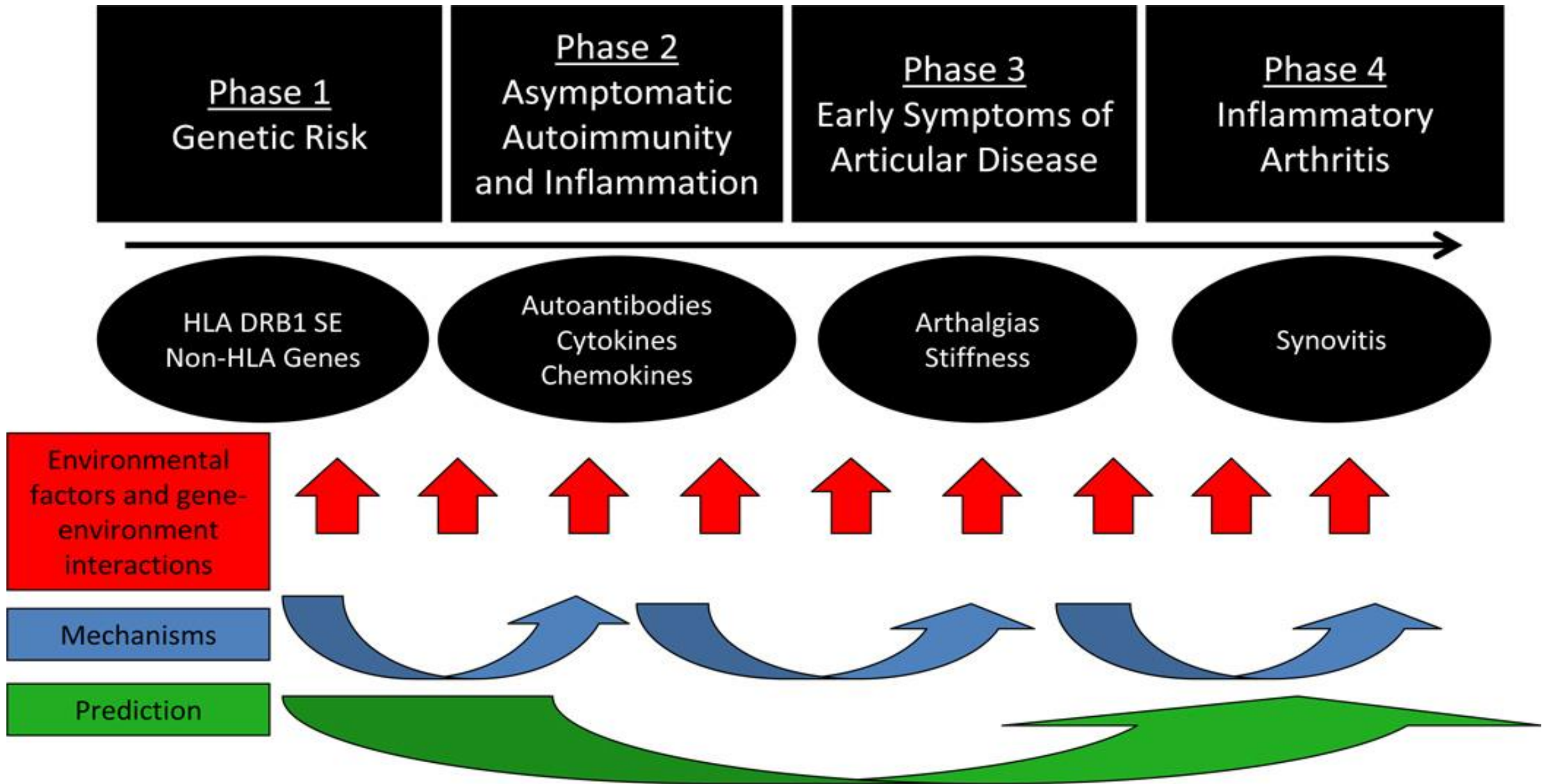


# Εντερικό μικροβίωμα, συνδετικός ιστός και αποτοξίνωση: μια συμπληρωματική θεραπευτική διαχείριση της φλεγμονής

**10<sup>ο</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΥ  
ΠΟΡΤΟ ΧΕΛΙ 2018**



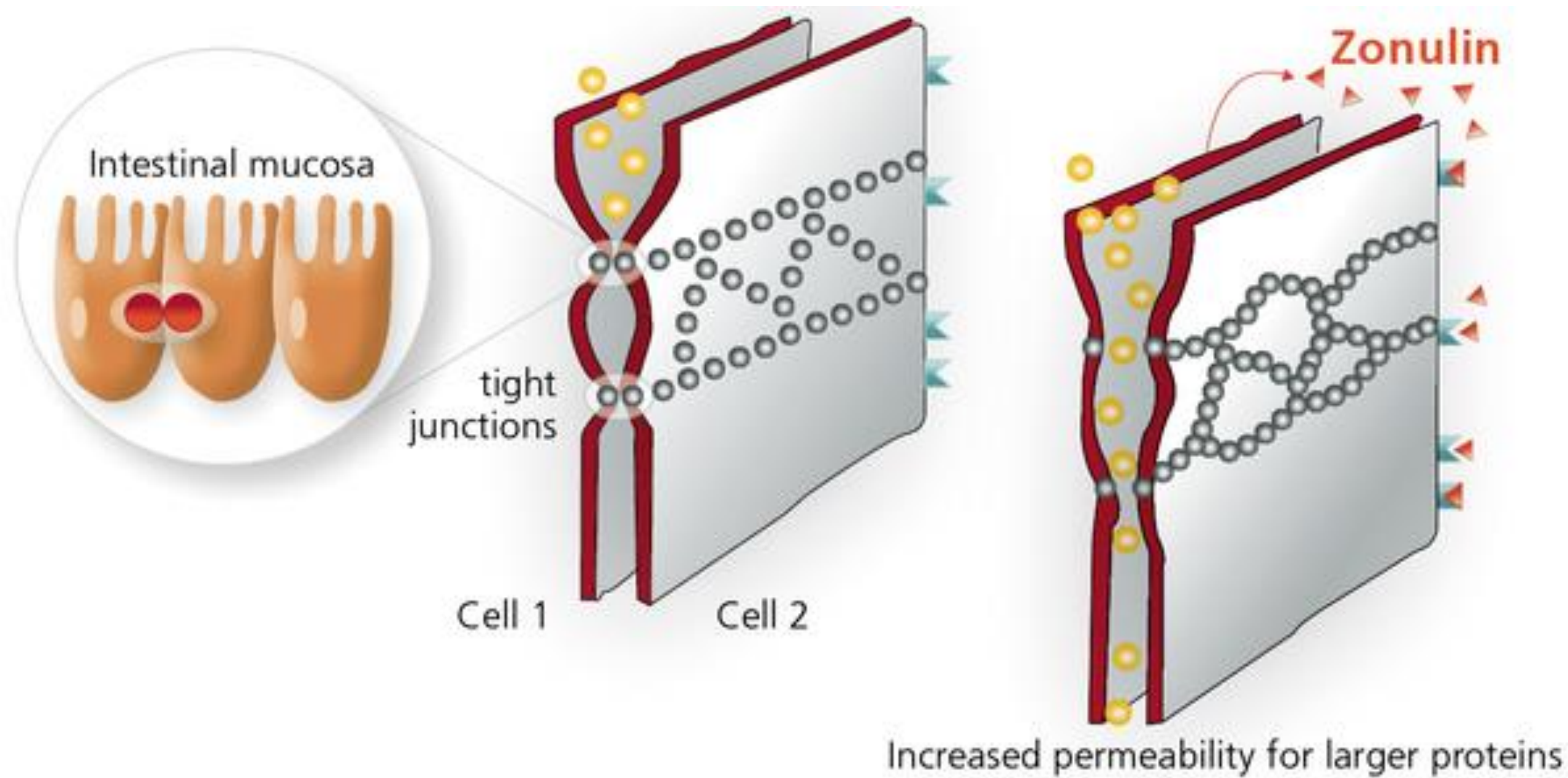
Adapted from Deane et al, Rheumatic Disease Clinics North America, 2010

- Το ανθρώπινο έντερο αποικίζεται από ένα τεράστιο αριθμό μικρο-οργανισμών(10 στην 14<sup>η</sup> βακτηρίδια) που ξεπερνούν τον αριθμό των κυττάρων του σώματος.
- Κάθε άτομο φιλοξενεί ένα μοναδικό μικροβίωμα (εντερότυπος) που επηρεάζεται από παράγοντες όπως τροφή, γεωγραφική θέση , κλίμα και προσωπική υγιεινή.
- Υπάρχει σε όλα τα άτομα που ζούνε σε μια περιοχή το βασικό μικροβίωμα ( core microbiome), που είναι το ίδιο. Οι ατομικές διαφοροποιήσεις μπορεί να οφείλονται στο τρόπο ζωής, τη διαίτα, το επίπεδο υγείας του ατόμου, τη κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος και το περιβάλλον.

