

Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ»

**Λοιμώξεις σε ασθενείς με καρκίνο του εντέρου και ο ρόλος του
μικροβιώματος**

Χαματζόλας Στυλιανός
ΑΜ: 7113122100007

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Ουρανία Τσιτσιλώνη, Καθηγήτρια Ανοσολογίας,
Τομέας Φυσιολογίας Ζώων & Ανθρώπων, Τμήμα Βιολογίας ΕΚΠΑ

Αθήνα, 2022

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω την μέγιστη ευαρέσκεια μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια κυρία Τσιτσιλώνη Ουρανία για την αμέριστη υποστήριξη και την βοήθεια που μου παρείχε. Συγχρόνως, είναι αναγκαία η απονομή ευχαριστιών σε όλα τα μέλη της τριμελούς επιτροπής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Περίληψη.....	4
2. Εισαγωγή.....	5
3. Θεωρητικό Μέρος.....	
3.1. Καρκίνος του εντέρου.....	6-8
3.1.1. Τύποι καρκίνου του εντέρου.....	9-10
3.1.2. Θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του εντέρου.....	10-12
3.2. Λοιμώξεις σε ασθενείς με καρκίνο του εντέρου.....	12-13
3.2.1. <i>Enterococcus faecalis</i>	14
3.2.2. <i>Streptococcus bovis/gallolyticus</i>	14-15
3.2.3. <i>Escherichia coli</i>	15-16
3.2.4. <i>Clostridium septicum</i>	16
3.2.5. <i>Bacteroides fragilis</i>	17
3.2.6. <i>Fusobacterium nucleatum</i>	18-19
3.2.7. Ελικοβακτήριο του πυλωρού.....	19-20
3.3. Ο ρόλος του μικροβιώματος στον καρκίνο του εντέρου.....	21-25
3.3.1. Τρόποι αξιοποίησης του μικροβιώματος.....	25-26
3.3.2. Τρόποι εκμετάλλευσης του μικροβιώματος θεραπευτικά...26-27	
3.3.3. Τρόποι διατήρησης του μικροβιώματος.....	27-28
4. Συμπεράσματα.....	29-30
5. Βιβλιογραφία.....	31-32
6. Παράρτημα – Βιογραφικό Σημείωμα.....	33-35

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αφορά στον προσδιορισμό του ρόλου του μικροβιώματος σε ασθενείς με καρκίνο του εντέρου οι οποίοι έχουν προσβληθεί από λοιμώξεις. Αρχικά, γίνεται αναφορά στον καρκίνο του εντέρου, επισημαίνοντας την επικινδυνότητά του, και παρουσιάζονται οι τύποι του, αλλά και οι θεραπείες που υπάρχουν. Στη συνέχεια, τονίζονται τα σημαντικότερα βακτήρια που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στον καρκίνο του εντέρου. Τα κυριότερα από αυτά είναι ο *Enterococcus faecalis*, ο *Streptococcus bovis/gallolyticus*, η *Escherichia coli*, το *Clostridium septicum*, το *Bacteroides fragilis*, το *Fusobacterium nucleatum* και το Ελικοβακτήριο του πυλωρού. Στο τέλος, αναδεικνύεται ο ρόλος του μικροβιώματος στον καρκίνο του εντέρου, αλλά, και οι τρόποι αξιοποίησής του για θεραπευτικούς σκοπούς, καθώς και οι τρόποι διατήρησής του.

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις μέρες μας παρατηρείται έντονη ανησυχία όσον αφορά τον καρκίνο του εντέρου με κυριότερη τη θανατηφόρο έκβασή του. Πιο αναλυτικά, ο καρκίνος του εντέρου κατατάσσεται στην τρίτη και δεύτερη θέση ως προς την παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης και ως προς τον αριθμό των θανάτων. Ο καρκίνος του εντέρου είναι ένας κακοήθης όγκος πολλών σταδίων, με τον αριθμό των νέων περιπτώσεων στον κόσμο να αυξάνεται αλματωδώς. Παράλληλα, είναι αναγκαίο να επισημανθεί ότι η υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής των ανθρώπων προκαλεί αύξηση της θνησιμότητας. Αυτό οφείλεται στις συνεργιστικές επιδράσεις πολλαπλών παραγόντων, όπως είναι οι μεταλλάξεις σε πολλαπλά γονίδια και η ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς. Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να υπογραμμίσουμε τη χρήση της ανοσοθεραπείας και της μικροχλωρίδας του εντέρου για τη θεραπεία του καρκίνου του εντέρου. Η τελευταία συμμετέχει στην ανάπτυξη του εντέρου, κυρίως του επιθηλίου του, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, τα οποία είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού. Επίσης, εμπλέκεται στις ανταποκρίσεις σε διαφορετικές θεραπείες του καρκίνου του εντέρου, στη διατήρηση της ομοιόστασης του εντερικού περιβάλλοντος και στην ωρίμανση και την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Από τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου αποτελεί μία ελπιδοφόρα λύση για τη θεραπεία του καρκίνου του εντέρου λόγω της αλληλεπίδρασής της, μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού, με ουσίες στο περιβάλλον (Chen et al., 2022).

3. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. Καρκίνος του εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους τύπους καρκίνου με αποτέλεσμα να αναδεικνύεται στην τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Το παραπάνω γίνεται κατανοητό από τα στοιχεία που περιλαμβάνουν 1,36 εκατομμύρια νέους πάσχοντες και 700.000 θανάτους ετησίως. Ο σχηματισμός CRC αρχίζει με τη μετατροπή του βλεννογόνου του φυσιολογικού επιθηλίου σε υπερπλασιαστικό. Το αποτέλεσμα είναι η απώλεια της οργάνωσης και της δομή του, σχηματίζοντας στα αρχικά στάδια αδενώματα. Τα τελευταία έχουν τη δυνατότητα να διεισδύσουν στον υποβλεννογόνο και να εξαλλαχθούν προς καρκινικά. Η διαδικασία που περιεγράφηκε είναι ετερογενής και ονομάζεται «αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος», προκαλώντας τελικά καρκίνο του εντέρου. Φυσικά, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι μόνο το 10% των περιπτώσεων CRC είναι κληρονομικές, ενώ οι υπόλοιπες είναι σποραδικές, επηρεάζοντας κατά προτίμηση το παχύ έντερο, όπου η βακτηριακή πυκνότητα είναι μεγαλύτερη. Συγχρόνως, είναι αναγκαίο να απαριθμήσουμε τους τρεις κυριότερους μηχανισμούς γενετικής αστάθειας για τον καρκίνο του εντέρου. Αυτοί είναι: η χρωμοσωμική αστάθεια (CIN), η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) και τέλος, ο φαινότυπος των μεθυλιωμένων νησίδων CpG (CIMP). Αυτοί προκαλούν απώλεια του ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, με αποτέλεσμα την απεριόριστη κυτταρική ανάπτυξη και στο τέλος την ανάπτυξη του όγκου (Lucas et al., 2017).

Στην ενότητα αυτή είναι επιβεβλημένη η αναφορά στη φλεγμονή που αποτελεί τον αρχέγονο ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου στον καρκίνο. Πιο εμπεριστατωμένα, η χρόνια φλεγμονή προκαλεί δυσπλασία μέσω της επαγωγής τροποποιήσεων του DNA στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου (IECs), όπως οι αντιδράσεις νίτρωσης και οξειδωσης, οι οποίες συμβάλουν στην έναρξη του καρκίνου του εντέρου. Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, γίνεται η επιστράτευση ανοσοκυττάρων όπως τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα κύτταρα της προσαρμοστικής ανοσίας. Τα τελευταία περιλαμβάνουν τα T και B κύτταρα. Κατά τη φλεγμονή τα κύτταρα της έμφυτης ανοσίας (μακροφάγα και

ουδετερόφιλα) εκκρίνουν δραστικές ρίζες οξυγόνου/αζώτου, και τα κύτταρα της προσαρμοστικής ανοσίας (T και B λεμφοκύτταρα) εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη (IL)-6, IL-8, IL-1 β και κάποιοι αυξητικοί παράγοντες. Η παραγωγή αυτών των μεσολαβητών υλοποιείται από μονοπάτια σηματοδότησης όπως μέσω του πυρηνικού παράγοντα-κάππα B (NF- κ B), ο οποίος συμμετέχει σε πολλές διεργασίες όπως ο πολλαπλασιασμός και η στρατολόγηση φλεγμονωδών μεσολαβητών. Οι τελευταίοι εμπλέκονται στη χρόνια εντερική φλεγμονή και στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου μέσω της σύνδεσης με τον επιπολασμό των αδενωμάτων. Για παράδειγμα, η IL-6 διεγείρει τη διεισδυτικότητα των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα να θεωρείται ισχυρός προαγωγέας της ανάπτυξης όγκου του παχέος εντέρου. Αντίθετα, η IL-10 είναι αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη και η έλλειψή της προκαλεί αυξημένη πιθανότητα καρκινογένεση του παχέος εντέρου.

Ακόμα, είναι αναγκαία η αναφορά μας στους υποδοχείς της νουκλεοτιδικής περιοχής ολιγομερισμού (NOD), οι οποίοι είναι έμφυτοι ανοσολογικοί αισθητήρες που λειτουργούν για τη διατήρηση της ομοιόστασης του εντέρου. Πιο αναλυτικά, η ανεπάρκεια των NOD1 και NOD2 προκαλεί φλεγμονή και κατά συνέπεια καρκινογένεση λόγω μείωσης της παραγωγής ιντερφερόνης γάμμα (IFN- γ) και ενισχυμένης παραγωγής IL-6, αντίστοιχα. Η τελευταία αποτελεί ανοσομεσολαβητή που διεγείρεται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων τύπου Toll (TLR) στους οποίους έχουν προσδιοριστεί πολυμορφισμοί μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs) και συσχετίζονται με τον καρκίνο του εντέρου, κυρίως στα γονίδια των TLR3, TLR5 και TLR9. Πιο εμπειριστωμένα, η έκφραση των TLR8, TLR9 και TLR5 σχετίζεται με αντικαρκινική δράση, ενώ η ανεπάρκεια του TLR2 προκαλεί αυξημένη ανάπτυξη του όγκου και ο αποκλεισμός του TLR4 ενισχύει την επιβίωση των ανθρώπων με καρκίνο. Αυτό οφείλεται στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των T κυττάρων και της ενεργοποίησης των μακροφάγων. Βέβαια, είναι αξιόλογο να γίνει επισήμανση στα πιο χαρακτηριστικά βακτήρια που σχετίζονται με τη ρύθμιση του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία είναι τα κατακερματισμένα νηματώδη βακτήρια (SFB). Αυτό σχετίζεται με το *Clostridium*, που προκαλεί καρκίνο του εντέρου, και προσκολλάται στην επιθηλιακή επιφάνεια καταναλώνοντας τα θρεπτικά συστατικά. Παράλληλα,

διεγείρει τις εγγενείς ανοσολογικές αποκρίσεις και προάγει την ανάπτυξη λεμφοειδών ιστών, την έκκριση ανοσοσφαιρίνης IgA και ενεργοποιεί τα προφλεγμονώδη και τα ρυθμιστικά T κύτταρα (Lucas et al., 2017).

