα βακτήρια στο έντερο βρίσκονται σε ένα περιβάλλον πλούσιο σε **πολυσακχαρίτες** οι οποίοι δεν πέπτονται από τα ένζυμα του στομάχου
- **colonic fermentation** :διαδικασία αποδόμησης των πολυσακχαριτών από τα βακτήρια του εντέρου
- Η ζύμωση των πολυσακχαριτών οδηγεί στην παραγωγή **acetate**, **butyrate** και **propionate**, τα οποία χρησιμοποιούνται σαν πηγή άνθρακα από τα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου
 - Στο έντερο την περισσότερη πέψη την κάνουν τα βακτήρια

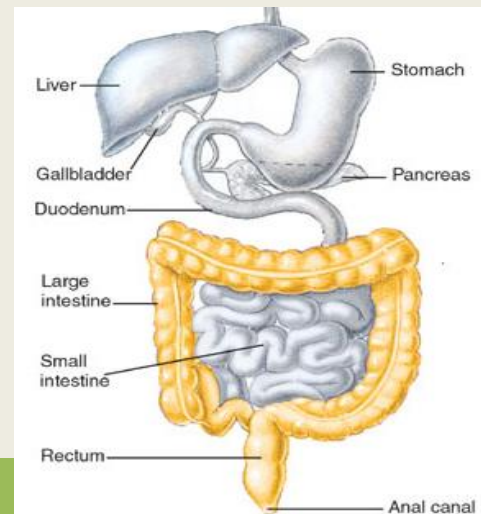


A Colonic Habitant
Microbial flora within the colon are able to digest polysaccharides that float by, which would otherwise be indigestible

Χλωρίδα παχέος εντέρου

- Κύρια εντόπιση βακτηρίων: 20% των κοπράνων είναι βακτήρια-
- *Bacteroides*- 10^{11} βακτήρια/gr κοπράνων
- *Fusobacterium*
- *Enterococcus*
- *Clostridium*
- *Lactobacillus*
- Εντεροβακτηριοειδή
 - *E.coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*
- *Candida*

- Κυρίως αυστηρά αναερόβια
 - 1000 φορές περισσότερα



Χλωρίδα παχέος εντέρου



- Κύρια εντόπιση βακτηρίων: 20% των κοπράνων είναι βακτήρια
- >90% των βακτηρίων αναερόβια

Είδος	Αριθμός /gr κοπράνων	Σημαντικό παθογόνο
<i>Bacteroides</i> Κυρίως <i>B. fragilis</i>	$10^{10}-10^{11}$	Ναι
<i>Bifidobacterim</i>	10^{10}	Όχι
<i>Eubacterium</i>	10^{10}	Όχι
<i>Enterobacteriaceae</i>	10^7-10^8	Ναι
<i>Enterococcus</i> <i>E. faecalis</i>	10^7-10^8	Ναι
<i>Lactobacillus</i>	10^7	Όχι
<i>Clostridium</i> <i>C. perfringens</i>	10^8	Ναι

Χλωρίδα παχέος εντέρου



- Σημαντικό ρόλο στην εξωεντερική νόσο
 - *E.coli* : ουρολοιμώξεις
 - *B.fragilis*: σημαντικό αίτιο περιτονίτιδας σε διάτρηση εντέρου
 - *Enterococcus faecalis* : ουρολοιμώξεις και ενδοκαρδίτιδα
 - *Pseudomonas aeruginosa* : λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους



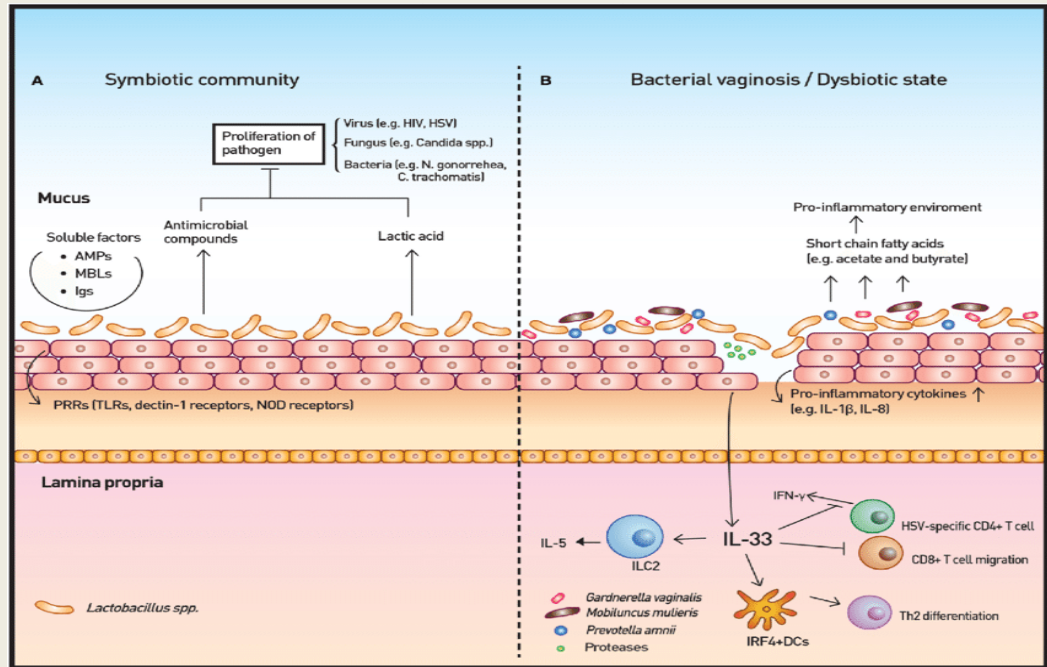
Χλωρίδα ουροποιητικού συστήματος



- *Staphylococcus*
- *Streptococcus*
- Εντεροβακτηριοειδή
- Χλωρίδα : μόνο στο πρόσθιο τμήμα της ουρήθρας

Χλωρίδα γεννητικών οργάνων

- *Lactobacillus*
- *Streptococcus*
- *E. coli*
- *Gardnerella*
- *Candida albicans*
- *Corynebacterium*
- *Mycobacterium*



Εμφάνιση κολπίτιδας μετά από διαταραχή της χλωρίδας του κόλπου

- Χλωρίδα : μόνο στα έξω γεννητικά όργανα

Ο ρόλος του μικροβιώματος στη νόσο



- Η διατάραξη της φυσιολογικής μικροχλωρίδας – δυσβίωση- μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώδη νόσο
 - Παραδείγματα
 - ✦ Μετά από έκθεση σε αντιβιοτικά και καταστολή της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, το *C.difficile* πολλαπλασιάζεται και εκφράζει εντεροτοξίνες οδηγώντας στην εμφάνιση κολίτιδας από αντιβιοτικά
 - Οι ασθενείς με χρόνια υποτροπιάζουσα νόσο με *C.difficile* θεραπεύονται με αποκατάσταση του μικροβιακού πληθυσμού στο έντερο με:
 - Μεταμόσχευση κοπράνων
 - Με τεχνητά δείγματα κοπράνων που αποτελούνται από μείγμα αεροβίων και αναεροβίων βακτηρίων
 - ✦ Οι αλλαγές του μικροβιώματος του κόλπου σχετίζονται με την ανάπτυξη κολπίτιδας

Ο ρόλος του μικροβιώματος στη νόσο



- Η **ελκώδης κολίτιδα** σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων ενός βακτηρίου που παράγει **σουλφατάσες** που **αποδομούν** τη βλεννίνη, οδηγώντας σε **αποδόμηση του βλεννογόνου** των εντερικών τοιχωμάτων και **διέγερση της φλεγμονώδους αντίδρασης**
- Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου στα περισσότερα άτομα αποτελείται από **βακτήρια ικανά να πέψουν γλουτένη**. Στην **κοιλιοκάκη-νόσος** ανοσολογικής αιτιολογίας με γενετική προδιάθεση-όπου οι ασθενείς δεν μπορούν να πέψουν τη **γλουτένη** πιθανά διαταραχή της χλωρίδας μπορεί να επηρεάζει σε άτομα με γενετική προδιάθεση
- Οι αλλαγές του μικροβιώματος του δέρματος συσχετίζονται με **χρόνιες λοιμώξεις τραυμάτων και εξάρσεις ατοπικής δερματίτιδας**

Ο ρόλος του μικροβιώματος στη νόσο



- Τα τελευταία χρόνια γίνεται κατανοητή η **πολυπλοκότητα** της **μικροβιακής χλωρίδας** του ανθρώπινου σώματος
- Η κατανόηση των μικροβιακών δυνατοτήτων μας περιορίζεται από τη **δυσκολία απομόνωσης** αυτών των βακτηρίων στο εργαστήριο
 - < 1% αυτών των βακτηρίων μπορούν να καλλιεργηθούν στα **standard** εργαστηριακά υλικά
 - ✦ Άρα έχουμε ανακαλύψει μόνο το 99% του μικροβιακού κόσμου
- Οι **νέες τεχνολογίες** - polymerase chain reaction (PCR), high-throughput DNA sequencing και DNA microarrays αρχίζουν να μας δίνουν πολύτιμες πληροφορίες για τα **βακτηριακά οικοσυστήματα**
 - “second human genome project”