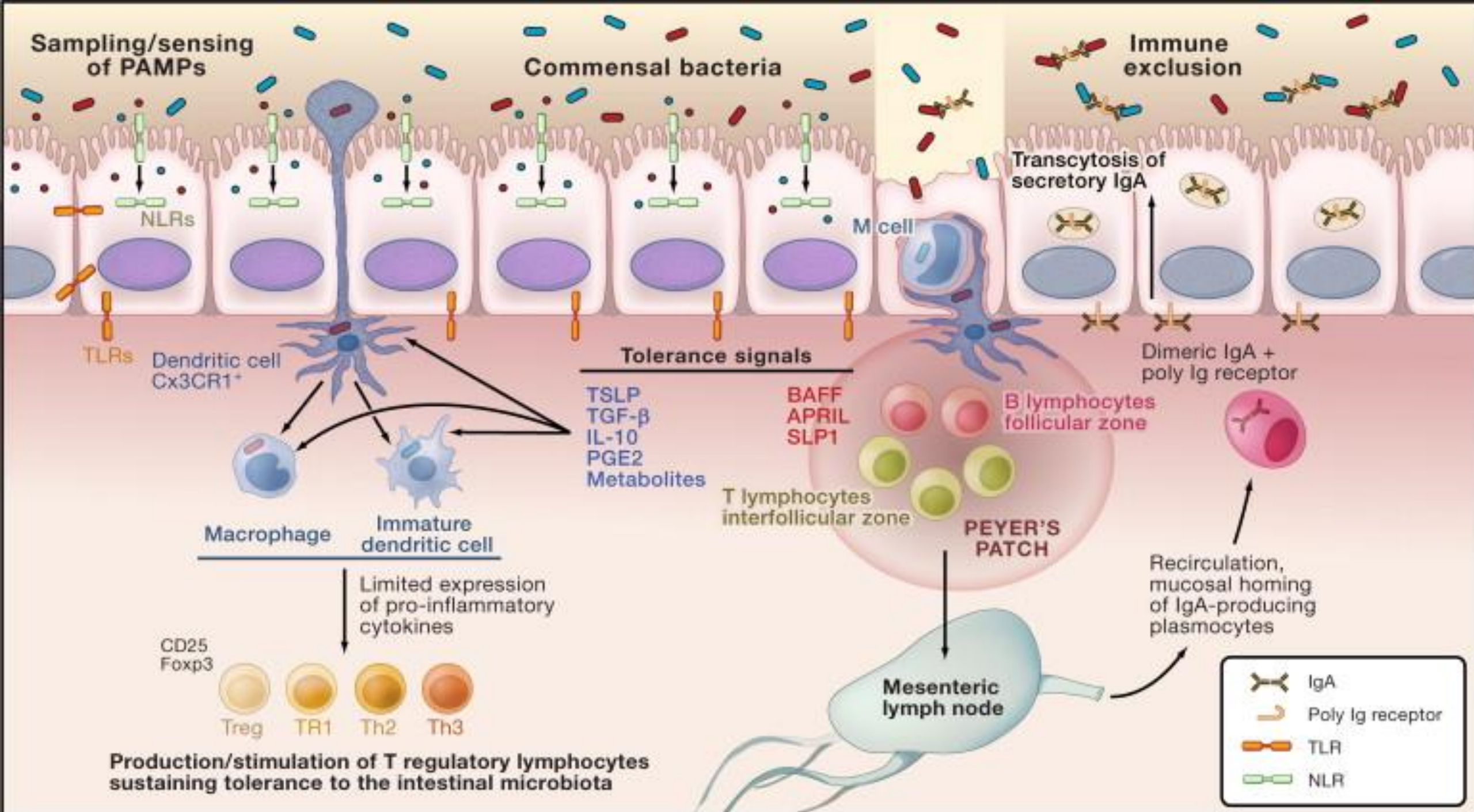
Η πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι το εντερικό μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την αρμονική λειτουργία και εξέλιξη του εντερικού ανοσολογικού υποσυστήματος.

Για την απομάκρυνση των παθογόνων βακτηριδίων απαιτείται μια ελεγχόμενη ανοσολογική απάντηση που να εξασφαλίζει τη διατήρηση των συμβιωτικών βακτηριδίων

*(Backed 2005, Bocker U 2003, Bourtioux P 2002, Fedorak RN 2008, Mazmanian SK 2005, Vanderpool C 2008, Kelly D 2005).*







- **Αυτό σημαίνει ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να καθορίσει ένα προ-ή ένα αντί-φλεγμονώδες περιβάλλον στους ιστούς του οργανισμού, που με τη σειρά του να έχει επίπτωση στο σύστημα της επίκτητης ανοσολογικής απάντησης μακριά από το έντερο**
- (Arumugam M 2011)

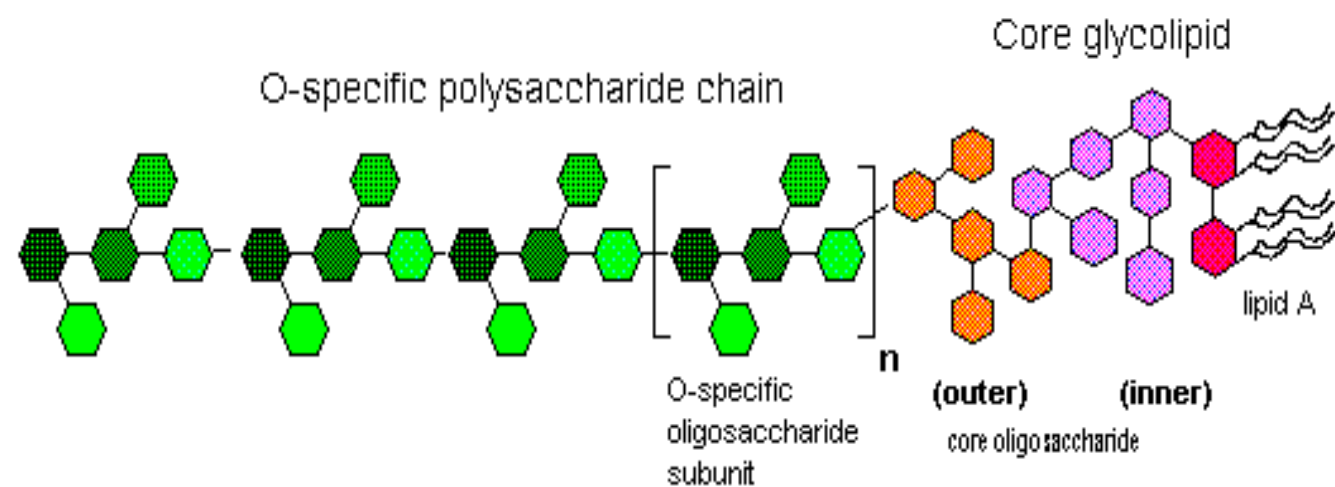
- Προ-φλεγμονώδες περιβάλλον: χαμηλής έντασης φλεγμονή (low grade inflammation) που χαρακτηρίζεται από 2-3/ πλάσια αύξηση στη κυκλοφορία των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών
- Αυτός ο τύπος φλεγμονής είναι χαρακτηριστικός σε νοσήματα όπως ο διαβήτης τύπου 2, η κατάθλιψη, τα αυτοάνοσα νοσήματα, το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και οι νευρο-εκφυλιστικές παθολογίες
- Ο ακριβής μηχανισμός διερευνάται
- *Bosma den Boer MM 2012, Echel RH 2010, Raison CL 2016, Ruiz Numez 2016*



- Η χαμηλής έντασης φλεγμονή (low grade inflammation) είναι δυνατό να πυροδοτηθεί από τα PAMPS (pathogen associated molecular patterns)
- που συνδέονται σε υποδοχείς TLRs (Toll Like Receptors)
- που εκφράζονται σε διάφορους τύπους κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος, σε λιποκύτταρα και σε ενδοθηλιακά κύτταρα.