Φυσικά, είναι σημαντική η αναφορά μας στη μελέτη του Yachida et al (Yachida et al., 2019). Πιο συγκεκριμένα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου έχει τουλάχιστον τέσσερις αναγνωρισμένους διακριτούς κοινούς μοριακούς υποτύπους. Αυτοί εκδηλώνονται στο κατίον και ανιόν τμήμα του παχέος εντέρου με τους πρώτους να επιδεικνύουν υψηλά επίπεδα χρωμοσωμικής αστάθειας (CIN) και ενίσχυση των σημάτων μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού του *wnt* ενώ, οι δεύτεροι είναι σπάνιοι. Ταυτόχρονα, στη μελέτη έγινε σύγκριση της αφθονίας των γονιδίων του μικροβιακού μεταβολισμού μεταξύ υγιών μαρτύρων και εθελοντών σε διαφορετικά στάδια της διαδικασίας ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα είναι η αύξηση και η μείωση της αφθονίας των γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των αμινοξέων, του θείου και του μεθανίου, αντίστοιχα. Αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι ένα μικροβιακό περιβάλλον του εντέρου, που ευνοεί την πρωτεολυτική ζύμωση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης CRC. Αυτό γίνεται εμφανές στα τελευταία τμήματα του εντέρου στην αριστερή πλευρά (κατίον κόλον), η οποία είναι η πιο επιρρεπής στον καρκίνο. Συγχρόνως, αποδίδει φαινόλες, αμμωνία και υδρόθειο, που θεωρούνται τοξίνες. Αυτό αναστέλλει την οξειδωση του βουτυρικού οξέος, αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και είναι γονοτοξικό. Παράλληλα, το υδρόθειο εξασθενεί τη λειτουργία του εντερικού επιθηλίου ως φραγμού με αποτέλεσμα, τα βακτήρια που μειώνουν τα θειικά να προκαλούν φλεγμονή του εντέρου. Το τελευταίο αποδεικνύεται και από διάφορες μελέτες στις οποίες παρατήρησαν μία αύξηση στην αφθονία των βακτηρίων που μειώνουν τα θειικά σε δείγματα κοπράνων από ασθενείς με καρκίνο. Από τα παραπάνω εξάγεται το συμπέρασμα ότι η συσσώρευση των τοξινών στον αυλό του παχέος εντέρου σχετίζεται με αυξημένη τοξικότητα στα επιθηλιακά κύτταρα (Alhinai et al., 2019).

3.1.1. Τύποι καρκίνου του εντέρου

Στην ενότητα αυτή είναι χρήσιμο να επισημανθεί ξανά ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) είναι μια από τις κύριες αιτίες θανάτου που σχετίζονται με καρκίνο στον κόσμο. Αυτός αντιπροσωπεύει περίπου το 10% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου παγκοσμίως και αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. Συγχρόνως, ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί μία ετερογενή νόσο που σχετίζεται με έναν αριθμό γενετικών μεταλλάξεων, με το 10%-20% όλων των ασθενών να έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Παράλληλα, ο μισός πληθυσμός θα αναπτύξει τουλάχιστον έναν καλοήγη αδενωματώδη πολύποδα του παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια της ζωής του, με το ~ 3% αυτών των περιπτώσεων να εξελίσσονται σε CRC. Φυσικά, είναι σημαντικό να τονιστούν οι προδιαθεσικοί παράγοντες του CRC με σημαντικότερο την φλεγμονή του παχέος εντέρου. Αυτή αποτελεί σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξή του. Το τελευταίο οφείλεται στο γεγονός ότι τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με ελκώδη κολίτιδα (UC), τον πιο κοινό τύπο φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (IBDs), έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης CRC. Ο χρόνος έναρξης του καρκίνου του εντέρου σε αυτά τα άτομα είναι 15-20 χρόνια νωρίτερα σε σύγκριση με τους σποραδικούς καρκίνους και ο CRC ευθύνεται για το 10%-15% όλων των θανάτων σε ασθενείς με IBD. Ακόμα, η φλεγμονή του παχέος εντέρου ρυθμίζεται από τη συνεργασία της μικροχλωρίδας, των εγγενών και προσαρμοστικών ανοσοποιητικών κυττάρων και της σηματοδότησης μέσω κυτταροκινών. Στο σημείο αυτό, είναι αξιόλογη η αναφορά μας στις γενετικές αλλοιώσεις σε γονίδια ή σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που επίσης είναι εξίσου σημαντικές για την παθογένεση του CRC. Για παράδειγμα, η IL-10 είναι μια ανοσορυθμιστική κυτταροκίνη που παίζει κεντρικό ρόλο στον έλεγχο της εντερικής φλεγμονής. Επίσης, είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι η τροποποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με τα κύτταρα Th17 έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη του CRC. Η μείωση αυτών συνδέεται με την ανεπάρκεια του Fam64a, προωθώντας τον CRC. Ταυτόχρονα, έχουν αποκαλυφθεί γονίδια που προάγουν τον νεοπλασματικό μετασχηματισμό από ενδογονιδιακές μεταλλάξεις. Αυτές στις ομάδες γονιδίων, όπως τα APC, KRAS

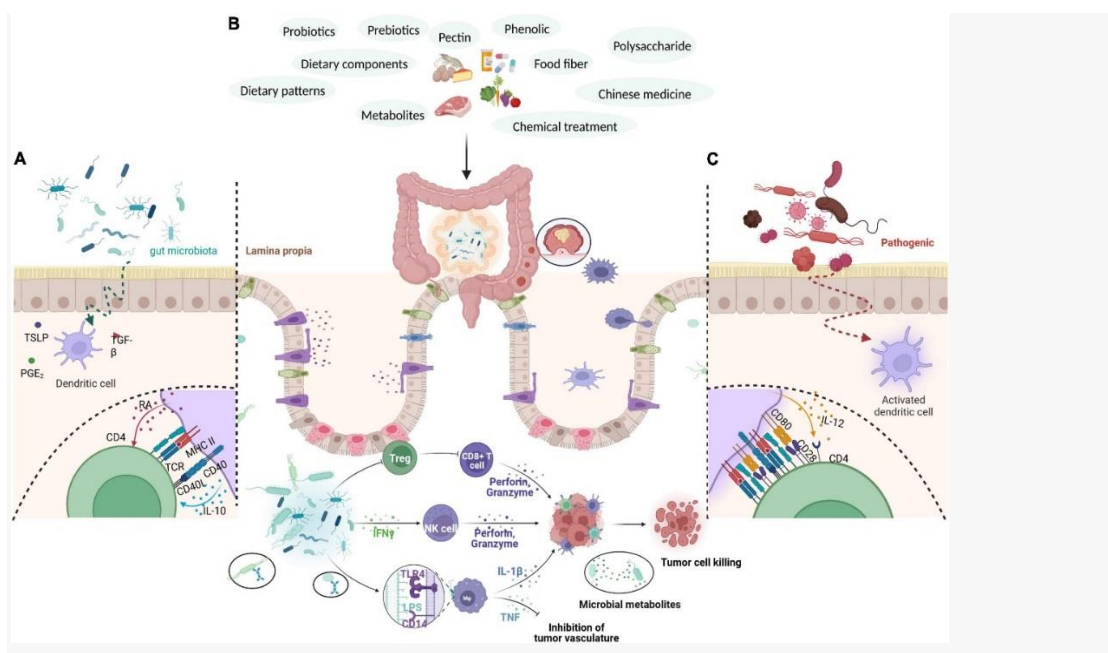
και TP53, είναι σπουδαίες για την έναρξη του CRC στο αριστερό κόλον και στο ορθό. Η απώλεια της λειτουργίας του πρώτου αποτελεί το εφαλτήριο για την έναρξη δημιουργίας αδενώματος, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του δεύτερου. Το αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη σποραδικού CRC. Αντίθετα, η δυσλειτουργία του TP53 εμφανίζεται στο τελευταίο στάδιο της νόσου και της αντοχής στα φάρμακα. Όμως, στις γενετικές αλλοιώσεις η μετάλλαξη του TP53 ανιχνεύεται σε φλεγμονώδεις ιστούς. Επιπλέον, τα BRAF, PIK3CA και SMAD4, τα οποία αναγνωρίζονται ως τα πιο συχνά μεταλλαγμένα γονίδια στον CRC, προωθούν την εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου στο δεξιό κόλον. Το αποτέλεσμα είναι το υψηλότερο ποσοστό αποκατάστασης της ελλειμματικής αναντιστοιχίας σε αντίθεση, με τις μεταλλάξεις στα προαναφερθέντα γονίδια (APC, KRAS και TP53) όπου η αποκατάσταση είναι χαμηλή αποκατάστασης. Φυσικά, είναι επιβεβλημένη η αναφορά μας στο γεγονός ότι ο CRC προκύπτει από μια ανώμαλη κρύπτη στο επιθήλιο του παχέος εντέρου, η οποία σταδιακά εξελίσσεται σε αδένωμα και τελικά σε αδеноκαρκίνωμα. Από τα παραπάνω αναδεικνύονται η επικινδυνότητα του μέσω των στατιστικών στοιχείων (Xing et al., 2022).

