



Η ΕΦΑΡΜΟΓΉ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΌΣΧΕΥΣΗΣ ΜΙΚΡΟΒΊΩΜΑΤΟΣ ΚΟΠΡΆΝΩΝ ΣΤΙΣ ΗΠΑΤΙΚΈΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Μαστορογιάννη Ιωάννα Νεφέλη, Τσουμάνη Ναταλία, Φουσέκης Φώτης, Χριστοδούλου Δημήτριος
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (FMT) είναι μια αναδύομενη θεραπευτική μέθοδος που έχει μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί πρωτίστως στη λοίμωξη από Clostridioides difficile. Ωστόσο, πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν τη δυνατότητά της να επηρεάσει και άλλες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών νόσων.

ΣΚΟΠΟΣ

Το μικροβιακό προφίλ των ασθενών με ηπατοπάθειες διαφέρει από αυτό των υγιών ατόμων και φαίνεται ότι η δυσβίωση κατέχει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία αυτών των νοσημάτων. Δεδομένου αυτού, σκοπός ήταν η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την εφαρμογή της FMT, τα πιθανά οφέλη και το προφίλ ασφαλείας αυτής σε ηπατικές παθήσεις, αλλά και η ανάδειξη πιθανών μελλοντικών κατευθύνσεων έρευνας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στη βάση δεδομένων Medline, χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά «fecal microbial transplantation», «FMT», «microbiota», «gut microbiome», «dysbiosis», «Primary Sclerosing Cholangitis», «Viral Hepatitis B», «Non-alcoholic Fatty Liver Disease», «Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease», «Alcoholic Liver Disease», «Autoimmune Hepatitis», «Cirrhosis», «Hepatic Encephalopathy». Επιλέχθηκαν δημοσιεύσεις κλινικών και προκλινικών μελετών και ανασκοπήσεις που εξετάζουν την επίδραση της FMT στις εν λόγω ηπατικές παθήσεις.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Ιωάννα Νεφέλη Μαστορογιάννη, Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
e-mail: nefelimastorogianni@gmail.com

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	Αναφορές Είδος μελέτης	Σχεδιασμός μελέτης	Αποτελέσματα
ΠΣΧ	Philips et al. 2018, case report	38χρονος άνδρας με ΠΣΧ και υποτροπιάζουσα χολαγγειίτιδα, 1 FMT /wk για 4wks	Η ALP μειώθηκε από 456 IU/L σε 344 IU/L μετά από 3 μήνες και παρέμεινε στο 352 IU/L στους 12 μήνες. Απύρετος και χωρίς ίκτερο για 1 έτος.
	Allegretti et al. 2019, Open-label πιλοτική κλινική δοκιμή	n=10 ασθενείς, Διάρκεια θεραπείας=24 wks	Σημαντική μείωση της ALP σε 3/10, η ποικιλομορφία αυξήθηκε σε όλους
	Awoniyi et al. 2023, προκλινική πειραματική μελέτη	ποντίκια με ΠΣΧ και metagenomic ανάλυση σε ασθενείς με ΠΣΧ	Η FMT από ποντίκια απαλλαγμένα από ειδικά παθογόνα μετριάζει την ηπατοχολική φλεγμονή και ίνωση σε ζωικά μοντέλα ΠΣΧ
Ιογενής Ηπατίτιδα B	Ren et al. 2017, προοπτική κλινική δοκιμή	n= 18 ασθενείς επίμονα HBeAg+ μετά από >3 έτη αντικής αγωγής, 5/18 έλαβαν μηνιαία FMT	Η FMT πέτυχε μείωση τίτλου HBeAg σε 2/5 με επίμονα θετικό HBeAg (έναντι 0/13 της ομάδας ελέγχου)
	Chauhan et al. 2021, πιλοτική κλινική δοκιμή	n= 29 HBeAg+ ασθενείς μετά από 1 έτος αντικής αγωγής, 14/29 έλαβαν 6 μηνιαίες FMT	Η FMT πέτυχε κάθαρση HBeAg σε 2/12 (έναντι 0/15 της ομάδας ελέγχου)
	Wang et al. 2022, προκλινική πειραματική μελέτη	ποντίκια που έλαβαν 7 FMT και 2wks μετά μολύνθηκαν με HBV.	Η FMT μεταβάλλει την ανοσολογική απόκριση και την ευαισθησία στη μόλυνση από τον ιό HBV σε ποντίκια.
