

Προοπτικός Χαρακτηρισμός του Μεταγενώματος του Ανώτερου Αναπνευστικού σε Ασθενείς με Άσθμα και Υγιείς Μάρτυρες από την Ελλάδα

Π. Χατζησάβρου¹, Λ. Μάγειρος¹, Σ. Μεγρέμης², Α. Ταπίνος³, Β. Ξεπαπαδάκη¹, Ν. Παπαδόπουλος¹, CURE group

¹Τμήμα Αλλεργιολογίας, 2η παιδιατρική κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,

²Institute for Precision Health, Dept Genetics and Genome Biology, University of Leicester, UK,

³Division of Evolution and Genomic Sciences, The University of Manchester, Manchester, UK.

Το Άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία προκαλεί στένωση των αεραγωγών των πνευμόνων με αποτέλεσμα τη δυσκολία στην αναπνοή (1). Προσβάλλει άτομα όλων των ηλικιών και συχνά εμφανίζεται πρώτα κατά την παιδική ηλικία (2). Ειδικότερα, εκτιμάται ότι 1 στους 13 ανθρώπους στις Η.Π.Α έχει άσθμα (3). Το 2019 262 εκατομμύρια άτομα νόσησαν από άσθμα παγκοσμίως, το οποίο οδήγησε σε 461.000 θανάτους (4). Τα στοιχεία αυτά καταδεικνύουν την ευρύτητα της συγκεκριμένης νόσου και κατά συνέπεια την επιτακτική ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό.

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει δεδομένα από το μεταγονιδίωμα 18 ατόμων Ελληνικής καταγωγής, εκ των οποίων τα 11 άτομα είχαν άσθμα, ενώ τα 7 άτομα ήταν υγιή και χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Η μελέτη μας επικεντρώθηκε στην εύρεση των κυριότερων διαφορών στο μικροβίωμα μεταξύ υγιών εθελοντών και ασθενών με άσθμα, σε περίοδο ύφεσης. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε χαρακτηρισμός των μεταγενωμάτων σε επίπεδο γένους και είδους και περαιτέρω βιοπληροφορική ανάλυση. Μεταξύ άλλων αναλύσαμε τα δεδομένα μας χρησιμοποιώντας μεθόδους, όπως ανάλυση βιοποικιλότητας (alpha-diversity, beta-diversity) και differential expression analysis με τη χρήση Generalized Linear Model (GLM), λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και το φύλο, ώστε να αναγνωριστούν τα είδη/γένη μικροβίων που εμφανίζουν διαφορετική έκφραση μεταξύ των δύο ομάδων.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ποικιλότητα των ειδών μεταξύ υγιών και ασθματικών, με τους ασθματικούς να παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερη ποικιλομορφία (P-value < 0.0001). Επιπλέον, από την ανάλυση του GLM μοντέλου και, καταφέραμε να εντοπίσουμε 19 στατιστικά σημαντικά είδη μικροβίων, τα οποία φαίνεται να υπερεκφράζονται στο μεταγένωμα είτε των υγιών είτε των ασθματικών συμμετεχόντων. Συγκεκριμένα αναγνωρίσαμε 13 διαφορετικά είδη βακτηρίων συμπεριλαμβανομένου ενός είδους του γένους *Moraxella* το οποίο έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη άσθματος (5). Επιπροσθέτως, αναγνωρίσαμε 6 ιούς, οι 4 από τους οποίους είναι βακτηριοφάγοι (*Caudovirales*).

Έχει παρατηρηθεί ότι η μικροβιακή δυσβίωση κατά μήκος της αναπνευστικής οδού επηρεάζει τόσο την ανάπτυξη όσο και την εξέλιξη της νόσου του άσθματος (6). Κατανοώντας μέσω της παρούσας μελέτης την δυναμική του ανθρώπινου μεταγενώματος, προτείνουμε την μελλοντική ανάπτυξη θεραπειών, οι οποίες θα μπορούν να ελέγχουν την απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και κατ' επέκταση την δυσβίωση του μικροβιώματος, με τελικό στόχο την θεραπεία της νόσου.

Αναφορές:

1. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev.* 2020 Nov;36:118-127. doi: 10.1016/j.prrv.2019.08.002. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31678040.
2. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/asthma>
3. https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm
4. <https://www.thelancet.com/gbd/summaries>
5. Valverde-Molina J, García-Marcos L. Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma. *Nutrients.* 2023 Jan 17;15(3):486. doi: 10.3390/nu15030486. PMID: 36771193; PMCID: PMC9921812.
6. Megremis S, Constantinides B, [...], Papadopoulos NG. Respiratory eukaryotic virome expansion and bacteriophage deficiency characterize childhood asthma. *Sci Rep.* 2023 May 23;13(1):8319. doi: 10.1038/s41598-023-34730-7. PMID: 37221274; PMCID: PMC10205716.