3.1.2. Θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του εντέρου

Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να γίνει αναφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου επισημαίνοντας, την φαρμακευτική αγωγή που ακολουθείται αλλά, και τα ποσοστά επιτυχίας της κάθε μεθόδου. Μία σπουδαία θεραπευτική μέθοδος είναι η ανοσοθεραπεία η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του καρκίνου για σημαντικό έως σήμερα χρονικό διάστημα. Ωστόσο, η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο δεν επωφελούνται καθώς, οι συμπαγείς όγκοι έχουν μηχανισμούς διαφυγής που τους επιτρέπουν να ξεφύγουν από την ανίχνευσή τους από το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτό οφείλεται στα υψηλά επίπεδα προαγγειογενετικών παραγόντων όπως ο VEGF και η αγγειοποιητίνη 2 (ANG2). Το τελευταίο μπορεί να στοχευθεί με τη διόρθωση της ανώμαλης αγγείωσης του όγκου ενισχύοντας τη διήθηση του όγκου από τα κύτταρα-τελεστές του ανοσοποιητικού συστήματος. Βέβαια, η χρήση φαρμάκων που στοχεύουν αυτά τα μόρια με ειδικότητα, βελτιώνει τη

θεραπευτική απόκριση έναντι του VEGF. Τα φάρμακα αυτά είναι τα αντιαγγειογενετικά που χρησιμοποιούνται μαζί με ανοσοθεραπείες μειώνοντας την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό. Αξιόλογη θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η αξιοποίηση των μικροοργανισμών οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα διατήρησης της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού. Αυτό συνδυάζεται με την αποτροπή εισόδου των δυνητικά επιβλαβών οργανισμών στο επιθήλιο και την πρόκληση ασθένειας. Οι αλλαγές στο DNA των ανθρώπινων σωματικών κυττάρων, η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και η προώθηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού από τα μικρόβια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο για την βελτίωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Φυσικά, είναι αναγκαίο να υπογραμμιστεί ο ρόλος του μικροβιώματος στην ανάπτυξη του καρκίνου καταδεικνύοντας ότι η χρήση των αντιβιοτικών και των προβιοτικών ενισχύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου. Παράλληλα, εκφράζεται έντονη ανησυχία για παράπλευρες βλάβες στο μικροβίωμα. Βέβαια, σημαντική συμβολή στη θεραπεία του καρκίνου έχει και η νανοτεχνολογία αναδεικνύοντας την ικανότητά της να ελέγχει τις αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα σε όλες τις μικροσκοπικές και μοριακές παραμέτρους στο μικροβίωμα. Επίσης, είναι χρήσιμο να τονιστεί ότι τις τελευταίες τρεις δεκαετίες τα περισσότερα ποσοστά επιβίωσης από τον καρκίνο έχουν βελτιωθεί σημαντικά, με συνολικό ποσοστό επιβίωσης άνω του 90%. Ακόμα, είναι επιβεβλημένη η αναφορά μας στον στόχο μίας αποτελεσματικής θεραπείας για τον καρκίνο. Η τελευταία έγκειται στην μετατόπιση της δυσβίωσης προς την ευβίωση τροποποιώντας τη μικροχλωρίδα διατροφικά, προβιοτικά, συμβιωτικά και μεταβιοτικά. Αυτό υλοποιείται με τη δυνατότητα ανασύστασης του μικροβιώματος που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο και με τα τροποποιημένα μικρόβια. Βέβαια, είναι αξιοσημείωτο να επισημανθεί ότι η έρευνα για το μικροβίωμα συσχετίζεται με πολλούς παράγοντες όπως η γεωγραφική κατανομή, η διατήρηση της αρχικής μικροχλωρίδας, η πρόληψη της μόλυνσης, η ηλικία, τα πρότυπα διατροφής, τα συνταγογραφούμενα φάρμακα και τα αντιβιοτικά. Βέβαια, είναι χρήσιμο να τονιστούν ορισμένα ποσοστά επιτυχίας της ανοσοθεραπείας. Πιο αναλυτικά, η εφαρμογή αυτής σε συνδυασμό με τη χορήγηση Pembrolizumab μειώνει το μέγεθος των όγκων κατά 40% και οι ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση μέσα στους πρώτους έξι μήνες κατά 78%. Επίσης, ο συνδυασμός ανοσοθεραπειών

με nivolumab και atezolizumab παρουσιάζει ανταπόκριση έως 55% και σταθεροποίηση της νόσου σε ποσοστό 31% αντίστοιχα στην πρώιμη φάση σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Συνεπώς, ο έλεγχος της ποιότητας του μικροβιώματος πειραματικά προετοιμάζει το έδαφος για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και τη δημιουργία νέων επιλογών πρόληψης και θεραπείας (Rahman et al., 2022) (Εικόνα 1).

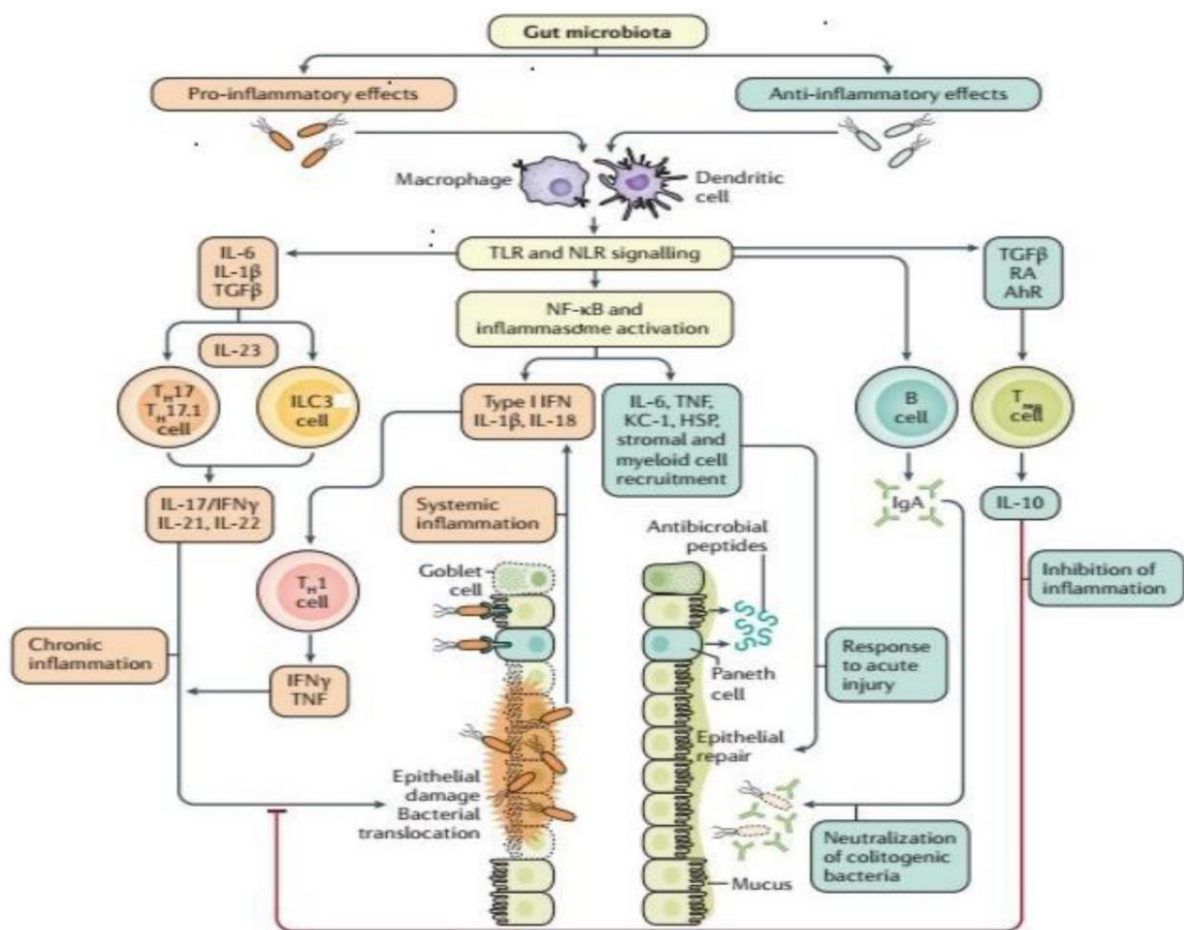


Εικόνα 1: Διάγραμμα απεικόνισης των θεραπευτικών ιδιοτήτων της εντερικής μικροχλωρίδας (Chen et al., 2022).

3.2. Λοιμώξεις σε ασθενείς με καρκίνο του εντέρου

Στην ενότητα αυτή είναι αναγκαίο να τονιστεί η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων σε CRC και των αιτιών τους. Αρχικά, οι έρευνες αποδεικνύουν ότι από τα 45.760 άτομα με βακτηριακή λοίμωξη του αίματος, τα 492 (1,1%) εμφάνισαν καρκίνο του παχέος εντέρου. Ενώ, από αυτά τα άτομα, τα 241 (0,5%) εμφάνισαν καρκίνο σε ένα χρόνο από την εμφάνιση της βακτηριακής λοίμωξης. Για παράδειγμα, εκείνοι που είχαν λοίμωξη από *Clostridium septicum* είχαν 42 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου εντός του επόμενου έτους, σε σύγκριση με άτομα με

μολύνσεις που προκαλούνται από αερόβια βακτήρια, όπως η *Escherichia coli* ή ο *Staphylococcus aureus*. Φυσικά, είναι σπουδαίο να υπογραμμιστούν οι αιτίες των λοιμώξεων στον καρκίνο του εντέρου. Οι σημαντικότερες είναι η αναιμία, ο αυξημένος ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων και το επίπεδο της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, παράγοντες που προκαλούν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου η οποία οφείλεται σε αλλοίωση της μικροχλωρίδας (Coronel et al., 2018) (Εικόνα 2). Στην συνέχεια, παρουσιάζονται αναλυτικά ο τρόπος επίδρασης των λοιμώξεων στον καρκίνο του εντέρου.



Εικόνα 2: Διάγραμμα απεικόνισης της δυνατότητας πρόκλησης και αναστολής εντερικής φλεγμονής από την μικροχλωρίδα του εντέρου (Alhina et al., 2019).

3.2.1. Enterococcus faecalis

Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να επισημανθεί η συμβολή ορισμένων βακτηρίων στην ανάπτυξη καρκίνου του εντέρου αναδεικνύοντας παράλληλα, τους μηχανισμούς δράσης τους. Καταρχάς, ο *E. faecalis* συσχετίζεται με τον CRC λόγω της ανίχνευσής του σε μεγάλη ποσότητα σε δείγματα κοπράνων, σε όγκους και παρακείμενους ιστούς ασθενών με CRC σε σύγκριση με βλεννογόνους από υγιή άτομα. Συγχρόνως, οι ερευνητές τεκμηρίωσαν ότι ο *E. faecalis* έχει την δυνατότητα να πολώσει τα μακροφάγα του παχέος εντέρου προς τον προφλεγμονώδη φαινότυπο M1. Αυτά προκαλούν ανευπλοειδία και χρωμοσωμική αστάθεια σε πρωτογενή επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου που βρίσκονται συνήθως σε καρκίνους. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση των πρωτογενών επιθηλιακών κυττάρων σε μολυσμένα με *E. faecalis* μακροφάγα προκαλεί το μετασχηματισμό τους με ισχυρή έκφραση δεικτών βλαστικών/προγονικών κυττάρων, που αποτελεί ένδειξη αναστροφής της κυτταρικής διαφοροποίησης. Τα παραπάνω υποδεικνύουν πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους το *E. faecalis* επηρεάζει την καρκινογένεση του παχέος εντέρου.