- Το εκτενέστερα μελετημένο PAMP είναι η **λιποπολυσακχαρίδη ή ενδοτοξίνη (LPS)**, ένα μείζον συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των Gram- βακτηριδίων που φυσιολογικά δεν εμφανίζεται παρά σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στη κυκλοφορία.
- Θεωρείται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός των LPS προέρχεται από το έντερο αλλά θα μπορούσαν να προέρχονται και από το ουροποιητικό, το αναπνευστικό επιθήλιο και τη στοματική κοιλότητα.
- Erridge C 2007, Moreiera AR 2012, Vaishmani C 2013)

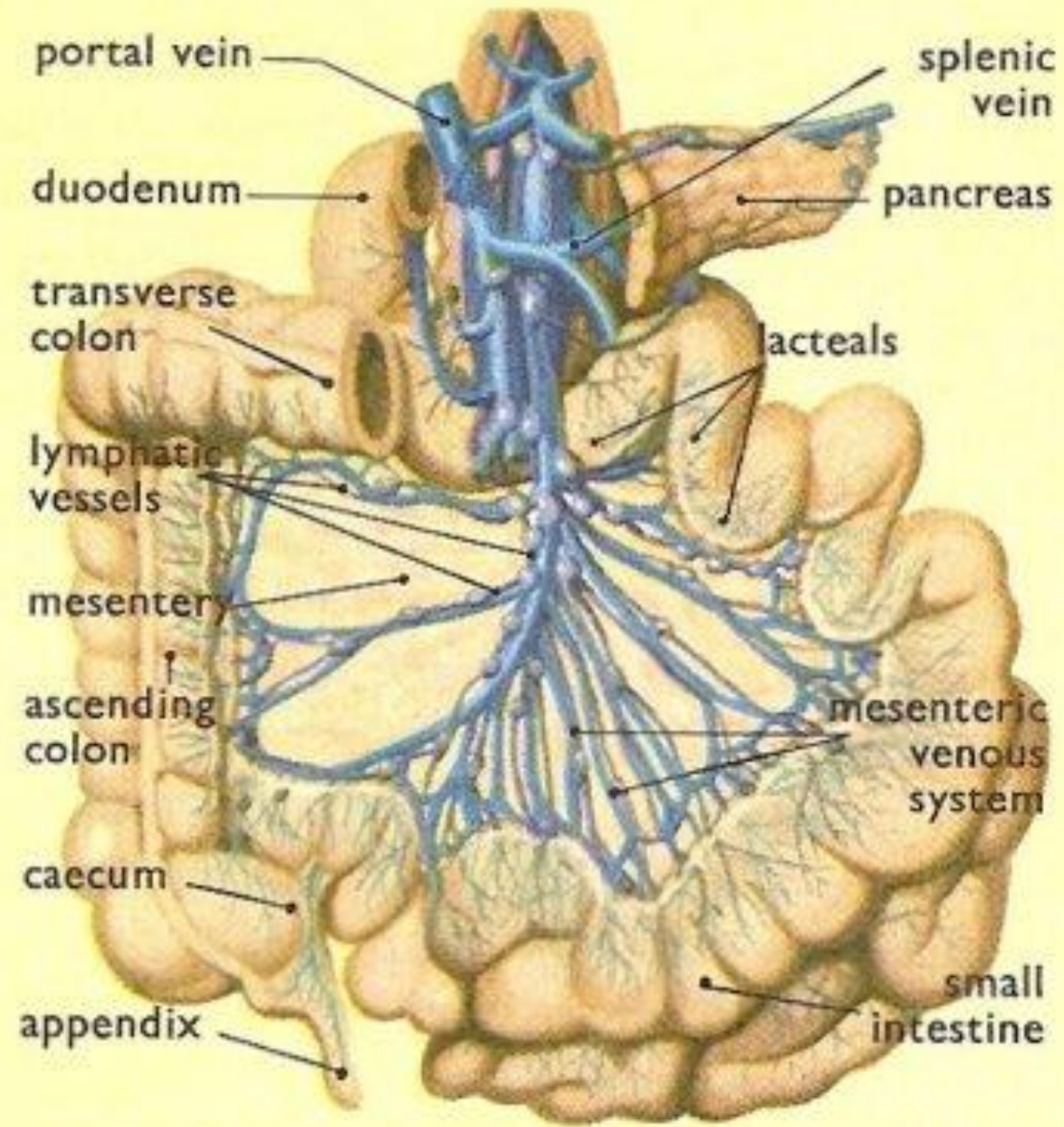
## Gram-negative bacterial endotoxin (lipopolysaccharide, LPS)



- Τα βακτήρια, οι βακτηριακές τοξίνες και τα βακτηριακά κατάλοιπα προέρχονται από τον εντερικό κυρίως αυλό και μεταφέρονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας
- *Fox ES, Thomas P, Broitman Sa 1987*



