

Σουφλήρη Ιωάννα Α.

Μικροβίωμα, το νέο άλμα μετά το γονιδίωμα

Είναι γνωστό ότι στη ζωή δεν είμαστε μόνοι... Ο καθένας μας φιλοξενεί μερικές **δεκάδες τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς** κάθε στιγμή πάνω στο σώμα του. Αυτό που δεν είναι τόσο γνωστό είναι ότι κάθε στιγμή, μέσα μας, **μαίνονται μάχες επικράτησης μεταξύ των πληθυσμών τους**, μάχες που έχουν αποτέλεσμα την υγεία μας ή την ασθένεια, το κέφι μας ή τη... γρουσουζιά μας!

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ: 17/12/2010 02:45

Ξεχάστε το δόγμα «ένας μικροοργανισμός- μια ασθένεια» λένε τώρα οι ερευνητές της Μικροβιολογίας, ανατρέποντας «πιστεύω» που ίσχυσαν για περισσότερο από έναν αιώνα.

Προφανώς μια τέτοια προκλητική άποψη αποτελεί σεισμό στα θεμέλια της Κλινικής Μικροβιολογίας! Ποιοι είναι άραγε αυτοί που την πρεσβεύουν; Και έχουν θεμελιώσει γερά τα δικά τους επιχειρήματα; Ε, λοιπόν, φαίνεται πως ναι! Για την ακρίβεια, τα επιχειρήματά τους δεν είναι τίποτε άλλο παρά δεδομένα που τους ανάγκασαν να επανεξετάσουν τα «πιστεύω» τους. Όσο για την ταυτότητα των επιστημόνων που φέρνουν νέο αέρα στη Μικροβιολογία, αυτοί είναι πάρα πολλοί για να κατονομασθούν και διασκορπισμένοι σε εργαστήρια ανά τον κόσμο.

Από το μικρόβιο στο μικροβίωμα

Ίσως πολλοί από τους αναγνώστες του «ΒήμαScience» γνωρίζουν ήδη ότι ένας από τους πατέρες της σύγχρονης Μικροβιολογίας είναι ο Ρόμπερτ Κοχ (Robert Koch, 1843-1910), ο πρώτος γιατρός που ανακάλυψε τον βάκιλο του άνθρακα (*Bacillus anthracis*), τον βάκιλο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*) και έθεσε τις προϋποθέσεις που έπρεπε να ισχύουν για να μπορεί κανείς να ισχυριστεί πως ένας μικροοργανισμός είναι όντως το αίτιο μιας ασθένειας.

Βασισμένοι στις αρχές του Κοχ επόμενες γενιές μικροβιολόγων απομόνωσαν, καλλιέργησαν και ταυτοποίησαν τους νοσογόνους παράγοντες που προκαλούν λοιμώδη νοσήματα όπως ο τύφος, η πνευμονία, η γονόρροια, η βουβωνική πανώλη, η σύφιλη, ο τέτανος και άλλες. Πάνω σε αυτήν τη γνώση στηρίχθηκε η δημιουργία εμβολίων αλλά και η παραγωγή αντιβιοτικών.

Πώς φτάσαμε λοιπόν να αμφισβητούμε τα παραπάνω; Προκαλεί ή δεν προκαλεί φυματίωση ο βάκιλος του Κοχ; Ησυχάστε: τα κόκαλα του Κοχ δεν χρειάζεται να τρίζουν στον τάφο του. Και βέβαια προκαλεί φυματίωση ο βάκιλος της φυματίωσης. Υπάρχουν, όμως, δεδομένα τα οποία χρήζουν εξηγήσεων και μας υποχρεώνουν- λένε οι ερευνητές μικροβιολόγοι- να διεκρινούμε τη θεώρησή μας.

