

ΔΙΑΛΕΞΗ

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και μικροβιακή χλωρίδα του ανθρώπου: Νέα δεδομένα από το Human Microbiome Project

Ανδρέας Μεντής

Ανθρώπινο μικροβίωμα

Ο άνθρωπος αμέσως μετά τη γέννησή του αναπτύσσει μικροβιακή χλωρίδα, που επηρεάζεται κυρίως από τη χλωρίδα μητέρας αλλά και άλλους παράγοντες, όπως η δίαιτα και το γενετικό υπόβαθρο. Μυριάδες μικροοργανισμοί συναθροίζονται σε πολύπλοκες κοινότητες στους βλεννογόνους, το δέρμα, τα γεννητικά όργανα, το ΓΕΣ, ανώτερο αναπνευστικό κ.λπ. Ο συνολικός αριθμός των μικροοργανισμών στον ανθρώπινο οργανισμό υπερτερεί του αριθμού των ίδιων κυττάρων τουλάχιστον κατά δέκα φορές.

Οι μικροβιακοί πληθυσμοί που αποικίζουν τον άνθρωπο έχουν ονομασθεί συλλογικά “Το ανθρώπινο μικροβίωμα” ή “Ανθρώπινη μικροχλωρίδα”. Αν και στο παρελθόν έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες για την καταγραφή των πληθυσμών των μικροβίων που υπάρχουν σε κάθε ανατομική περιοχή, μόνο οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες ανάγνωσης της αλληλουχίας του DNA και βελτιώσεις στην επεξεργασία μέσω της βιοπληροφορικής, έχουν καταστήσει δυνατό το χαρακτηρισμό της μεγάλης ποικιλότητας των μικροχλωρίδων. Το 2007 στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ (US

Ιατρός Βιοπαθολόγος, Διευθυντής Ερευνών, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ

National Institutes of Health - NIH) ξεκίνησε το πρόγραμμα διερεύνησης του Ανθρώπινου Μικροβιώματος (Human Microbiome Project) προϋπολογισμού 140.000.000 δολαρίων.¹ Το φιλόδοξο αυτό πρόγραμμα έχει τους ακόλουθους στόχους: 1. Τη διερεύνηση του εάν τα άτομα έχουν κοινή βασική μικροχλωρίδα (core human microbiome), 2. τη συσχέτιση μεταβολών στις μικροχλωρίδες με αλλαγές στην κατάσταση υγείας, 3. την ανάπτυξη τεχνολογικών εργαλείων για την υποστήριξη των στόχων του Human Microbiome Project και 4. την αντιμετώπιση των ηθικών, νομικών και κοινωνικών επιπτώσεων από την έρευνα για το ανθρώπινο μικροβίωμα.

Από τα αποτελέσματα πρόσφατων ερευνών έχει δείχθει ότι η βακτηριακή ποικιλότητα είναι εντυπωσιακή ως προς την παρουσία μεγάλου αριθμού μικροβίων, η οποία όμως αποτελείται από ένα περιορισμένο αριθμό φύλων ή γενών. Μόνο 4 από τα 50 γνωστά φύλα μικροβίων και συγκεκριμένα μικρόβια των φύλων Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria και Proteobacteria επικρατούν στους βλεννογόνους και το δέρμα των ανθρώπων.²⁻⁴ Αυτό σημαίνει ότι η φυσική επιλογή έχει περιορίσει τη βιοποικιλότητα κατά τη διάρκεια των δεκάδων χιλιάδων χρόνων συν-εξέλιξης μικροοργανισμών και ανθρώπου. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι κάθε άτομο σε κάθε θηλαστικό είδος, περιλαμβανομένου του *Homo sapiens*, διαθέτει μοναδική μικροχλωρίδα.