	Deng et al. 2024, πιλοτική κλινική δοκιμή	n=30 ασθενείς με HBV-CLD, 16/30 έλαβαν 120 κάψουλες FMTσε 6 μέρες	Σημαντική μείωση HbsAg και ολικών χολικών οξέων και αύξηση προαλβουμίνης και ποικιλότητας μικροβιώματος μετά την FMT στις 8wk
NAFLD NASH	Zhou et al. 2017, προκλινική πειραματική μελέτη	ποντίκια με NASH που έλαβαν FMT επί 8wks	Η FMT μετρίασε την παχυσαρκία, την ενδοηπατική συσώρευση λιπιδίων και τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στις 8wks.
	Witjes et al.2020, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή απόδειξης αρχής	n=21 παχύσαρκοι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα, 10/21 έλαβαν 3 FMT από αδύνατο vegan δότη, με μεσοδιάστημα 8wks και 11/21 αυτόλογη FMT	Βελτίωση του necro-inflammation score στην ομάδα αλλογενούς FMT και αύξηση της έκφρασης προστατευτικών γονιδίων του ήπατος (ARHGAP18, RECLQ15)
	Craven et al. 2020, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή	n = 21 ασθενείς με NAFLD και μεταβολικό σύνδρομο, 15/21 έλαβαν 1 αλλογενή FMT και οι 6, αυτόλογη	Η FTM μείωσε τη διαπερατότητα του λεπτού εντέρου, ενώ απέτυχε να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη (μέτρηση βάσει HOMA-IR)
	Xue et al. 2022, ανοιχτή, παράλληλη, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	n=75 ασθενείς με NAFLD, 47/75 έλαβαν 4 FMT σε 3 ημέρες	Μείωση ηπατικού λίπους στην ομάδα FMT (278.3 → 263.9 dB/m, p = 0.049), σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου (265.5 → 282.5 dB/m, p < 0.01)
	Stols-Gonçalves et al. 2023, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη και Post-hoc ανάλυση δεδομένων με multi-omics προσέγγιση	n=21 παχύσαρκοι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα, 10/21 έλαβαν 3 FMT από αδύνατο vegan δότη, με μεσοδιάστημα 8wks	Αλλαγές στο μικροβίωμα όπως αύξηση του Blautia wexlerae, ενός προβιοτικού με δυνατικές ιδιότητες έναντι της παχυσαρκίας και αλλαγή στη μεθυλίωση του ZFP57 και RPTOR, με δυνατικά βιολογικά σημαντικές επιπτώσεις
	Lee et al. 2023, προκλινική πειραματική μελέτη	Ποντίκια με NASH επαγόμενη από δίαιτα υψηλή σε λιπαρά. Ανθρώπινο υποσύνολο: 6 ασθενείς με NAFLD και 6 υγιείς εθελοντές για ανάλυση μικροβιώματος	Μείωση προφλεγμονωδών παραγόντων και βελτίωση ιστολογικής εικόνας. Μείωση της οξειδωτικής ηπατικής βλάβης μέσω ενεργοποίησης (upregulation) NRF2 μονοπατιού
Αλκοολική ηπατική νόσος	Philips et al. 2017, case report	38χρονος άνδρας με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα που δεν ανταποκρίθηκε στα στεροειδή, έλαβε FMT επί 7 μέρες	Η FMT διαμόρφωσε ευεργετικά τη μικροβιακή χλωρίδα. Ένα μήνα μετά παρέμεινε καλά, χωρίς ηπατική εγκεφαλοπάθεια, με βελτίωση του ασκίτη, του ίκτερου και των χρόνων πήξης.
	Philips et al. 2017, πιλοτική κλινική δοκιμή	n=8 ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα έλαβαν 1 κύκλο FMT 7 ημερών	Βελτίωση ποσοστού επιβίωσης ενός έτους στην ομάδα FMT (87,5%), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (33,3%)
	Philips et al. 2018, αναδρομική μελέτη	n= 51 ασθενείς, 8 έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, 17 μόνο με διατροφική υποστήριξη, 10 με πεντοξιφυλλίνη, 16 έλαβαν FMT	Μειωμένα ποσοστά ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης στους 3 μήνες. Η FMT βελτιώνει την επιβίωση πέρα από αυτό που προσφέρουν οι τρέχουσες θεραπείες
	Bajaj et al. 2021, φάσης Ι, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή	n=20 άνδρες με αλκοολική κίρρωση, τυχαιοποιημένοι 1:1 για 1 FMT ή placebo	Η FMT σε άνδρες με κίρρωση είναι ασφαλής. Η επιθυμία για αλκοόλ μειώθηκε στο 90% στην FMT έναντι 30% στην ομάδα placebo την ημέρα 15.
