



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος σε πληθυσμό παιδιών που πάσχουν από ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου με άτομα του στενού οικογενειακού τους περιβάλλοντος.

**Υποψήφια διδάκτορας:** Μοσχοβίτη Αναστασία

**Τριμελής Επιτροπή:**

Καραμανώλης Γεώργιος (επιβλέπων), Αν. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Γαζούλη Μαρία, Καθηγήτρια Βιολογίας-Νανοϊατρικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ρουμπελάκη Μαρία, Αν. Καθηγήτρια Βιολογίας και Εφαρμογών Αναγεννητικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου περιλαμβάνουν τη νόσο του Crohn (CD), την ελκώδη κολίτιδα (UC) την απροσδιόριστη κολίτιδα (IC) η οποία αποτελεί συνδυασμό χαρακτηριστικών νόσου Crohn και ελκώδους κολίτιδας που απαντάται κυρίως στα παιδιά. Παρά το γεγονός πως η ακριβής αιτιοπαθογένεια τους παραμένει ακαθόριστη, οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι τόσο γενετικοί, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας της ανοσολογικής απόκρισης σύμφωνα με το γονιδιακό υπόστρωμα, όσο και περιβαλλοντικοί, όπως η δυσβίωση του ξενιστή με την μικροβιοκοινότητά του.

Ένας από τους κυρίαρχους περιβαλλοντικούς αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες αποτελεί το μικροβίωμα του εντέρου το οποίο συμβάλλει στις μεταβολικές λειτουργίες του οργανισμού, τον προστατεύει από παθογόνα αλλά και "εκπαιδεύει" το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω τοπικών ανοσολογικών αντιδράσεων που διατηρούν την ομοιόσταση του. Μεταβολές της ομοιόστασης του μικροβιώματος του ξενιστή οδηγούν σε απορρυθμισμένες ανοσολογικές αντιδράσεις που ενεργοποιούν προ-φλεγμονώδη κύτταρα. Οι αντιδράσεις αυτές έχει φανεί πως οδηγούν στην παθογένεια των νόσων και σχετίζονται τόσο με την έναρξη όσο και με την εξέλιξή τους.

Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος ενός ενήλικα διαμορφώνεται από πολλούς παράγοντες. Ένας συνδυασμός γενετικού υποστρώματος και περιβαλλοντικών παραγόντων πιστεύεται πως επηρεάζει την ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος. Μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ποντίκια απέδειξαν συσχέτιση του γενετικού υπόβαθρου με το μικροβίωμα του ξενιστή. Βασικό ερώτημα αποτελεί ποιός είναι ο κυρίαρχος παράγοντας που επηρεάζει τη σύνθεση του μικροβιώματος. Παραμένει ασαφής ο βαθμός στον οποίο επηρεάζεται από το γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή ή/και από το περιβάλλον του.

Από πρόσφατες μελέτες διδύμων, το περιβάλλον εμφανίζει ουσιαστικότερο ρόλο από το γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος. Οι οικογένειες παρέχουν μια μοναδική πλατφόρμα για τη μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν τη σύσταση του μικροβιώματος των παιδιών. Ωστόσο, δεν είναι σαφές ποιες είναι οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτών των χαρακτηριστικών στην μικροβιακή σύσταση. Ίσως η διαταραχή της ομοιόστασης και διαταραχές αυτού του περίπλοκου συστήματος μπορούν επίσης να βρίσκονται στον πυρήνα του μηχανισμού της παθογένειας κάποιων νόσων.

Έως και σήμερα σε παιδιά που πάσχουν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δεν έχει μελετηθεί η συνάφεια του εντερικού τους μικροβιώματος σε σχέση με το μικροβίωμα των μελών της οικογένειάς τους (γονείς, αδέρφια) ώστε να αναδυθούν πιθανοί προδιαθετικοί παράγοντες, καθώς όπως περιγράφηκε τα άτομα του ιδίου περιβάλλοντος τείνουν να έχουν παρόμοιο μικροβίωμα. Γνωρίζοντας πως μια πιθανή αιτία παθογένεσης των νόσων αυτών είναι η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος με την παρούσα μελέτη θα μελετηθεί το μικροβίωμα σε παιδιά που πάσχουν από φλεγμονώδη νόσους του εντέρου και των μελών της οικογένειάς τους (πρώτου βαθμού συγγένεια), άτομα που μοιράζονται κοινό γενετικό υπόβαθρο και περιβάλλον συμβίωσης.

Έτσι θα διαλευκάνουμε πιθανούς σχετιζόμενους με το μικροβίωμα αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες που θα έχει ως συνέπεια όχι μόνο την καλύτερη κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας της νόσου, αλλά μπορεί επίσης και να βοηθήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών με βάση το μικροβίωμα.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
DEPARTMENT OF MEDICINE

SHORT PROTOCOL OF PhD THESIS

**TITLE**

Association of the intestinal microbiome in a population of children suffering from idiopathic inflammatory bowel diseases with individuals in their family environment.

**Name of PhD candidate:** Moschoviti Anastasia

**Three-member Advisory Committee:**

Karamanolis Georgios, As.Professor of Gastroenterology, National & Kapodistrian University of Athens, Department of Medicine, Greece

Gazouli Maria, Professor of Molecular Biology, National & Kapodistrian University of Athens, Department of Medicine, Greece

Roumpelaki Maria, As.Professor of Biology, National & Kapodistrian University of Athens, Department of Medicine, Greece

Inflammatory bowel diseases include Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and indeterminate colitis which is a combination of Crohn's disease and ulcerative colitis features that occurs mainly in children. Although their precise etiology remains unclear, the possible pathophysiological mechanisms involved are both genetic, resulting in a malfunction of the immune response according to the genetic substrate, and environmental, such as host dysbiosis.

One of the predominant environmental pathogens is the gut microbiome that contributes body's metabolic functions, protects it from pathogens but also trains the immune system through local immune reactions that maintain its homeostasis. Changes in the homeostasis of the host microbiome lead to deregulated of the immune responses and activates pro-inflammatory cells, which have been shown to lead to disease pathogenesis and are associated with both the onset and progression.

The composition of an adults' intestinal microbiome is determined by many factors. A combination of genetic background and environmental factors is believed to affect the growth of the intestinal microbiome. Studies in both humans and mice have shown a correlation between the genetic background and the host microbiome. A key question is which is the dominant factor that influences the composition of the microbiome. It remains unclear to what extent it is influenced by the genetic substrate of the host and/or its environment.

Recent studies in twins conclude that the environment plays a more essential role than the genetic background of the host in shaping the intestinal microbiome. Families provide a unique platform for studying the factors that influence children's microbial composition. However, it is not clear what the long-term effects of these characteristics on microbial composition are. Perhaps the homeostasis disorder and disorders of this complex system may also be at the core of the pathogenesis mechanism of some diseases.

Until now, children with inflammatory bowel disease have not been studied about the relevance of their intestinal microbiome against the microbiome of their family members (parents, siblings) in order to emerge possible predisposing factors. Knowing that a possible cause of pathogenesis of these diseases is the dysbiosis of the intestinal microbiome, with the present study we will study the microbiome in children suffering from inflammatory bowel diseases and their family members (first degree kinship), individuals who share a common genetic background and cohabitation environment.

Thus we will elucidate possible microbiome-related etiologic factors that will result not only in a better understanding of the underlying pathophysiology of the disease, but may also help in the development of targeted therapies based on the microbiome.