Η κύρια σχέση ανθρώπου-μικροοργανισμού είναι αυτή στην οποία οι μικροοργανισμοί είναι επωφελείς για τον ξενιστή χωρίς να προκαλούν βλάβη (commensal relationship). Ακολουθεί η σχέση στην οποία και ο άνθρωπος και οι μικροοργανισμοί έχουν κοινή ωφέλεια από τη συνύπαρξη (symbiotic or mutualistic relationships).⁵ Συν-εξέλιξη, συν-προσαρμογή και συν-εξάρτηση είναι τα χαρακτηριστικά της σχέσεως ανθρώπου και μικροβίων.

Το μικροβίωμα του στομάχου

Όλο το ανθρώπινο σώμα είναι αποικισμένο από μια πολύπλοκη μικροχλωρίδα, αλλά το στομάχι αποτελεί ιδιαίτερη περίπτωση, διότι αποικίζεται επιλεκτικά από το *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Η επικράτηση του *H. pylori* στο στομάχι οφείλεται στις ιδιαίτερες ικανότητες του μικροβίου και στην προσαρμογή του στις δύσκολες για άλλα μικρόβια συνθήκες του στομάχου. Όταν υπάρχει το μικρόβιο αυτό, όπως διαπιστώνεται με ορολογικές ή κλασικές μεθόδους ανίχνευσης, είναι αριθμητικά το επικρατούν μικρόβιο και αντιπροσωπεύει >50% του συνολικού αριθμού των μικροβίων στο στομάχι. Ακόμη όμως και στα άτομα στα οποία το μικρόβιο δεν ανιχνεύεται με τις συμβατικές μεθόδους μπορεί να ανιχνευθεί το DNA του με μεθόδους που βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR).⁶ Η παρατήρηση αυτή συνηγεί στην ύπαρξη του *H. pylori* σε κατάσταση λαθροβιώσεως, αλλά η σημασία του φαινομένου αυτού δεν έχει εξηγηθεί.

Η επικράτηση ενός μόνο μικροβίου σε ένα ανατομικό σημείο του οργανισμού παρατηρείται αποκλειστικά και μόνο στο στομάχι (ακόμη και στον κόλπο των γυναικών

οι γαλακτοβάκιλλοι που απομονώνονται ανήκουν σε διαφορετικά είδη και η ταυτότητά τους είναι διαφορετική μεταξύ των διαφόρων γυναικών). Εκτός του *H. pylori* και άλλα βακτηριακά είδη έχουν ανιχνευθεί στο στομάχι, αλλά το εάν έχουν αποικίσει μόνιμα το στομάχι ή απλώς είναι διερχόμενα δεν έχει διευκρινισθεί. Η σύνθεση της γαστρικής χλωρίδας διαφέρει σημαντικά από τις αλληλουχίες του στόματος και του οισοφάγου, δείχνοντας ότι το ανθρώπινο στομάχι φιλοξενεί διακριτό μικροβιακό οικοσύστημα. Αν και τα μικρόβια που παρατηρούνται στο στομάχι ανήκουν στα φύλα Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria και Bacteroidetes, η σύνθεση της μικροβιακής κοινότητας στο στομάχι διαφέρει ανάλογα με την παρουσία ή απουσία του *H. pylori*.⁶

Σχέση *H. pylori* – ξενιστή

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται σημαντική μείωση του επιπολασμού του *H. pylori* σε πληθυσμούς ανεπτυγμένων χωρών. Έτσι ο επιπολασμός του *H. pylori* στο στομάχι στο χρονικό διάστημα των τελευταίων 2-3 γενεών, έπεσε από >80% σε <10% στις ΗΠΑ και την Ευρωπαϊκή Ένωση ως συνέπεια της περιορισμένης μετάδοσης που οφείλεται στην αλλαγή των συνθηκών υγιεινής, αλλά και της χορήγησης θεραπείας εκριζώσεως σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Η αλλαγή αυτή στη μικροβιακή οικολογία του στομάχου είναι αναλογικά πρωτοφανής σε έκταση για το ανθρώπινο σώμα. Η “εξαφάνιση” αυτή του *H. pylori* από τους ανθρώπινους πληθυσμούς συνοδεύτηκε από ελάττωση του ιδιοπαθούς πεπτικού έλκους και του γαστρικού καρκίνου. Στους πληθυσμούς όμως αυτούς, αλλά και σε άτομα μετά εκρίζωση του *H. pylori* παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας της GERD, του οισοφάγου Barrett και καρκίνου της καρδιάς του στομάχου.^{7,8}