3.2.2. Streptococcus bovis/gallolyticus

Η συσχέτιση μεταξύ *S. bovis* και CRC έγινε για πρώτη φορά το 1951 τεκμηριώνοντας τον υψηλό επιπολασμό που εμφανίζει σε ασθενείς με CRC προκαλώντας αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η IL-8, η COX-2 και η απελευθέρωση της PGE2. Η απελευθέρωση αυτών μετά τη μόλυνση προκαλεί αυξημένο αριθμό κρυπτών. Η ανάπτυξη του καρκίνου λόγω του συγκεκριμένου βακτηρίου ενισχύει τους δείκτες πολλαπλασιασμού αυξάνοντας τον αριθμό των υπερπλαστικών κρυπτών. Ταυτόχρονα, οι ερευνητές απαρίθμησαν σπουδαία στοιχεία για την συσχέτιση του *S. bovis* με CRC όπως, ο εμπλουτισμός του σε δείγματα κοπράνων και βλεννογόνων, η υψηλότερη αναλογία στους καρκινικούς ιστούς, τα μεγαλύτερα επίπεδα έκφρασης mRNA των προφλεγμονωδών μεσολαβητών σε όγκους. Βέβαια, είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι ο *Streptococcus gallolyticus* (Sg) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καλοήθους νεοπλασίας του παχέος εντέρου και καρκίνου του

παχέος εντέρου. Πειραματικά, η προέκθεση καλλιεργημένων κυττάρων HCT116 σε Sg έχει ως αποτέλεσμα την επακόλουθη ανάπτυξη όγκου με μεγαλύτερη μάζα υποδηλώνοντας ότι η έκθεση σε Sg προκαλεί μια προφλεγμονώδη κατάσταση. Αυτή προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ογκογένεση. Συγχρόνως, παρατηρήθηκε αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός σε καλλιεργημένες κυτταρικές σειρές καρκίνου του παχέος εντέρου όπως η HCT116 που εκτέθηκαν σε Sg. Κάτι τέτοιο οφείλεται σε αύξηση της πυρηνικής β-κατενίνης που είναι ένας μηχανισμός ανεξάρτητος από τη φλεγμονή. Καταληκτικά, γίνεται σαφές ότι ο βαθμός ογκογένεσης μεμονωμένων στελεχών του Sg εξαρτάται από την ικανότητά τους να δεσμεύονται στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα καθώς, με αυτό τον τρόπο διεγείρουν τον κύκλο πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων μέσω συνεχόμενων κυτταρικών διαιρέσεων (Alhinai et al., 2019).

3.2.3. Escherichia coli

Η συσχέτιση της E.coli με καρκίνο του εντέρου αναφέρθηκε από το 2004, ανακαλύπτοντας στελέχη της στο 90% και στο 93% των ασθενών με αδενώματα και καρκινώματα και στο 70% ασθενών με CRC. Τα λοιμώδη στελέχη της E. coli έχουν αποκτήσει παθογόνα χαρακτηριστικά που τους επιτρέπουν να αποικίζουν το ανθρώπινο έντερο και να προάγουν την εμφάνιση ενδο- και εξωεντερικών ασθενειών. Τα στελέχη E. coli χωρίζονται σε τέσσερις κύριες φυλογενετικές ομάδες: A, B1, B2 και D, με τα στελέχη που ανιχνεύονται στα κόπρανα να ανήκουν συχνά στις ομάδες A και B1, ενώ τα παθογόνα στελέχη που φέρουν τους παράγοντες λοιμογόνου δράσης ανήκουν συχνότερα στις ομάδες B2 και D. Τα τελευταία συσχετίζονται με χρόνιες φλεγμονώδεις εντερικές ασθένειες που είναι γνωστό ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για CRC. Επίσης, μελέτες έχουν αναλύσει τον εμπλουτισμό της E. coli σε όγκους και στο βλεννογόνο αναδεικνύοντας τον υψηλό επιπολασμό κάποιων στελεχών της. Αυτό αποτελεί παράγοντα λοιμογόνου δράσης παράγοντας τοξίνες που ονομάζονται κυκλομοδουλίνες. Η ικανότητα αυτών έγκειται στον αποσυντονισμό του κυτταρικού κύκλου, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού των ευκαρυωτικών κυττάρων, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση.

Στο σημείο αυτό είναι επιβεβλημένη η επισήμανση μας στην κολιμπακτίνη και στο ρόλο που διαδραματίζει στον καρκίνο του εντέρου. Η τελευταία είναι μια υβριδική ένωση πολυκετιδίου-μη ριβοσωμικού πεπτιδίου που προκαλεί θραύσματα στον διπλό κλώνο του DNA στα ευκαρυωτικά κύτταρα, διακοπή του κυτταρικού κύκλου και χρωμοσωμική αστάθεια. Επίσης, η κολιμπακτίνη κωδικοποιείται από τη γενετική νησίδα παθογένειας πολυκετιδικής συνθάσης (pks) και εντοπίζεται συχνότερα στον μικροδορυφορικά σταθερό (MSS) CRC. Το παραπάνω ενέχει δύο κινδύνους: πρώτον ότι η συμμετοχή του pks στον CRC εξαρτάται από τον φαινότυπο του CRC και δεύτερον τον υψηλό επιπολασμό των στελεχών *E. coli* που φιλοξενούν νησίδες pks προκαλώντας καρκίνο του εντέρου. Αυτό οφείλεται στην πρόκληση γήρανσης των μολυσμένων κυττάρων, συνοδευόμενη από παραγωγή ROS, και στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Παράλληλα, παράγονται αυξητικοί παράγοντες οι οποίοι έχουν την ικανότητα να προάγουν τον πολλαπλασιασμό γειτονικών μη μολυσμένων κυττάρων. Φυσικά, σπουδαίο εργαλείο για την συσχέτιση της *E.coli* με τον καρκίνο του εντέρου είναι τα μακροφάγα, τα οποία είναι τα κυρίαρχα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που διηθούν όγκους. Η έρευνα ανέδειξε ότι τα στελέχη *E. coli* που φιλοξενούν pks έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν φλεγμονή του παχέος εντέρου, επιθηλιακές βλάβες, κυτταρικό πολλαπλασιασμό, και ενισχύουν την πολυκλωνικότητα των όγκων. Συγχρόνως, απέδειξε ότι επιβιώνουν στα μακροφάγα και επάγουν προφλεγμονώδεις και προκαρκινογόνους μεσολαβητές όπως τον COX-2 και την PGE2. Το τελευταίο υποδηλώνει τη δυνατότητα της *E.coli* να παραμένει στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ελέγχοντας την έκκριση προ-ογκογόνων μεσολαβητών.

3.2.4. *Clostridium septicum*

Το *Clostridium septicum* είναι ένας αεροανεκτικός, gram-θετικός βάκιλλος που παράγει έναν παράγοντα λοιμογόνου δράσης, την α-τοξίνη, ο οποίος είναι θανατηφόρος και αιμολυτικός. Η σύνδεση του *C. septicum* με τον CRC επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η βλάστηση των σποριδίων του *C. septicus* ευνοείται από το υποξικό και όξινο περιβάλλον του όγκου. Αυτό σε συνδυασμό με την ικανότητα του *C. septicum* να επάγει την ενεργοποίηση της

σηματοδότησης μέσω της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) ευνοεί την απελευθέρωση της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης TNF-α. Η τελευταία δημιουργεί ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον ευνοϊκό για την ανάπτυξη καρκίνου του εντέρου.

3.2.5. *Bacteroides fragilis*

Βέβαια, είναι απαραίτητη η αναφορά μας στο αναερόβιο βακτήριο *B. fragilis* το οποίο στον CRC εμφανίζεται με ένα υπότυπο ο οποίος είναι ο εντεροτοξιγονικός *B. fragilis* (ETBF). Φυσικά, είναι σημαντικό να εστιάσουμε στις μελέτες που συνδέουν το *B. Fragilis* με τον CRC. Τα στοιχεία της έρευνας περιλαμβάνουν την ανεύρεσή του σε κόπρανα ασθενών με CRC και το τεκμήριο ότι το 100% των όγκων τελικού σταδίου είναι θετικοί στο γονίδιο bft σε σύγκριση με το 72% των όγκων πρώιμου σταδίου. Το 2003, αναδείχθηκε ότι ο EBFT είναι ικανός να αποικοδομεί το μόριο κυτταρικής προσκόλλησης E-cadherin στα κύτταρα HT29, προκαλώντας τη μετατόπιση της β-κατενίνης στον πυρήνα και τη μεταγραφή του ογκογονιδίου c-myc. Το αποτέλεσμα είναι η ενίσχυση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού επηρεάζοντας θετικά την ανάπτυξη του CRC. Ο ETBF ενεργοποιεί τον STAT3, ο οποίος είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας, μέλος της οικογένειας πρωτεϊνών STAT, σε επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου. Το επακόλουθο είναι η πόλωση των ανοσοκυττάρων προς τον προκαρκινογόνο φαινότυπο Th17 που σχετίζεται με φλεγμονώδη απόκριση μέσω της έκκρισης της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-17. Όταν αναστέλλεται η έκκριση της IL-17 με αντισώματα εξουδετέρωσης έναντι της IL-17, οι επαγόμενοι από EBTF όγκοι του παχέος εντέρου μειώνονται σημαντικά χωρίς να επηρεάζεται η ενεργοποίηση του STAT3, αποδεικνύοντας την δυνατότητα της επαγόμενης από EBFT φλεγμονής στην προώθηση της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου. Επιπροσθέτως, είναι σπουδαίο να τονιστεί ότι το 40% του υγιούς πληθυσμού φιλοξενεί εντερικά στελέχη του *B. fragilis* που έχει την ικανότητα να παράγει την εντεροτοξίνη μεταλλοπρωτεϊνάση (BFT). Αυτή έχει συσχετιστεί με πρώιμες νεοπλασματικές αλλαγές (αδένωμα και οδοντωτοί πολύποδες) αναδεικνύοντας τον ρόλο του στην πρώιμη φάση της καρκινογένεσης (Alhinai et al., 2019).