Ποιοι ακριβώς είμαστε;

Κατ' αρχάς οι αριθμοί: ο αριθμός των μικροοργανισμών που φιλοξενεί ο καθένας από εμάς είναι ασύλληπτος. Μόνο το ανθρώπινο έντερο φιλοξενεί περί τα 10 τρισ. μικροοργανισμούς τα οποία φέρουν εκατομμύρια γονιδίων. Αν σκεφθείτε ότι ο αριθμός των κυττάρων του σώματός μας είναι 1 τρισεκατομμύριο και ο αριθμός των γονιδίων μας περί τις 20.000 αντιλαμβάνεστε γιατί ορισμένοι βιολόγοι εκτιμούν πως το κλασικό φιλοσοφικό ερώτημα «ποιος είμαι» θα πρέπει να γίνει «ποιοι είμαστε». Πραγματικά, φαίνεται πως η συμβολή των μικροοργανισμών στην ανθρώπινη βιολογία είναι τόσο μεγάλη ώστε είναι δύσκολο να πει κανείς πού τελειώνει ο οργανισμός μας και πού αρχίζουν τα μικρόβια που φαίνεται να έχουν λόγο ακόμη και στη συμπεριφορά μας.

Ο Κοχ δεν είχε ιδέα για αυτή την πληθώρα, για αυτή την καθοριστική για εμάς συνύπαρξη. Για να είμαστε δίκαιοι, ιδέα δεν είχαν οι ερευνητές έως πολύ πρόσφατα. Αλλά ακόμη και όσοι την υποψιάζονταν δεν είχαν τη δυνατότητα να τη διερευνήσουν. Μόλις την τελευταία πενταετία έχουν αναπτυχθεί ικανοποιητικά ερευνητικά εργαλεία για τη μαζική μελέτη των

μικροοργανισμών.

Οι νέες τεχνικές εντοπισμού

Καθοριστικής σημασίας για την πρόοδο του πεδίου υπήρξε η συνεργασία των μικροβιολόγων που ερευνούν τους παθογόνους μικροοργανισμούς με τους συναδέλφους τους που μελετούν τους μικροοργανισμούς στο περιβάλλον. Βλέπετε αυτοί οι δεύτεροι γνώριζαν καλά κάτι που αγνοούσαν οι πρώτοι: πως οι οργανισμοί που μπορούμε να καλλιεργήσουμε στο εργαστήριο είναι η συντριπτική μειοψηφία αυτών που λαμβάνουμε σε ένα δείγμα. Με άλλα λόγια, οι μικροβιολόγοι του περιβάλλοντος γνώριζαν πως αν πάρει κανείς μια σταγόνα νερού από ένα έλος, ποτάμι, λακκούβα και την κοιτάξει στο μικροσκόπιο θα δει ένα μεγάλο πλήθος μικροοργανισμών. Αν προσπαθήσει να καλλιεργήσει αυτούς τους μικροοργανισμούς, η αρχική ποικιλία μειώνεται δραματικά.

Προσπαθώντας να λύσουν αυτό το πρόβλημα οι μικροβιολόγοι του περιβάλλοντος ανέπτυξαν τεχνικές που αξιοποιούν σήμερα οι μικροβιολόγοι που ερευνούν τη συμβίωσή μας με τους μικροοργανισμούς. Η έκταση των ερευνών είναι αντίστοιχη του μεγέθους των μικροοργανισμών με τους οποίους συμβιώνουμε: ούτε λίγο ούτε πολύ, διεθνή δίκτυα επιστημόνων έχουν οργανωθεί προκειμένου να μελετηθεί το σύνολο της μικροβιακής χλωρίδας του ανθρώπου το οποίο ονομάζεται microbiome.

Το μικροβίωμα του καθενός μας

Η ονομασία παραπέμπει στο γονιδίωμα, αλλά οι διαφορές είναι τεράστιες. Δεν είναι μόνο το μέγεθος που κάνει τη διαφορά όσο και το γεγονός ότι το μικροβίωμα είναι ρευστό, αλλάζει συνεχώς (σε αντίθεση με το γενετικό υλικό μας που στη συντριπτική πλειονότητά του παραμένει αναλλοίωτο σε όλη τη ζωή μας). Επίσης, ενώ το γονιδίωμα όλων των ανθρώπων είναι κοινό κατά ένα τεράστιο ποσοστό (~99,9%), το μικροβίωμα δύο ατόμων μπορεί να διαφέρει δραματικά ακόμη και αν πρόκειται για ομοζυγωτικούς διδύμους.