Οι “παρενέργειες” αυτές της απουσίας ή εξαφάνισης του *H. pylori* από το στομάχι δημιουργούν ερωτηματικά και για άλλες ενδεχομένως συστηματικές συνέπειες που μπορεί να παρατηρηθούν. Όπως έχει δείχθει, το *H. pylori* επιδρά τόσο στην παραγωγή ορμονών, όσο και σε παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος, μέσω της συστηματικής δράσης των οποίων επηρεάζεται τόσο η λειτουργία του στομαχιού όσο και άλλων οργάνων. Για παράδειγμα, το στομάχι εκκρίνει γκρελίνη και λεπτίνη, οι οποίες έχουν ρόλο στην ομοιοστάση του οργανισμού. Ασθενείς μετά εκρίζωση του *H. pylori* παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα γκρελίνης.⁹ Αν και οι σχετικές έρευνες είναι σε εξέλιξη, στις τελευταίες γενεές παιδιών σε ανεπτυγμένες χώρες φαίνεται ότι λείπει η ρύθμιση που εξασκούσε το *H. pylori* στις ορμόνες λιπώδους ιστού στο στάδιο αναπτύξεως του οργανισμού όταν δηλαδή “προγραμματίζεται” η δημιουργία λιπώδους ιστού. Είναι πιθανόν επομένως, η εξαφάνιση του *H. pylori* να συμβάλλει στην τρέχουσα επιδημία παχυσαρκίας στο διαβήτη τύπου 2 και στα σχετιζόμενα μεταβολικά σύνδρομα.

Είναι ενδιαφέρον ότι κατά το χρονικό διάστημα που παρατηρείται η σταδιακή εξαφάνιση του *H. pylori*, έχει σημειωθεί προοδευτική αύξηση του παιδικού άσθματος

καθώς και άλλων σχετιζομένων ασθενειών. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι *H. pylori*+ άτομα και ειδικά όσοι φέρουν *cag*+ στελέχη, έχουν μικρότερα ποσοστά παιδικού άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας και δερματικών αλλεργιών από αυτά χωρίς *H. pylori*.¹⁰ Το βέβαιο είναι ότι στο αρνητικό για *H. pylori* στομάχι λείπουν τα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος και παρατηρείται μειωμένη κυκλοφορία κυτοκινών ενώ στους *H. pylori*+ ασθενείς το στομάχι διαθέτει πλούσιο πληθυσμό ανοσοκυττάρων. Επιπλέον, οι υποπληθυσμοί των Τ και Β λεμφοκυττάρων διαφέρουν μεταξύ των *H. pylori*- και *H. pylori*+ ξενιστών. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο αυξημένος πληθυσμός Τ λεμφοκυττάρων στους *H. pylori*+ ασθενείς περιλαμβάνει μεγαλύτερο ποσοστό ειδικών υποπληθυσμών που εκφράζουν την πρωτεΐνη FOXP3,¹¹ η οποία είναι ο κύριος ρυθμιστής της αναπτύξεως και λειτουργίας των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων, ενώ τα *H. pylori*- άτομα έχουν πολύ μικρότερους αριθμούς από τα κύτταρα αυτά. Η απώλεια του υποπληθυσμού των Τ λεμφοκυττάρων και η απουσία επομένως των ρυθμιστικών συστηματικών τους επιδράσεων μπορεί να παρέχουν το υπόβαθρο για την ανάπτυξη αλλεργικών αντιδράσεων.