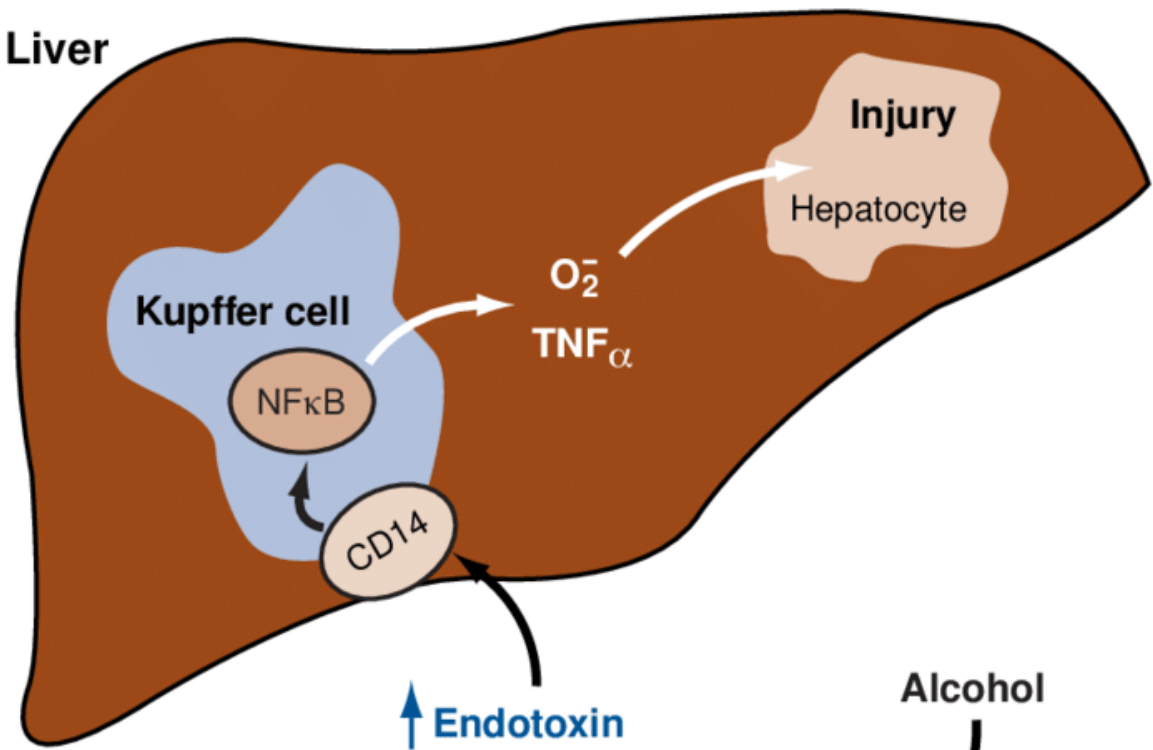
lymphatic\_vessels\_mesentery.jpg



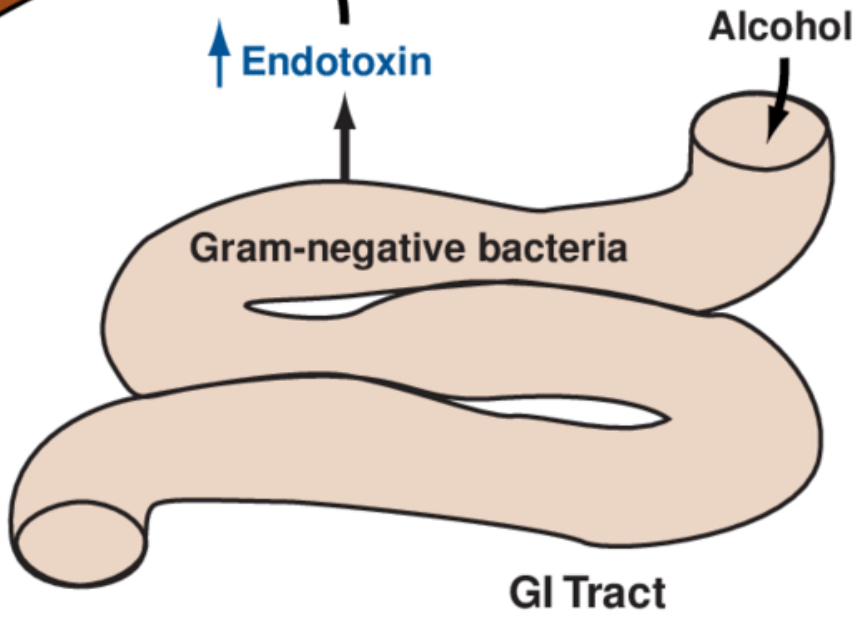
**Φαίνεται λοιπόν ότι το ακέραιο και υγιές ήπαρ είναι ενεργά εμπλεκόμενο στην απόκτηση ανοσολογικής ανοχής και στη πρόληψη γενικευμένης φλεγμονής.**