Ενα λοιπόν από τα πρώτα θέματα που θέλησαν να διερευνήσουν οι επιστήμονες ήταν η σύνθεση και η προέλευση του ανθρώπινου μικροβιώματος, αλλά και τους παράγοντες που το επηρεάζουν. Η πρώτη έκθεση ενός ατόμου με μικροοργανισμούς συμβαίνει κατά τη διάρκεια της γέννησης όταν το νεογνό αφήνει το αποστειρωμένο περιβάλλον της μήτρας. Αρχικά λοιπόν κληρονομεί τη μικροβιακή χλωρίδα του μητρικού κόλπου, ενώ οι επόμενες ημέρες της ζωής του μπορούν να χαρακτηρισθούν ως μια σφοδρή μικροβιακή επιδρομή. Βακτήρια, ιοί και μύκητες έρχονται να εποικίσουν κάθε εκτεθειμένη περιοχή του: το δέρμα, τα μάτια του, τους πνεύμονές του, το γαστρεντερικό σύστημά του.

Γαστρεντερικό και ανοσοποιητικό

Το γαστρεντερικό σύστημα επηρεάζεται προφανώς από τη διατροφή. Ούτε οι ερευνητές όμως δεν μπορούσαν να φανταστούν πόσο: είναι χαρακτηριστικό ότι ομοζυγωτικά δίδυμα εκ των οποίων το ένα θήλαζε ενώ το άλλο τρεφόταν με γάλα σκόνη ανέπτυξαν εντελώς διαφορετική εντερική χλωρίδα. Το πώς αυτές οι διαφορές επιδρούν αργότερα στη ζωή αποτελούν αντικείμενο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας αυτή τη στιγμή. Το σίγουρο πάντως είναι ότι το γαστρεντερικό σύστημά μας είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματός μας και αυτό έχει γίνει ξεκάθαρο μέσα από πλήθος μελετών. Το δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ μικροβιώματος του γαστρεντερικού και του ανοσοποιητικού συστήματός μας είναι δαιδαλώδες, φαίνεται όμως πως οι ερευνητές βρίσκουν τρόπους να φωτίσουν κάποιες από τις πτυχές του.

Φρένο στον καρκίνο με «πείραγμα» του μικροβιώματος

Χαρακτηριστική είναι η μελέτη αμερικανών ερευνητών του Πανεπιστημίου της Βόρειας Καρολίνας η οποία δημοσιεύτηκε στο τεύχος Ιουνίου 2009 της διαδικτυακής επιθεώρησης «PLoS ONE». Σύμφωνα με αυτήν, οι ερευνητές πέτυχαν να ελέγξουν την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου σε πειραματόζωα με κολίτιδα, μεταβάλλοντας το εντερικό μικροβίωμά τους. Όπως σημειώνεται στο άρθρο των αμερικανών επιστημόνων «η ένταση της χρόνιας

κολίτιδας είναι ευθέως ανάλογη με την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου και η φλεγμονή που πυροδοτείται από τα βακτήρια οδηγεί την αλλαγή του αδενώματος σε καρκίνωμα». Τα ευρήματα αυτά συνάδουν προς άλλα ιρλανδών ερευνητών οι οποίοι διαπίστωσαν ότι τα γαστρεντερικά μικροβιώματα ασθενών με εντερικούς πολύποδες ή καρκίνο του παχέος εντέρου ήταν δραματικά διαφορετικά από εκείνα υγιών εθελοντών που πήραν μέρος στη μελέτη τους.