Αντικατάσταση *H. pylori* στους ανθρώπινους πληθυσμούς

Ενώ υπάρχει ο προβληματισμός σχετικά με τις ενδεχόμενες συστηματικές επιδράσεις της απομακρύνσεως του *H. pylori*, διατυπώνονται και ερωτήματα σχετικά με τη χλωρίδα που διαδέχεται το μικρόβιο αυτό στο στομάχι στον πληθυσμό γενικά, αλλά και στα άτομα που έχει γίνει εκρίζωση του *H. pylori* και ιδιαίτερα ποιά θα είναι η μακροχρόνια επίδρασή της στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το στομάχι γειτονεύει με τον οισοφάγο καθώς και το λεπτό έντερο, τα οποία έχουν χλωρίδα. Το ΓΕΣ επίσης είναι σημείο εισόδου μικροβίων μέσω των τροφών και ποτών. Υπάρχει έτσι παροδική παρουσία άλλων μικροοργανισμών αλλά και ενδείξεις ποικίλου μικροβιακού πληθυσμού, χωρίς όμως ενδείξεις μόνιμου αποικισμού από κάποιο επικρατούν μικρόβιο.¹² Από ότι φαίνεται, μέχρι σήμερα δεν έχει εμφανισθεί μικρόβιο που να μπορεί να χρησιμοποιήσει τους πόρους του στομάχου όσο επιτυχώς το κάνει το *H. pylori*. Δεν αποκλείεται όμως η πιθανότητα νέοι, ή αναδυόμενοι εξωγενείς μικροοργανισμοί που μπορεί να αποκτηθούν κατά τη διάρκεια της συνεχούς επαφής με το περιβάλλον, να αποδειχθούν πιο ικανοί στην επιβίωση στο αφιλόξενο στομάχι και να αποικίσουν το ανθρώπινο στομάχι αφού δεν θα υπάρχει ο ανταγωνισμός από το *H. pylori*. Τέτοιοι μικροοργανισμοί μπορεί να είναι μοναδικοί ή να αποτελούν κοινωνία μικροβίων από ένα ή περισσότερα είδη. Στην περίπτωση αυτή, η δυναμική μετάδοσης των μικροοργανισμών αυτών θα είναι καθοριστική για το εάν ο αντικαταστάτης μικροοργανισμός θα αποικίσει το στόμαχο στη θέση του *H. pylori* σε ανθρώπινους πληθυσμούς που το έχουν χάσει. Ελλοχεύει όμως ο κίνδυνος ο νέος μικροοργανισμός αυτός να μην είναι τόσο καλοήθης όσο το *H. pylori* το οποίο έχει συνεξελιχθεί με τον άνθρωπο και παρουσιάζει μετρίου βαθμού λοιμικότητα.

Επίλογος

Αναμφισβήτητα, θα χρειασθεί χρόνος αρκετών γενεών ανθρώπων για να φανούν ενδεχόμενες συστηματικές επιπτώσεις της εξαφανίσεως του *H. pylori* από τους ανθρώπινους πληθυσμούς και ποιο από τα παραπάνω σενάρια αντικαταστάσεως του *H. pylori* θα βγει αληθινό. Οι δυνατότητες όμως της σύγχρονης τεχνολογίας καθώς και οι γνώσεις από το ανθρώπινο μικροβίωμα θα συμβάλλουν στην απάντηση και των δύο αυτών ερωτημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Turnbaugh PJ. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-810.
2. Eckburg PB. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638.
3. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17994-17999.
4. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:2927-2932.
5. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007;449: 811-818.
6. Bik EM. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:732-737.
7. el-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-333.
8. Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila. Pa)* 1, 329-338 (2008).
9. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 52, 637-640 (2003).
10. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 198, 553-560 (2008).
11. Robinson K. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut* 57, 1375-1385 (2008).
12. Andersson AF. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS ONE* 3, e2836 (2008).