Liver



↑ Endotoxin

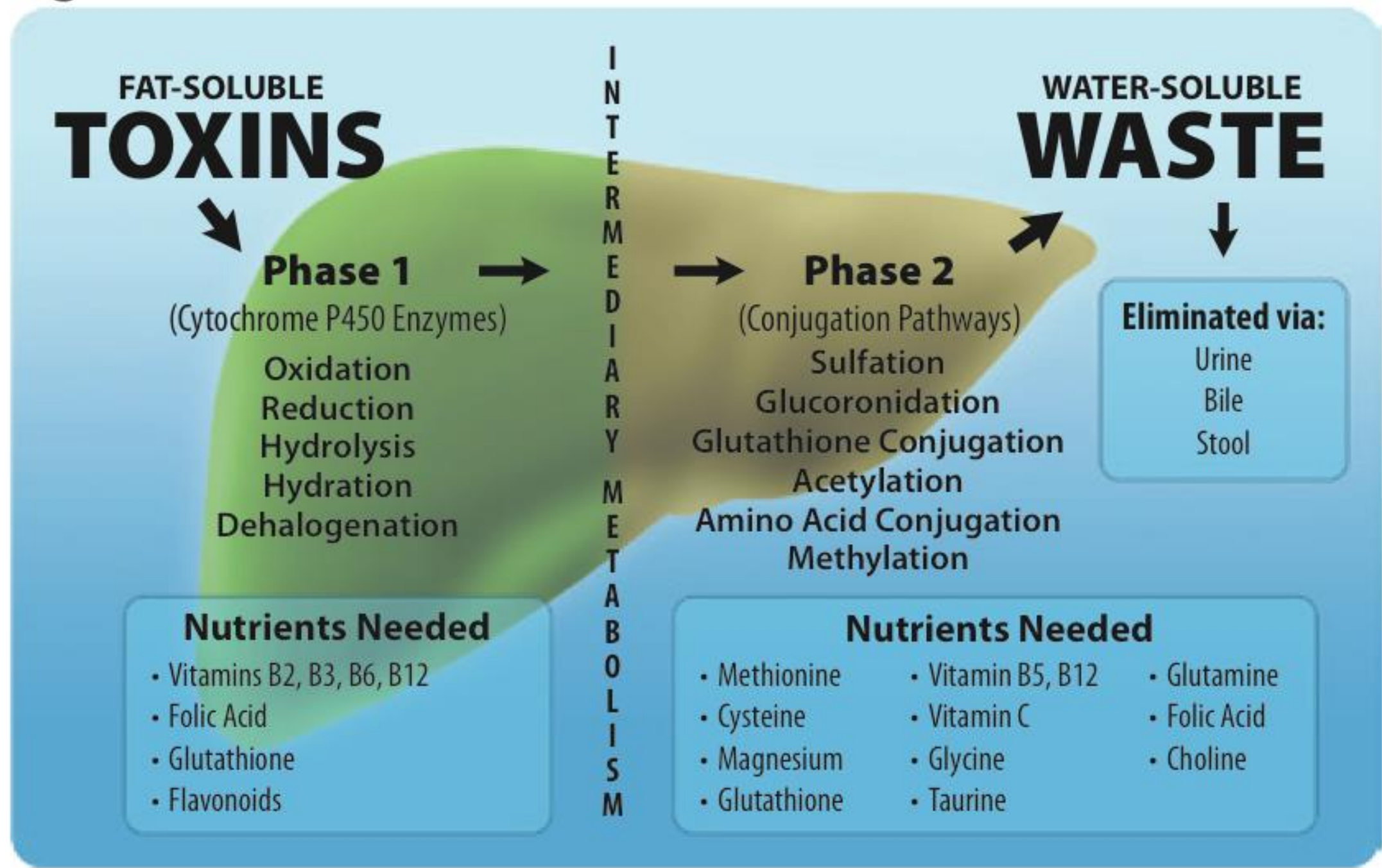


Alcohol

GI Tract

- Τα ηπατικά κύτταρα του Kupffer (KC) μαζί με τα NK cells, τα δενδριτικά κύτταρα και παράγοντες του συμπληρώματος και τις διάφορες πρωτεΐνες οξείας φάσης, αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό συστατικό της φυσικής ανοσίας, την αρχική γρήγορη ανταπόκριση του ανοσολογικού μηχανισμού σε δυνητικά επικίνδυνα ερεθίσματα
- *Parker GA 2005*
- Η γρήγορη κάθαρση των βακτηριδίων πραγματοποιείται από τα μακροφάγα κύτταρα του Kupffer (KC) που αντιπροσωπεύουν το 80-90% των μακροφάγων του σώματος
- *Klein A 1994*
- Παράλληλα γίνεται κάθαρση και των πολυμορφοπυρήνων που διηθούν τους ιστούς που φλεγμαίνουν, διαδικασία που σε συνδυασμό με άλλες παράλληλες είναι απαραίτητη για τη λύση και μη διαίωνιση της φλεγμονής
- *Brown KE 2001, Shi J 1996 & 2001, Fadok VA 1998*

# Figure 3. Phase I and II Liver Detoxification



FAT-SOLUBLE  
**TOXINS**

## Phase 1

(Cytochrome P450 Enzymes)

Oxidation  
Reduction  
Hydrolysis  
Hydration  
Dehalogenation

### Nutrients Needed

- Vitamins B2, B3, B6, B12
- Folic Acid
- Glutathione
- Flavonoids

I  
N  
T  
E  
R  
M  
E  
D  
I  
A  
R  
Y  
  
M  
E  
T  
A  
B  
O  
L  
I  
S  
M

## Phase 2

(Conjugation Pathways)

Sulfation  
Glucoronidation  
Glutathione Conjugation  
Acetylation  
Amino Acid Conjugation  
Methylation

### Nutrients Needed

- Methionine
- Cysteine
- Magnesium
- Glutathione
- Vitamin B5, B12
- Vitamin C
- Glycine
- Taurine
- Glutamine
- Folic Acid
- Choline