3.2.6. *Fusobacterium nucleatum*

Το *F. nucleatum* είναι ένα gram-αρνητικό αυστηρά αναερόβιο παθογόνο βακτήριο που σχετίζεται με τον καρκίνο του εντέρου και αναγνωρίστηκε ότι ως το πιο κοινό βακτηριακό είδος στις μεταστάσεις των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου. Παράλληλα, ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα στους όγκους και στα κόπρανα ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου αυξάνοντας την φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από το πυρηνικό κλωστίδιο. Συγχρόνως, επηρεάζει πολλαπλά στάδια της εξέλιξης του CRC όπως την υποτροπή, την αντίσταση στη χημειοθεραπεία, τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και την ανοσολογική διαφυγή του όγκου (Liu et al., 2020). Έτσι, αναδεικνύεται ως δυνητικός δείκτης για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της πρόγνωσης του καρκίνου και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό μιας ομάδας μετασχηματισμένων κυτταρικών σειρών καρκίνου του παχέος εντέρου. Με αυτό τον τρόπο δρα ως ενεργοποιητής του όγκου αναδεικνύοντας το ρόλο του ως ένας ευκαιριακός αποικιστής κατά την εξέλιξη της νόσου. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι ο επιπολασμός του ενισχύεται στον βλεννογόνο των ασθενών με CRC και βρίσκεται σε υψηλότερη αναλογία σε όγκους ασθενών με CRC. Η χορήγηση *F. nucleatum* προκαλεί αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των όγκων, υψηλά επίπεδα πολλαπλασιαζόμενου πυρηνικού αντιγόνου των κυττάρων και ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών. Τα παραπάνω αναδεικνύουν την θετική επίδραση του *F. nucleatum* στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επιπλέον, η λοίμωξη από *F. nucleatum* προκαλεί έκφραση του miRNA-21, το οποίο παρουσιάζει ογκογόνες ιδιότητες, μέσω της οδού TLR4/MyD88/NF-κB. Το τελευταίο μονοπάτι ενεργοποιείται σε καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου από την έκφραση των γονιδίων κατά την ανάλυση με μικροσυστοιχίες. Η ανάπτυξη του όγκου με την συμμετοχή του συγκεκριμένου βακτηρίου συνοδεύεται από αυξημένη διήθηση από μυελοειδή κύτταρα στους όγκους, αυξημένη αναλογία κατασταλτικών κυττάρων που προέρχονται από τα μυελοειδή, αυξημένα ουδετερόφιλα που σχετίζονται με τον όγκο, και εμπλουτισμό από μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους. Αυτό το παθογόνο έχει τη δυνατότητα εισβολής στα επιθηλιακά κύτταρα μέσω του παράγοντα λοιμογόνου δράσης FadA, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση αρκετών

μεταγραφικών παραγόντων όπως ο μεταγραφικός παράγοντας των T-κυττάρων NFAT, που ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου. Αυτό επιτυγχάνεται επίσης και με την επαγωγή της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Επίσης, το *F. nucleatum*, σχετίζεται έντονα με οδοντωτά αδενώματα. Αυτό οφείλεται είτε στην ευρύτερη διαβάθμιση της μικροβιακής μεταβολικής δραστηριότητας είτε στην αντανάκλαση υψηλότερων τοξικών συγκεντρώσεων στο σιγμοειδές κόλον. Η πρώτη αιτία γίνεται μέσω του παχέος εντέρου ευνοώντας ορισμένα βακτήρια στο τυφλό έντερο, ενώ η δεύτερη ευνοεί τις χημικά επαγόμενες μεταλλάξεις που σχετίζονται κλασικά με την αλληλουχία των αδενοκαρκινωμάτων (Alhina et al., 2019). Καταληκτικά, αναδεικνύεται ο μηχανισμός συσχέτισης του *Fusobacterium nucleatum* με τον καρκίνο του εντέρου υπογραμμίζοντας τον ουσιαστικό του ρόλο.

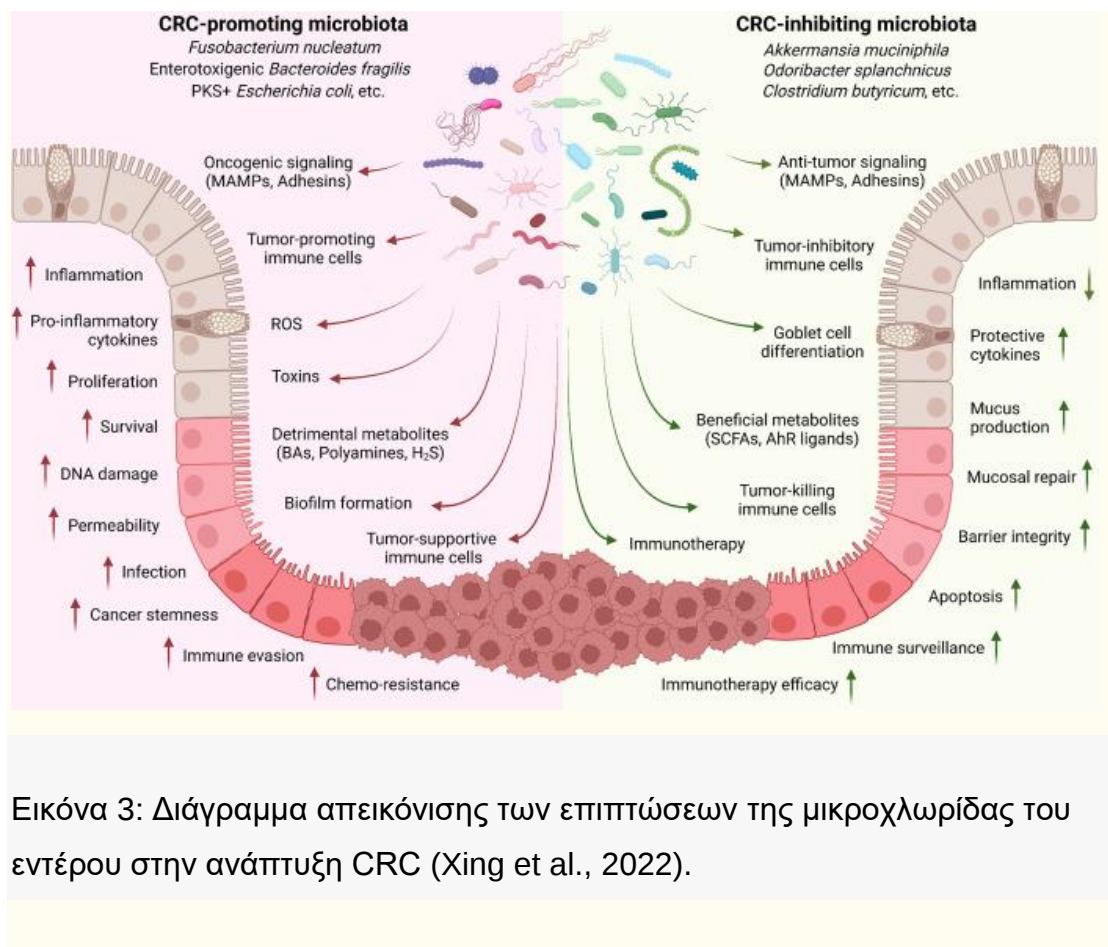
3.2.7. Ελικοβακτήριο του πυλωρού

Το ελικοβακτήριο του πυλωρού είναι ένα gram-αρνητικό βακτήριο που αποικίζει ειδικά το γαστρικό επιθήλιο σε ποσοστό λίγο περισσότερο από το 50% του πληθυσμού. Η συσχέτιση του ελικοβακτηρίου του πυλωρού με τον καρκίνο του εντέρου αποδεικνύεται από σημαντικά στοιχεία όπως η έκκριση αρκετών προφλεγμονωδών μεσολαβητών, η ύπαρξη εντερικής μεταπλασίας, αδενώματος και η απελευθέρωση τοξίνης ή ορμόνης. Άλλα σημαντικά ευρήματα είναι η διατάραξη της φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας, η χρόνια φλεγμονή και τα αυξημένα επίπεδα γαστρίνης. Το τελευταίο σχετίζεται με αυξημένο πολλαπλασιαστικό δείκτη στο παχύ έντερο, επέκταση της πολλαπλασιαστικής ζώνης στην εντερική κρύπτη, αυξημένο πάχος του βλεννογόνου του παχέος εντέρου και υπερπλασία των καλυκιακών κυττάρων. Τα παραπάνω προκαλούν διαταραχή στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου διευκολύνοντας τον αποικισμό και την ανάπτυξη βακτηρίων που σχετίζονται με τον CRC όπως ο *E. faecalis*. Σημαντική συνεισφορά διαδραματίζουν οι λοιμογόνοι παράγοντες CagA, και η πρωτεΐνη του *Helicobacter pylori*. Αυτά ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα (HP-NAP), προάγοντας την παραγωγή ROS από τα ουδετερόφιλα και προκαλώντας βλάβη του DNA. Το τελευταίο αποτελεί

σημαντική συνεισφορά στην ενίσχυση του καρκίνου του εντέρου (Lucas et al., 2017).

3.3. Ο ρόλος του μικροβιώματος στον καρκίνο του εντέρου

Αρχικά, είναι επιβεβλημένη η αναφορά στον ευεργετικό ρόλο του μικροβιώματος ο οποίος αναστέλλεται κατά την διάρκεια ανάπτυξης καρκίνου του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, το μικροβίωμα του εντέρου ρυθμίζει τη φλεγμονή διατηρώντας ένα φυσιολογικό περιβάλλον, επηρεάζει τον ξενιστή και αλληλεπιδρά με το φυσιολογικό σύστημα φραγμού του εντέρου. Αυτό προάγει την επιβίωση των επιθηλιακών κυττάρων προστατεύοντας το σώμα μας από τα παθογόνα. Παράλληλα, το μικροβίωμα του εντέρου αποτελεί φραγμό για την πρόληψη της βακτηριακής εισβολής και μόλυνσης, επηρεάζοντας επιπλέον την αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων και της ανοσοθεραπείας (Kim et al., 2021). Τα παραπάνω εξαλείφονται με την ανάπτυξη καρκίνου όπου το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλει στον αποκλεισμό του κυτταροτοξικού T λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4) που σχετίζεται με την αναστολή της διέγερσης των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων. Επίσης, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεσολάβηση της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 1 του προγραμματισμένου θανάτου (PD-1) που αποτελεί τον υποδοχέα σύνδεσης του μορίου-συνδέτη PD-L1 (Temraz et al., 2019). Ο τελευταίος συμμετέχει στην καταστολή του προσαρμοστικού σκέλους του ανοσοποιητικού συστήματος σε αυτοάνοσες ασθένειες αναδεικνύοντας την παθογένεια του μικροβιώματος στον καρκίνο του εντέρου. Ακόμα, είναι αναγκαίο να επισημανθεί ότι το διακριτικό χαρακτηριστικό του παχέος εντέρου είναι η σχετική αφθονία της μόνιμης μικροχλωρίδας η οποία κυριαρχείται από τα Gram-αρνητικά Bacteroidetes, τα Gram-θετικά Firmicutes, την Actinobacteria και την Verrucomicrobia (Alhina et al., 2019). Παράλληλα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου επάγει ανεπάρκεια στο ανοσοποιητικό σύστημα, κακή σηματοδότηση μέσω της διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων και έναν λειτουργικά εξασθενημένο επιθηλιακό φραγμό.



Εικόνα 3: Διάγραμμα απεικόνισης των επιπτώσεων της μικροχλωρίδας του εντέρου στην ανάπτυξη CRC (Xing et al., 2022).

Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να αναδείξουμε τον κρίσιμο ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου στην προστασία από τον αποικισμό του εντέρου από παθογόνα (Εικόνα 3). Πιο συγκεκριμένα, οι μηχανισμοί με τους οποίους η μικροχλωρίδα αναστέλλει τον αποικισμό των παθογόνων στο έντερο περιλαμβάνουν τον ανταγωνισμό για υποδοχείς προσκόλλησης και για θρεπτικά συστατικά. Επίσης, άλλοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την σταθεροποίηση του φραγμού του βλεννογόνου και την παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών. Βέβαια, είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι από έρευνα που υλοποιήθηκε το 2012, μεταξύ των 14 εκατομμυρίων περιπτώσεων καρκίνου, 2,2 εκατομμύρια περιπτώσεις αποδόθηκαν σε λοιμογόνους παράγοντες ανάγοντας την συμμετοχή αυτού στο 20% των περιπτώσεων καρκίνου. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει την δυνατότητα να προστατεύσει από την εντερική μόλυνση μέσω εξωεντερικών μεσολαβητών με την εμφάνισή της στα καρκινικά κύτταρα να παρουσιάζει χαμηλότερη ποικιλομορφία. Αυτό σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η

μικροχλωρίδα του εντέρου έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στην ανθρώπινη υγεία εξάγει το συμπέρασμα ότι είναι η πιο μελετημένη μικροχλωρίδα. Φυσικά, η μικροχλωρίδα του εντέρου συμβάλλει στην ωρίμανση και τη ρύθμιση του βλεννογόνου και του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω εγγενών ανοσοσυστατικών. Αυτοί είναι οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) που εκφράζονται στους διαφορετικούς τύπους κυττάρων στον βλεννογόνο (εντεροκύτταρα και μακροφάγα κύτταρα) και προσαρμοστικά ανοσολογικά συστατικά που εκφράζονται στην επιφάνεια των Τ κυττάρων και των Β κυττάρων. Η ενεργοποίηση των κυττάρων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα σήματα από τη μικροχλωρίδα και ρυθμίζονται αυστηρά.

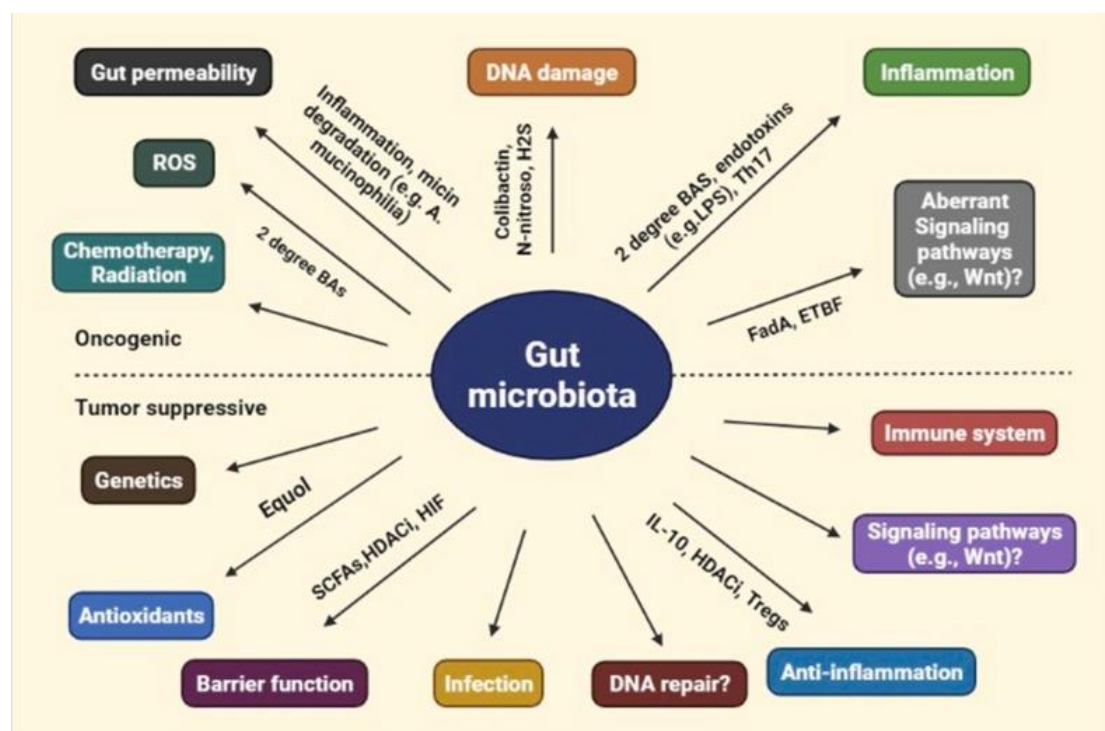
Σημαντική είναι η συνεισφορά της μικροχλωρίδα του εντέρου στον μεταβολισμό των λιπιδίων, καθώς αυτή ενισχύει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στα λιποκύτταρα. Τα λιπίδια μπορούν να προέρχονται από το ίδιο το έντερο, από την απολέπιση των επιθηλιακών κυττάρων και από τα βακτήρια. Η μικροχλωρίδα του εντέρου διαδραματίζει αξιόλογο ρόλο στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και στην σύνθεση πρωτεϊνών όπως οι βιταμίνες Κ και Β οι οποίες είναι σημαντικές για τον μεταβολισμό των βακτηρίων και για τον ξενιστή. Στην πρώτη περίπτωση αρκετά βακτήρια έχουν την ικανότητα να υδρολύουν πρωτεΐνες σε μικρά πεπτίδια τα οποία μεταβολίζονται από άλλα βακτήρια σε αμινοξέα χρησιμεύοντας ως πηγή ενέργειας. Η μικροχλωρίδα του εντέρου εμφανίζει έναν προστατευτικό ρόλο στο έντερο, καθώς παράγει το βουτυρικό άλας που μειώνει την διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και του οξειδωτικού στρες. Το πρώτο επιτυγχάνεται μέσω της αυξημένης έκφρασης των πρωτεϊνών διακυτταρικής προσκόλλησης. Έτσι, το βουτυρικό άλας συμβάλλει στην ενεργειακή ομοιόσταση καθώς, αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας για τις αντικαρκινογόνες επιδράσεις του. Επιπλέον, η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει σημαντικό αντίκτυπο στην παραγωγή εντερικής βλέννας ενισχύοντας την έκφραση των βλεννινών. Ο προστατευτικός ρόλος γίνεται επίσης, κατανοητός από το σχηματισμό φράγματος, την ρύθμιση απορρόφησης θρεπτικών ουσιών, την διατήρηση της ομοιόστασης μεταξύ του περιβάλλοντος και του ξενιστή και την συμμετοχή στον μεταβολισμό των αερίων παράγοντας μεταβολίτες για τον ξενιστή της. Η πλειονότητα αυτών που παράγονται από βακτήρια περιλαμβάνει το διοξείδιο του άνθρακα και το μεθάνιο, προκαλώντας κλινικές συνέπειες για τον ξενιστή και αποδεικνύοντας

την συσχέτιση του μεθανίου με τον καρκίνο του εντέρου. Από τα παραπάνω αναδεικνύεται ο ευεργητικός ρόλος της μικροχλωρίδας του εντέρου η οποία διαταράσσεται με την παρουσία του καρκίνου. Αυτό γίνεται εμφανές με την υπερεκπροσώπηση ορισμένων βακτηρίων όπως τα *Bacteroides/Prevotella* , *Faecalibacterium* και *Fusobacterium* (Lucas et al., 2017).

Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να εξειδικεύσουμε την συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC). Η μικροχλωρίδα του εντέρου συνδέεται με μία σειρά διαδικασιών που επηρεάζουν τον καρκίνο του εντέρου όπως οι μεταβολικοί μετασχηματισμοί των διατροφικών συστατικών σε ογκομεταβολίτες και ογκοκατασταλτικούς μεταβολίτες. Πιο αναλυτικά, η ύπαρξη ογκογόνων βακτηρίων όπως το εντεροτοξιγονικό *Bacteroides fragilis* (ETBF) προωθούν την ανάπτυξη CRC μέσω άμεσων αλληλεπιδράσεων με επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου και αλλοιώσεις της σύνθεσης της μικροχλωρίδας στην περιοχή του παχέος εντέρου. Επίσης, τα *Escherichia coli*, *E. Faecalis*, *F. nucleatum* και *Streptococcus gallolyticus* έχουν ενοχοποιηθεί για τον καρκίνο του εντέρου γι' αυτό εμφανίζονται σε υψηλότερη αφθονία σε ασθενείς με CRC. Βέβαια, τα παραπάνω αναιρούνται με τις αλλοιώσεις της μικροχλωρίδας του εντέρου λειτουργώντας ως θεραπευτικές προσεγγίσεις για την θεραπεία του καρκίνου. Τον ίδιο ρόλο διαδραματίζουν και τα προβιοτικά όπως ο *Lactobacillus* και το *Bifidobacterium* τα οποία αναστέλλουν την ανάπτυξη του CRC μέσω της διακοπής της φλεγμονής και της αγγειογένεσης. Το τελευταίο ενισχύει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού μέσω της έκκρισης λιπαρών οξέων με μικρού μήκους αλυσίδες (SCFAs). Καταληκτικά, γίνεται σαφές ότι οι αναδρομικές μελέτες και οι μελέτες μετα-αναλύσεων αποτελούν ένα ισχυρό μέσο για την κατανόηση των αντικαρκινικών ιδιοτήτων ορισμένων βακτηριακών στελεχών (Chattopadhyay et al., 2021).

Φυσικά είναι απαραίτητο να υπογραμμίσουμε τον ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στην έναρξη και την ανάπτυξη του CRC (Εικόνα 4). Η μικροχλωρίδα, που σχετίζεται με το ανθρώπινο σώμα, παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του φλεγμονώδους περιβάλλοντος και στην προώθηση της ανάπτυξης και εξάπλωσης του όγκου. Το τελευταίο ενισχύεται και από τις αλλαγές της μικροχλωρίδας αναστέλλοντας έτσι, την συμβιωτική σύνδεση που είχε δημιουργήσει με τον άνθρωπο. Ταυτόχρονα, ο πλούτος των ειδών και η

ποικιλομορφία της εντερικής χλωρίδας σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου μειώθηκε. Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε προκαρκινικό στάδιο, η μικροχλωρίδα παρουσιάζει μία σταθερή και παρόμοια κατάσταση, στην οποία έχουν υψηλό βαθμό ομοιότητας σε κάποιο βαθμό. Βέβαια, σπουδαίος λόγος για την καρκινογένεση του εντέρου είναι η μεταμόσχευση δειγμάτων κοπράνων (Liu et al., 2020).



Εικόνα 4: Διάγραμμα απεικόνισης ανάπτυξης και καταστολής του όγκου με την συμβολή του μικροβιώματος του εντέρου (Rahman et al., 2022).