Αν η επίδραση του γαστρεντερικού μικροβιώματος στην ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται αναμενόμενη, δεν είναι η μόνη. Το μικροβίωμα αυτό έχει συνδεθεί με την πολλαπλή σκλήρυνση και τη σχιζοφρένεια ενώ μελετάται ο ρόλος του στον καρκίνο του μαστού. Ειδικότερα για τον καρκίνο του μαστού, αμερικανοί ερευνητές διερευνούν αν η παραγωγή οιστρογόνων από μικροοργανισμούς που διαβιούν στο γαστρεντερικό σύστημά μας μπορεί να οδηγήσει ή να συμβάλει στην εμφάνιση της νόσου.

Σχέση με πολλαπλή σκλήρυνση και σχιζοφρένεια

Όσο για τις ασθένειες των οποίων τα συμπτώματα αφορούν τον εγκέφαλο τα δεδομένα είναι συγκλονιστικά. Ερευνητές του Τεχνολογικού Ινστιτούτου της Καλιφόρνιας με άρθρο τους στην επιθεώρηση «Proceedings of the National Academy of Sciences» (τεύχος της 19ης Ιουλίου 2010) κατέδειξαν ότι η ανάπτυξη πολλαπλής σκλήρυνσης σε πειραματόζωα ήταν ευθέως ανάλογη της παρουσίας των μικροβίων στο γαστρεντερικό σύστημά τους. Πη γαίνοντας ένα βήμα παραπέρα οι ερευνητές (που δούλευαν με εντελώς αποστειρωμένα ζώα) πέτυχαν να συσχετίσουν την ανάπτυξη της νόσου με μια ομάδα μικροοργανισμών οι οποίοι έχουν την ικανότητα να πυροδοτούν τον πολλαπλασιασμό ενός συγκεκριμένου κυτταρικού τύπου του ανοσοποιητικού συστήματος, των κυττάρων Th17. Τα κύτταρα αυτά αρχίζουν τη φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί στην εμφάνιση της πολλαπλής σκλήρυνσης στα πειραματόζωα.

Τόσο η πολλαπλή σκλήρυνση (η οποία είναι μια νόσος που επηρεάζει τον

εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη) όσο και η σχιζοφρένεια εμφανίζουν χαρακτηριστικά που δεν δικαιολογούνται, αν δεχθεί κανείς πως πρόκειται για νόσους που οφείλονται σε γενετικά αίτια (τα οποία επίσης διερευνώνται). Παραδείγματος χάριν έχει τεκμηριωθεί σε περισσότερες από 250 μελέτες ότι τα άτομα που γεννιούνται κατά τους χειμερινούς μήνες έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να πάθουν σχιζοφρένεια σε σχέση με εκείνα που γεννιούνται κατά τους θερινούς μήνες. Αυτό το παράδοξο, λέει τώρα μια μεγάλη μερίδα ερευνητών, εξηγείται από το γεγονός ότι κατά τον χειμώνα είναι αυξημένες οι ιώσεις. Μια ίωση λίγο πριν ή αμέσως μετά τη γέννηση μπορεί να ξυπνήσει έναν πολύ συγκεκριμένο ρετρο-ϊό που όλοι φιλοξενούμε στο γονιδίωμά μας και ο οποίος έπειτα από πολλαπλά τέτοια ξυπνήματα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση συμπτωμάτων εκεί γύρω στην εφηβεία. Αν δεχθούμε την υπόθεση αυτή, λένε οι ίδιοι ερευνητές, μπορούμε να εξηγήσουμε γιατί η σχιζοφρένεια έχει περιόδους ύφεσης και έξαρσης ως εάν να ήταν χρονία φλεγμονώδης νόσος, αλλά και γιατί το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο σε πολλούς σχιζοφρενείς ασθενείς έρχεται έπειτα από μια λοίμωξη.