WATER-SOLUBLE  
**WASTE**

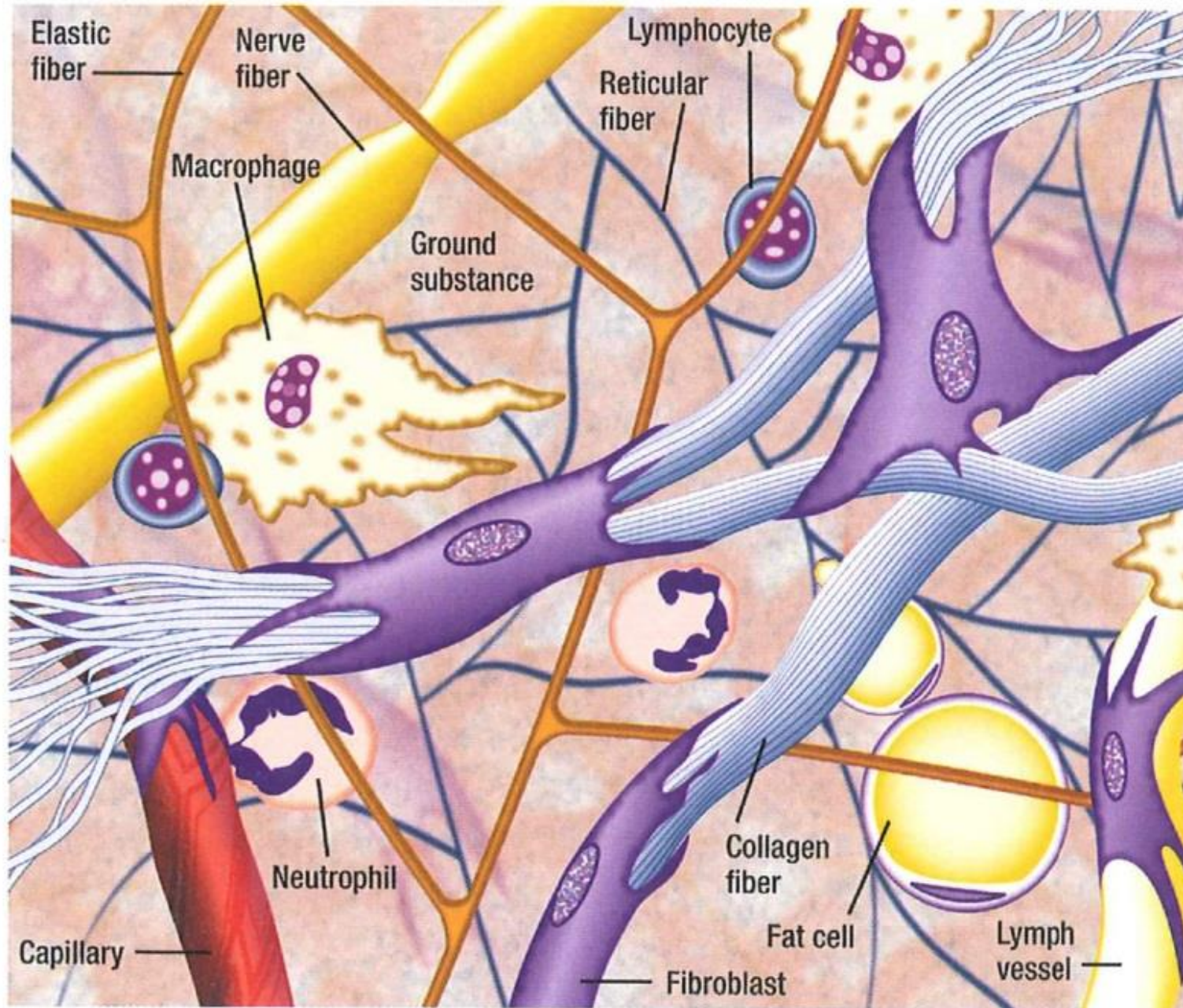
### Eliminated via:

Urine  
Bile  
Stool

# Το Σύστημα του εξωκυττάρριου χώρου

- Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (matrix)
- Ινοβλάστες
- Τριχοειδή αγγεία → ανταλλαγή της ύλης
- Λεμφαγγεία
- Ενδοκρινικό σύστημα → ορμόνες σα σηματοδοτικά μόρια
- Ανοσολογικό σύστημα (κύτταρα φυσικής και επίκτητης ανοσίας, σηματοδοτικά μόρια)
- Νευρικό σύστημα (φυγόκεντρες και κεντρομόλες ίνες του ΑΝΣ)