3.3.1. Τρόποι αξιοποίησης του μικροβιώματος

Επίσης, είναι εφικτό να υπογραμμίσουμε την δυνατότητα εκμετάλλευσης της φυσιολογικής μικροχλωρίδας, καθώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία και τη φυσιολογία του ξενιστή. Η αξιοποίησή της έγκειται στην ερευνητική δραστηριότητα ανάπτυξης μεθόδων διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου. Αυτό υλοποιείται μέσω της συμμετοχής της μικροχλωρίδας στη ρύθμιση της μεταβολικής και ανοσολογικής ομοιόστασης του ξενιστή. Άλλη δυνατότητα αξιοποίησης της μικροχλωρίδας είναι μέσω της ανάδειξης της ικανότητας

ποσοτικοποίησης ενός μεγάλου αριθμού ειδών στο μικροβίωμα του εντέρου. Αυτό συνδυάζεται με την ανάπτυξη περισσότερων τεχνικών καλλιέργειας αναερόβιων, τα οποία αποτελούν την πλειοψηφία ενός τυπικού μικροβιώματος. Τα παραπάνω έχουν ως φυσικό επακόλουθο την υψηλού βάθους μεταγονιδιωματική αλληλουχία. Η τελευταία επιτρέπει την ταυτοποίηση και την ποσοτικοποίηση των οργανισμών από ένα μεικτό μεταγονιδιωματικό δείγμα, όπως τα μεμονωμένα βακτήρια. Το αποτέλεσμα είναι ότι το μέσο μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου έχει ταυτόσημο αριθμό μικρο-οργανισμών με τα ανθρώπινα κύτταρα και ένα μοναδικό γονιδίωμα. Καταληκτικά, γίνεται σαφές ότι η αξιοποίηση του μικροβιώματος ανάγεται σε ένα εκτεταμένο ερευνητικό έργο.

3.3.2. Τρόποι εκμετάλλευσης του μικροβιώματος θεραπευτικά

Στο σημείο αυτό είναι αξιόλογο να τονιστούν οι τρόποι αξιοποίησης της μικροχλωρίδα του εντέρου θεραπευτικά. Αυτό γίνεται με την μείωση των χλαμυδίων και το επίπεδο εκρίζωσής τους, γεγονός που οδηγεί στην υποχώρηση του όγκου. Ακόμα, είναι απαραίτητο να αναφερθεί ότι ο μικροβιακός χειρισμός αποτελεί ανοσοθεραπευτική μέθοδο. Πιο αναλυτικά, στην περίπτωση που η μικροχλωρίδα είναι ανοσολογικά ενεργή θα ήταν εφικτό να αξιοποιηθεί θεραπευτικά λαμβάνοντας υπόψη τις μικροβιακές ομάδες και τη συσχέτιση μεταξύ τους. Συγχρόνως, η δυνατότητα της μικροχλωρίδας για τη ρύθμιση της φλεγμονής έχει ως αποτέλεσμα την υποστροφή του καρκίνου του εντέρου. Φυσικά, η αξιοποίηση της μεταγονιδιωματικής αλληλουχίας της ανθρώπινης μικροχλωρίδας αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό εργαλείο. Πιο αναλυτικά, η μεταγονιδιωματική αλληλούχηση έχει την ικανότητα να εξετάζει όλα τα γενετικά στοιχεία σε ένα περιβάλλον χωρίς την ανάγκη καλλιέργειας των μικροοργανισμών. Έτσι, προσδιορίζεται το μικροβίωμα που συνδέεται με καρκινικούς ιστούς σε μοριακό επίπεδο, επιτρέποντας παράλληλα, την παρατήρηση ταξινομικών και μεταβολομικών σχέσεων των μικροοργανισμών μεταξύ τους. Τα παραπάνω έχουν αναδείξει την ακεταλδεΐδη και τους ζυμομύκητες ως τους υπαίτιους για την ανάπτυξη καρκίνου του εντέρου. Άρα, η θεραπευτική δράση έγκειται στην αποδυνάμωση των προηγούμενων. Βέβαια,

είναι επιβεβλημένη η αναφορά μας στο ρόλο του μικροπεριβάλλοντος ως παράγοντα αναστολής της ανάπτυξης του όγκου. Αυτό υλοποιείται μέσω της παρουσίας μικροβιακών αντιγόνων από τα καρκινικά κύτταρα στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Το τελευταίο συνδυάζεται με τον ανοσογονικό κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από τα μικρόβια στα καρκινικά κύτταρα, τη μικροβιακή επικουρικότητα και τη διέγερση ανασταλτικών σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. Συμπερασματικά, γίνεται κατανοητό ότι η μικροχλωρίδα ρυθμίζει το ανοσολογικό μικροπεριβάλλον του όγκου, καθιστώντας την αξιοποιήσιμη για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων της ανοσοθεραπείας.

3.3.3. Τρόποι διατήρησης του μικροβιώματος

Στην συνέχεια, είναι σημαντική η επισήμανση στους τρόπους διατήρησης του φυσιολογικού μας μικροβιώματος. Πιο εμπεριστατωμένα, το τελευταίο τροποποιείται από διάφορους παράγοντες όπως η διατροφή, η άσκηση και τα προβιοτικά. Φυσικά, οι οργανισμοί που προστατεύονται σε κρύπτες μέσα στο επιθηλιακό στρώμα του βλεννογόνου έχουν την ικανότητα να επαναδημιουργήσουν ένα σημαντικό τμήμα του μικροβιώματος. Αυτό σε συνδυασμό με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ειδών με μικρότερη αφθονία συμβάλλει στην διατήρηση της δομής και της σύστασης του μικροβιώματος. Πιο αναλυτικά, όσον αφορά την διατροφή οι ερευνητές έχουν αποδείξει ότι η υιοθέτηση φυτικής διατροφής σχετίζεται με διατήρηση του φυσιολογικού μικροβιώματός μας. Αυτή περιλαμβάνει την αξιοποίηση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ. Τα τελευταία παράγονται από τη μικροχλωρίδα και έχουν αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της ενεργοποίησης των ρυθμιστικών T κυττάρων, συμβάλλοντας στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Επίσης, οι ερευνητές έχουν αποδείξει ότι το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζεται από τη διατροφή υιοθετώντας την άποψη ότι η κατανάλωση τροφών, υψηλή σε σύνθετους πολυσακχαρίτες, συμβάλλει στην διατήρηση του μικροβιώματος. Επιπλέον, είναι χρήσιμο να τονιστεί η σημασία διατήρησης του μικροβιώματος με τη χρήση προβιοτικών. Αυτό γίνεται μέσω βακτηρίων με ιδιότητες που

λειτουργούν βιοθεραπευτικά για την αποκατάσταση του μικροβιακού πληθυσμού. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση μιας ισχυρής ανοσολογικής απόκρισης για το θάνατο των εισβαλλόντων παθογόνων, καταπολεμώντας τις κακοήθειες και τον καρκίνο. Βέβαια, είναι αξιόλογο να επισημανθούν οι ευεργετικές ιδιότητες της μικροχλωρίδας. Αυτή έχει την δυνατότητα να επηρεάσει την ανθρώπινη υγεία παράγοντας βασικούς μεταβολίτες και τοξίνες που εμποδίζουν τους παθογόνους εισβολείς περιορίζοντας την ανάπτυξή τους. Συγχρόνως, η μικροχλωρίδα μεταβολίζει θρεπτικά συστατικά και τις τοξίνες των εισβολέων παράγοντας ευεργετικά μικροβιακά προϊόντα. Ταυτόχρονα, αυτή διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην φυσιολογική συμβίωση του ξενιστή με το μικροβίωμα, στην δράση ως φραγμός και στην ρύθμιση του μεταβολισμού. Άλλες ευεργετικές λειτουργίες της μικροχλωρίδας είναι η διαχείριση της υπεράναπτυξης των παθογόνων και η ανοσολογική ομοιοστάση του βλεννογόνου του εντέρου. Από τα παραπάνω αναδεικνύεται η χρησιμότητα του μικροβιώματος και η αναγκαιότητά του για την προστασία από παθογόνους μικροοργανισμούς (Rahman et al., 2022).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αναδεικνύονται οι λοιμώξεις σε ασθενείς με καρκίνο του εντέρου και ο ρόλος του μικροβιώματος. Πιο αναλυτικά, επισημαίνεται η ραγδαία αύξηση της εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου κατατάσσοντάς το στην τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Η ανάπτυξη καρκίνου του εντέρου οφείλεται στη μετατροπή του βλεννογόνου του φυσιολογικού επιθηλίου σε υπερπλασιαστικό, χάνοντας την οργάνωση και τη δομή του. Επίσης, είναι απαραίτητο να επισημανθεί ο διπλός ρόλος της μικροχλωρίδας. Πιο αναλυτικά, αυτή διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο με το σχηματισμό φράγματος συμβάλλοντας μετέπειτα στην ελάττωση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού και του οξειδωτικού στρες. Παράλληλα, η μικροχλωρίδα συμμετέχει στο μεταβολισμό των αερίων, των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και στη σύνθεση πρωτεϊνών, όπως οι βιταμίνες Κ και Β οι οποίες είναι σημαντικές για τον μεταβολισμό των βακτηρίων και για τον ξενιστή. Οι παραπάνω ευεργετικές λειτουργίες αναστέλλονται κατά την διάρκεια ανάπτυξης καρκίνου του εντέρου, στον οποίο το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλει στον αποκλεισμό του κυτταροτοξικού Τ λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4). Αυτό σχετίζεται με την αναστολή της διέγερσης των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων. Συγχρόνως, η χρόνια φλεγμονή που ενεργοποιεί τα κύτταρα της προσαρμοστικής ανοσίας και η υπερεκπροσώπηση των βακτηρίων όπως τα *Bacteroides/Prevotella* αναστέλλουν τον προστατευτικό ρόλο της μικροχλωρίδας.

Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να γίνει αναφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου, αναδεικνύοντας τον έλεγχο της ποιότητας του μικροβιώματος πειραματικά ως το σπουδαιότερο βήμα για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και τη δημιουργία νέων επιλογών θεραπείας του. Συγχρόνως, αποδεικνύεται ότι μία αποτελεσματική θεραπεία για τον καρκίνο περιλαμβάνει την μετατόπιση της δυσβίωσης προς την ευβίωση, με παράλληλη τροποποίηση της μικροχλωρίδας διατροφικά και μεταβιοτικά. Ακόμα, ένα αναγκαίο συμπέρασμα που είναι απαραίτητο να τονιστεί είναι το γεγονός ότι η υιοθέτηση φυτικής διατροφής που περιλαμβάνει την αξιοποίηση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, όπως το βουτυρικό οξύ, σχετίζεται με διατήρηση του

φυσιολογικού μικροβιώματός μας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αυτά έχουν αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της ενεργοποίησης των ρυθμιστικών T κυττάρων, συμβάλλοντας στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Βέβαια, είναι επιβεβλημένη η αναφορά μας στο συμπέρασμα ότι η μικροχλωρίδα έχει την ικανότητα να ρυθμίσει το ανοσολογικό μικροπεριβάλλον του όγκου, βελτιώνοντας τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας. Από τα παραπάνω αναδεικνύεται η δυνατότητα αξιοποίησης θεραπευτικά της μικροχλωρίδας για την προστασία από παθογόνους μικροοργανισμούς λόγω της διαχείρισης της υπερανάπτυξης των παθογόνων.