Προφανώς ευρήματα όπως τα παραπάνω δεν αφήνουν αμφιβολίες ότι διανύουμε μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα περίοδο στον τομέα της Μικροβιολογίας. Πώς όμως όλα αυτά θα επιδράσουν στην Κλινική Μικροβιολογία; Ποια θα είναι η επόμενη ημέρα; Οι ερευνητές της Μικροβιολογίας θεωρούν πως η κλινικοί συνάδελφοί τους θα συνεχίσουν να ασκούν τη Μικροβιολογία όπως την ξέρουν, τουλάχιστον προς το παρόν που οι έρευνες δεν έχουν αποδώσει νέες θεραπευτικές κατευθύνσεις. Ωστόσο θεωρούν πως όλοι πρέπει να πάψουν να σκέφτονται με την παρωχημένη μονοδιάστατη οπτική που θέλει έναν μικροοργανισμό να ευθύνεται για μια ασθένεια. Τώρα πια η μονάδα μελέτης δεν είναι ο ένας μικροοργανισμός, αλλά η κοινωνία των μικροοργανισμών, και όσο γρηγορότερα γίνει αυτό κατανοητό τόσο ταχύτερα θα ωφεληθεί η κλινική πρακτική.

soufleri@tovima.gr

10 ερωτήσεις - απαντήσεις

Τι είναι το ανθρώπινο μικροβίωμα (microbiome);

Είναι το σύνολο των μικροοργανισμών (ιών, βακτηρίων και μυκήτων) οι οποίοι ζουν μέσα μας και γύρω μας. Πρόκειται για τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς με τους οποίους «συνδιαλεγόμαστε» καθημερινά από τη στιγμή της γέννησής μας ως τον θάνατό μας. Το τεράστιο μέγεθος του μικροβιώματος κάνει τους επιστήμονες να πιστεύουν ότι είναι ψευδαίσθηση πως είμαστε μόνοι.

Πώς δημιουργείται το μικροβίωμα; Βαθμηδόν, από τη γέννηση και μετά. Η πρώτη έκθεση σε μικροοργανισμούς γίνεται κατά τη διάρκεια της γέννησης. Οι ερευνητές υπολογίζουν ότι, ως την ολοκλήρωση του 2ου έτους της ηλικίας μας, έχουμε αποκτήσει το μικροβίωμά μας.

Πόσο σταθερό είναι το μικροβίωμα;

Αυτό που αποκτάμε αρχικά παραμένει αναλλοίωτο με τον χρόνο;

Το μικροβίωμα έχει την τάση να παραμείνει σταθερό. Ωστόσο μεταβάλλεται σε συνάρτηση με τις συνθήκες της ζωής μας και τη διατροφή μας. Βασικότετη παράμετρος μεταβολής του μικροβιώματος ενός ατόμου είναι η λήψη αντιβιοτικών.

Ποια είναι η επίδραση των αντιβιοτικών στο μικροβίωμα;

Τα αντιβιοτικά δεν σκοτώνουν μόνο τον παθογόνο παράγοντα για τον οποίο τα λαμβάνουμε. Σκοτώνουν ολόκληρες κλάσεις μικροοργανισμών, ωφέλιμων και βλαβερών, τόσο στο σημείο της λοίμωξης όσο και σε ολόκληρο τον οργανισμό. Με άλλα λόγια, εμείς μπορεί να παίρνουμε αντιβιοτικά για μια λοίμωξη του αναπνευστικού, αλλά τα αντιβιοτικά θα σκοτώσουν τον παράγοντα που προκαλεί τη λοίμωξη μαζί με όλα τα ευαίσθητα σε αυτά βακτήρια στο σύνολο του οργανισμού μας. Αυτή η μαζική θανάτωση

μικροοργανισμών διαταράσσει την ισορροπία του μικροβιώματος: άλλοι μικροοργανισμοί έρχονται να καλύψουν τις κενές θέσεις που δημιουργήθηκαν και στην πράξη έπειτα από ισχυρή λήψη αντιβιοτικών είμαστε κυριολεκτικά «άλλοι άνθρωποι» σε ό,τι αφορά τη μικροβιακή σύνθεσή μας.