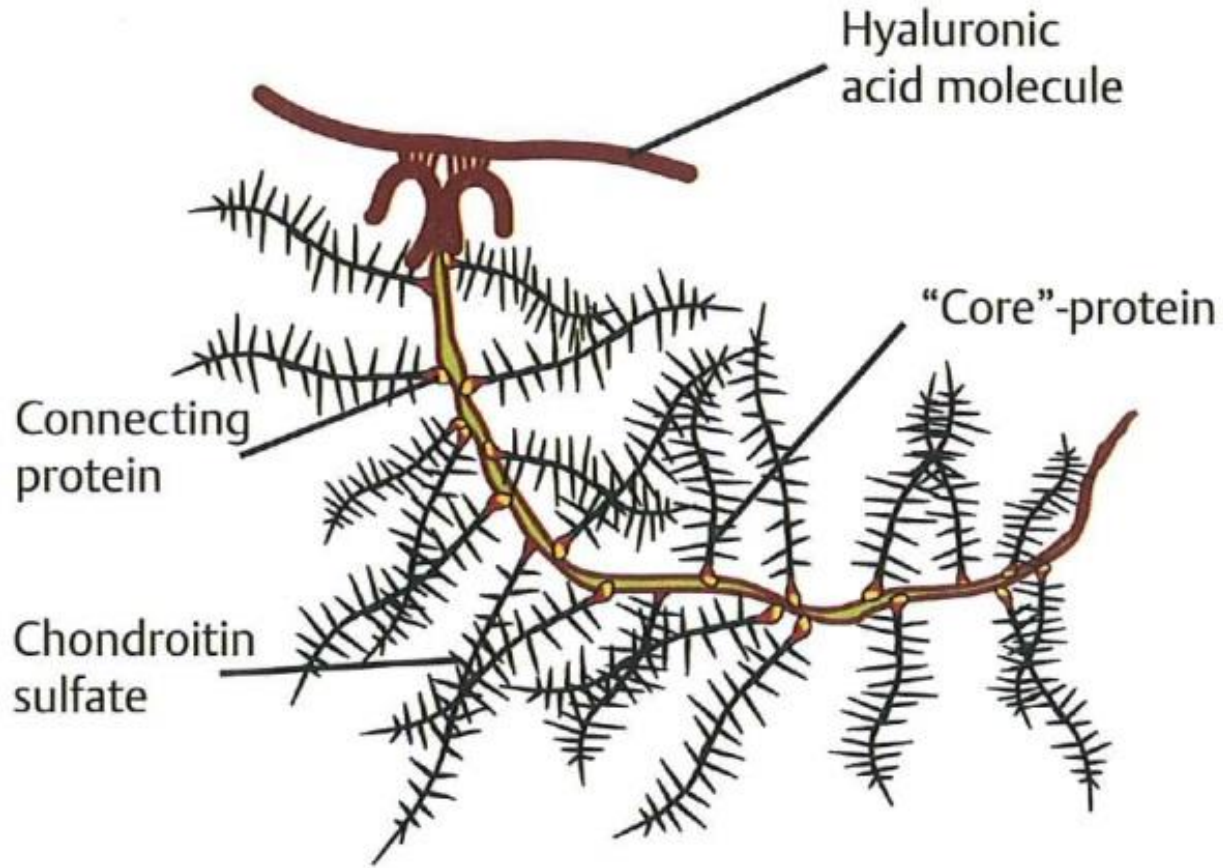


**Fig. 4.8** The extracellular matrix (ECM).

# Το Σύστημα του εξωκυττάρριου χώρου

- Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ΕΘΟ) έχει πολλές λειτουργίες:
- αποτελεί ένα τρισδιάστατο **φίλτρο** που συντίθεται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες, μαζί με **διάφορα δομικών είδη ινών (κολλαγόνο και ελαστίνη)**, και μια ουσία σα γέλη που ονομάστηκε **βασική ουσία (ground substance)**.
- Όλο το σύστημα αυτό αποτελεί το matrix και **διηθεί** όλες τις ουσίες που κινούνται από τα τριχοειδή στο κύτταρο και από το κύτταρο στα τριχοειδή.





**Fig. 1.11** The fine-meshed web of PGs and GAGs.

- Αυτό από τη μια επιτρέπει την απαλλαγή του κυττάρου από τοξινικό φορτίου αλλά από την άλλη η **παγίδευση των τοξινών και των προϊόντων του κυτταρικού μεταβολισμού** μπορεί να παρεμποδίσει την ομαλή ροή του διάμεσου υγρού προς και από το κύτταρο, με αποτέλεσμα τη λειτουργική διαταραχή του κυτταρικού μεταβολισμού.

- **Οι περιβαλλοντικές τοξίνες και η δράση τους στην αυτοανοσία** περιγράφηκαν σε άρθρο του Pollard et al, 2010: η τοξικολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων.
- Περιγράφονται 3 κύριοι πιθανοί μηχανισμοί:
- Α) οι τοξίνες οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο οπότε το ενδοκυττάριο υλικό είναι διαθέσιμο στα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (Pollard 2012, Germolec 2012).
- Β) σύνδεση των ξενοβιοτικών ουσιών μέσω χημικών απτινών σε ανθρώπινους ιστούς/πρωτείνες και σχηματισμό νέο-αντιγόνων (Griem 1998)
- Γ) ενεργοποίηση των TLR (Toll Like Receptors) από τα ξενοβιοτικά: αυτό κινητοποιεί προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες μέσω της μη ειδικής ανοσοαπάντησης, που με τη σειρά τους προδιαθέτουν στην ενεργοποίηση της ειδικής φλεγμονής και εγκατάσταση αυτό-ανοσίας.



## TYPES OF XENOBIOTICS

### Exogenous:

- Drugs
- Food additives
- Pollutants
- Insecticides
- Carcinogens

### Endogenous:

- Bilirubin,
- Bile acids
- Steroids

- Οι τρόποι με τους οποίους γίνεται η παγίδευση των τοξινών είναι 3:
  - Ο μηχανικός τρόπος
  - Η ηλεκτρική οδός
  - Η υδροφιλική οδός

# Αυτοπεριοριζόμενη φλεγμονή και Σύστημα εξωκυττάριου χώρου

- Το ουσιαστικό πλεονέκτημα μιας **ελεγχόμενης οξείας φλεγμονής** είναι η **απομάκρυνση των τοξινών** από τη matrix ώστε να αποφευχθεί εξωκυττάρια συσσώρευση και διαταραχή στη λειτουργία του βιοφυσικού της φίλτρου.
- *(Lozzo RV. Biology of disease, 1985)*