Στο σημείο αυτό είναι αναγκαίο να υπογραμμιστεί η ικανότητα βακτηρίων να συμμετέχουν στην ανάπτυξη καρκίνου του εντέρου. Πιο εμπεριστατωμένα, τα *Streptococcus bovis/gallolyticus* διεγείρουν τον κύκλο πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων μέσω συνεχόμενων κυτταρικών διαιρέσεων. Παράλληλα, η *E.coli* προκαλεί χρόνιες φλεγμονώδεις εντερικές ασθένειες που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για CRC. Συγχρόνως, αποδεικνύεται η δυνατότητα ενίσχυσης του καρκίνου του εντέρου από το βακτήριο *B. fragilis* το οποίο είναι ικανό να αποικοδομεί το μόριο κυτταρικής προσκόλλησης E-cadherin στα κύτταρα HT29, ενισχύοντας το κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τέλος, το *F. nucleatum* έχει τη δυνατότητα εισβολής στα επιθηλιακά κύτταρα μέσω του παράγοντα λοιμογόνου δράσης FadA, ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Alhinai, E. A., Walton, G. E., Commane, D. M. The role of the gut microbiota in colorectal cancer causation. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(21):5295, 2019.

Coronel, J. A. Whole tart cherry improves disease activity index in rat model of dextran sulfate solution-induced ulcerative colitis by downregulating the Janus 1 and Janus 3 kinases and TNF-Alpha. *MSc Thesis, Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College*, 2018.

Chattopadhyay, I., Dhar, R., Pethusamy, K., Seethy, A., Srivastava, T., Sah, R., Sharma, J., Karmakar, S. Exploring the role of gut microbiome in colon cancer. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 19(36):1780-1799, 2021.

Chen M., Lin W., Li N., Wang Q., Zhu S., Zeng A., Song L. Therapeutic approaches to colorectal cancer via strategies based on modulation of gut microbiota. *Front. Microbiol.*, 4(13):945533, 2022.

Francetic I., Meacock R., Sutton M. Understanding Concordance in Health Behaviours among Couples: Evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Journal of Economic Behavior & Organization*, 20(22): 310-345, 2022.

Kim J., Lee H.K. Potential role of the gut microbiome in colorectal cancer progression. *Front. Immunol.*, 12:807648, 2021.

Liu W., Zhang R., Shu R., Yu J., Li H., Long H., Jin S., Li S., Hu Q., Yao F., Zhou C., Huang Q., Hu X., Chen M., Hu W., Wang Q., Fang S., Wu Q. Study of the relationship between microbiome and colorectal cancer susceptibility using 16SrRNA sequencing. *BioMed. Res. Int.*, 2020:7828392, 2020.

Lucas C., Barnich N., Nguyen H.T.T. Microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(6):1310, 2017.

Yachida S., Mizutani S., Shiroma H., Shiba S., Nakajima T., Sakamoto T., Watanabe H., Masuda K., Nishimoto Y., Kubo M., Hosoda F., Rokutan H., Matsumoto M., Takamaru H., Yamada M., Matsuda T., Iwasaki M., Yamaji T., Yachida T., Soga T., Kurokawa K., Toyoda A., Ogura Y., Hayashi T., Hatakeyama M., Nakagama H., Saito Y., Fukuda S., Shibata T., Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat. Med.*, 25(6):968, 2019.

Rahman M.M., Islam M.R., Shohag S., Ahasan M.T., Sarkar N., Khan H., Hasan A.M., Cavalu S., Rauf A. Microbiome in cancer: Role in carcinogenesis and impact in therapeutic strategies. *Biomed. Pharmacother.*, 149:112898, 2022.

Temraz S., Nassar F., Nasr R., Charafeddine M., Mukherji D., Shamseddine A. Gut microbiome: a promising biomarker for immunotherapy in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(17):4155, 2019.

Xing C., Du Y., Duan T., Nim K., Chu J., Wang H.Y., Wang R.F. Interaction between microbiota and immunity and its implication in colorectal cancer. *Front. Immunol.*, 13:963819, 2022.

6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ – ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΧΑΜΑΤΖΟΛΑΣ

ΟΝΟΜΑ: ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΕΡΑ: ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 29/09/1995

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: ΠΑΠΑΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ 74, ΖΩΓΡΑΦΟΥ

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 6957836042-2107707689

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ: ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ: ΕΚΠΛΗΡΩΜΕΝΕΣ

E-MAIL: stchamatzolas@gmail.com, schamatzolas@biol.uoa.gr

2. ΣΠΟΥΔΕΣ

23/6/2010 Απολυτήριο Γυμνασίου με βαθμό “19 ^{7/13} - Άριστα”

23/6/2013 Απολυτήριο Λυκείου με βαθμό “20 - Άριστα”

11/9/2013 Εισαγωγή στο Τμήμα Μηχανικός Περιβάλλοντος του Πολυτεχνείου Κρήτης (πενταετούς φοίτησης) μέσω πανελληνίων εξετάσεων συγκεντρώνοντας 19036 μόρια

Σειρά Εισαγωγής: 7ος

15/10/2020 Κάτοχος ενιαίου αδιάσπαστου τίτλου σπουδών μεταπτυχιακού επιπέδου (Integrated Master)

Τίτλος διπλωματικής εργασίας : Αδρανοποίηση δεικτών κοπρανώδους μόλυνσης στο νερό με χλωρίωση και φωτοκατάλυση

Βαθμός διπλωματικής εργασίας :7,5

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Βενιέρη Δανάη, Βιολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Περιβαλλοντική Μικροβιολογία Εργαστήριο Περιβαλλοντικής Μικροβιολογίας Τομέας Σχεδιασμού & Ανάπτυξης Περιβαλλοντικών Διεργασιών

18/10/2021 Εισαγωγή στο Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΔΠΜΣ) με τίτλο «Διδακτική της Βιολογίας» του Τμήματος Βιολογίας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Τίτλος διπλωματικής εργασίας : Λοιμώξεις σε ασθενείς με καρκίνο του εντέρου και ο ρόλος του μικροβιώματος

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Τσιτσιλώνη Ουρανία, Βιολόγος, Ιατρός,
Καθηγήτρια Ανοσολογίας, Τομέας Φυσιολογίας Ζώων & Ανθρώπου

3. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ΑΓΓΛΙΚΑ	ικανοποιητικό
ΓΕΡΜΑΝΙΚΑ	ικανοποιητικό
ΙΤΑΛΙΚΑ	ικανοποιητικό

4. ΓΝΩΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ

Πτυχίο ECDL	βασικό επίπεδο
-------------	----------------

5. ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1/8/2016-31/8/2016 Πρακτική άσκηση στο εργαστήριο της Διαδημοτικής
Επιχείρησης Διαχείρισης Στερεών Αποβλήτων- ΔΕΔΙΣΑ Α.Ε. (ΟΤΑ)

6. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

Περιβαλλοντική Μικροβιολογία
Περιβαλλοντική Υγεία
Ανοσολογία του Καρκίνου

7. ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ-ΒΡΑΒΕΙΑ

2008-2012	Απονομή 5 βραβείων και 5 αριστείων
2012	Πρώτος παραστάτης του σχολείου
2013	Σημαιοφόρος του σχολείου

8. ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ/ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Νοέμβριος 2020 Συμμετοχή σε συνέδριο με θέμα
"Το περιβαλλοντικό δίκαιο αντιμέτωπο με την περιβαλλοντική
κρίση" του κοινωφελούς ιδρύματος WWF Ελλάς και της μη-κερδοσκοπικής
εταιρείας Νόμος και Φύση

Μάρτιο 2021 Συμμετοχή σε συνέδριο με θέμα "Ένας χρόνος
COVID-19 στη μαιευτική & γυναικολογία" της Α' Μαιευτικής & Γυναικολογικής
Κλινικής Ε.Κ.Π.Α. σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής
Ιατρικής

Απρίλιο 2021 Συμμετοχή σε συνέδριο με θέμα "Αντιμετώπιση της αυθαίρετης δόμησης - Νόμος αυθαιρέτων 4495 " της engineering intelligence LIFELONG LEARNING SERVICES FOR ENGINEERS

Απρίλιο 2021 Συμμετοχή σε συνέδριο με θέμα " Διαδικτυακή Ημερίδα Κάταγμα Περιφερικής Κερκίδας και Ευθραυστότητα " της Ελληνικής Εταιρεία Χειρουργικής Χεριού και Άνω Άκρου σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Επανορθωτικής Μικροχειρουργικής

Απρίλιο 2021 Συμμετοχή σε συνέδριο με θέμα " Γενετική 2021. Εξελίξεις και εφαρμογές στην Ιατρική " του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής του Ε.Κ.Π.Α. σε συνεργασία με το Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

14/2/2022-30/5/2022 Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της συμπληρωματικής εξ αποστάσεως εκπαίδευσης του Κέντρου Επιμόρφωσης και Δια Βίου Μάθησης του Ε.Κ.Π.Α. με τίτλο Γενετική Συμβουλευτική

14/2/2022 -30/5/2022 Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της συμπληρωματικής εξ αποστάσεως εκπαίδευσης του Κέντρου Επιμόρφωσης και Δια Βίου Μάθησης του Ε.Κ.Π.Α. με τίτλο Μεταβολομική και Κλινική Εφαρμογή στα Αυτοάνοσα και Χρόνια Νοσήματα

17/1/2022-30/6/2022 Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της συμπληρωματικής εξ αποστάσεως εκπαίδευσης του Κέντρου Επιμόρφωσης και Δια Βίου Μάθησης του Ε.Κ.Π.Α. με τίτλο Εργαστηριακή Γενετική: Εφαρμογή και Ερμηνεία Γενετικών Εξετάσεων

14/2/2022-30/6/2022 Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της συμπληρωματικής εξ αποστάσεως εκπαίδευσης του Κέντρου Επιμόρφωσης και Δια Βίου Μάθησης του Ε.Κ.Π.Α. με τίτλο Επείγουσα Ιατρική

9. ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

2021 Μέλος της περιβαλλοντικής οργάνωσης WWF

2021 Μέλος της περιβαλλοντικής οργάνωσης GREENPEACE

10. ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

Διάβασμα βιβλίων