Τι συνέπειες μπορεί να έχει αυτή η δραστική μεταβολή στο μικροβίωμα ενός ατόμου;

Οι συνέπειες εξαρτώνται εν πολλοίς από την αρχική σύνθεση του μικροβιώματος. Καθώς το μικροβίωμα ενός ατόμου είναι μοναδικό και οι συνέπειες είναι μοναδικές και δύσκολα προβλέψιμες (τουλάχιστον στον παρόντα χρόνο). Σύμφωνα με τα ως τώρα ευρήματα, μπορεί το μικροβίωμα να ανακάμψει μετά ορισμένο χρόνο, ή μπορεί και να μην ανακάμψει ποτέ. Το ότι το μικροβίωμα μπορεί να μην ανακάμψει ποτέ, να μην επανέλθει δηλαδή ποτέ στην αρχική του κατάσταση, δεν είναι απαραίτητα κακό. Σίγουρα όμως η μεταβολή του θα μας επηρεάσει.

Γιατί; Όσο περισσότερο οι ερευνητές μελετούν το μικροβίωμα τόσο αντιλαμβάνονται ότι βρισκόμαστε σε ένα είδος συνεταιρισμού με τα μικρόβιά μας. Παραδείγματος χάριν, τους παρέχουμε στέγη και μας παρέχουν τροφή, ιδιαίτερα εκείνα που ζουν στο γαστρεντερικό σύστημά μας. Πολλά από αυτά διασπούν τροφές που εμείς αδυνατούμε να διασπάσουμε και έτσι λαμβάνουμε πολύτιμα θρεπτικά συστατικά. Αν έχετε δυσανεξία σε κάποιες τροφές, λένε οι ερευνητές, είναι πολύ πιθανόν να μη διαθέτετε στο μικροβίωμά σας τους μικροοργανισμούς που θα μπορούσαν να τις διασπάσουν.

Η επίδραση του μικροβιώματός μας στη ζωή μας αφορά μόνο τη διατροφή;

Οχι! Αν και το μικροβίωμα του γαστρεντερικού συστήματος είναι αυτό που έχει γίνει ο στόχος των περισσότερων ερευνητών, η διατροφή είναι μόνο μία παράμετρος. Οι ερευνητές θέλουν να γνωρίζουν πώς ακριβώς το μικροβίωμα

επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημά μας και ποιος είναι ο ρόλος του σε μια πλειάδα ασθενειών, από τον καρκίνο και τις αλλεργίες, ως την πολλαπλή σκλήρυνση, τον αυτισμό και τη σχιζοφρένεια.

Αν το μικροβίωμα σχετίζεται με ασθένειες, θα μπορούσε να αξιοποιηθεί και διαγνωστικά;

Αυτός είναι ένας από τους στόχους των επιστημόνων: να μπορέσουν μέσα από ανάλυση του μικροβιώματος και των μεταβολιτών του να υπολογίσουν τις πιθανότητες ενός ατόμου να ασθενήσει- και να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα.

Επιδρά ο σύγχρονος τρόπος ζωής στο μικροβίωμα και πώς;

Οι ειδικοί εκτιμούν ότι τα μικρόβια με τα οποία οι άνθρωποι των αναπτυγμένων χωρών έρχονται σε επαφή και στη συνέχεια φιλοξενούν έχουν αλλάξει δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες. Ως αίτια της αλλαγής αναφέρονται η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών, οι βελτιωμένες συνθήκες υγιεινής, η αύξηση του αριθμού των καισαρικών τομών, η μείωση του ποσοστού των μωρών που θηλάζουν και η αύξηση στην κατανάλωση επεξεργασμένων τροφών.

Σύμφωνα μάλιστα με μια θεωρία-υπόθεση, το εξαιρετικά αποστειρωμένο περιβάλλον στο οποίο ζούμε σήμερα εμποδίζει την κανονική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματός μας, γεγονός το οποίο εξηγεί την παρατηρούμενη αύξηση ασθενειών όπως οι αλλεργίες, το άσθμα και το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου.

<http://www.tovima.gr/science/article/?aid=373555>