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Liang et al. 2023 προκλινική πειραματική μελέτη	μοντέλο ποντικού με πειραματική αυτοάνοση ηπατίτιδα	Μείωση ηπατικής φλεγμονής, βελτίωση ηπατικών δεικτών (AST, ALT) και δυσβίωσης. Ενίσχυση ανοσορρύθμισης και αύξηση του λόγου TFR/TFH
Κίρρωση και ηπατική εγκεφαλοπ άθεια (HE)	Bajaj et al. 2017, φάσης Ι, τυχαιοποιημένη δοκιμή	n=20 ασθενείς με κίρρωση και υποτροπιάζουσα HE. Οι 10 ασθενείς έλαβαν αντιβιοτικά ευρέος φάσματος για 5 ημέρες και έπειτα FMT από έναν μόνο δότη. Οι άλλοι 10 έλαβαν τυπική θεραπεία.	Η FMT ήταν ασφαλής. Μείωση ποσοστού νοσηλείας και βελτίωση γνωστικής λειτουργίας και δυσβίωσης (σχετική αύξηση των Lactobacillaceae και Bifidobacteriaceae)
	Bajaj et al. 2019, φάσης Ι, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή	n= 20 ασθενείς με κίρρωση και υποτροπιάζουσα HE. Οι 10/20 έλαβαν FMT.	Μείωση ποσοστού νοσηλείας και υποτροπής HE στους 12 μήνες και βελτίωση γνωστικής λειτουργίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου έως και ένα έτος μετά την FMT. Η FMT ήταν καλώς ανεκτή.
	Bajaj et al. 2019, φάσης Ι, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή	n= 20 ασθενείς με ασθενείς με κίρρωση και υποτροπιάζουσα HE. Οι 10/20 έλαβαν FMT σε μορφή κάψουλας	Η FMT ήταν καλώς ανεκτή χωρίς σοβαρές ΑΕ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα προφίλ μικροβιώματος των ασθενών διαφέρουν από αυτά των υγιών ατόμων και σε πολλές περιπτώσεις έχουν ταυτοποιηθεί και συγκεκριμένες διακριτές μεταβολές, όπως π.χ. τα χαμηλά επίπεδα Bifidobacteria και Lactobacillus, υψηλά επίπεδα Enterococcus faecalis και Enterobacteriaceae σε ασθενείς με HBV λοίμωξη ή η έλλειψη Lachnospiraceae και Ruminococcaceae σε ασθενείς με αλκοολική νόσο ή/και κίρρωση. Μάλιστα φαίνεται πως όταν τα κόπρανα του δότη περιέχουν υψηλότερα επίπεδα των ειδών που ανεπαρκούν στους ασθενείς, τόσο πιο επωφελής είναι η FMT.
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα: Η εντερική δυσβίωση εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία και οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Ως εκ τούτου η FMT αποτελεί τη νέα αναδυόμενη θεραπεία. Σε μία κλινική μελέτη παρατηρήθηκε μείωση ALP ≥50%. Μία φάσης II τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (NCT06286709) βρίσκεται σε εξέλιξη επί του παρόντος.
Ιογενής ηπατίτιδα B: Φαίνεται ότι η FMT στις μελέτες πέτυχε σημαντική μείωση των HbsAg, HBeAg και ολικών χολικών οξέων. Αποδεικτικά στοιχεία στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι η FMT εμπλέκεται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή, τουλάχιστον σε μοντέλα ποντικών, και μεταβάλλει την ευαισθησία του ξενιστή στη μόλυνση από HBV.
Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος: Οι ανευρεθείσες μελέτες διενεργήθηκαν μεταξύ 2017 και 2023 και οι ασθενείς φέραν διαγνώσεις NAFLD και NASH με βάσει την παλαιότερη ορολογία της νοσολογικής οντότητας. Κατά συνέπεια ο όρος «MASLD» δεν απέδωσε αποτελέσματα κατά την έρευνα. Η FMT φαίνεται να μειώνει τη συσώρευση λίπους στο ήπαρ βελτιώνοντας τη δυσβίωση, ενώ τα δείγματα από αδύνατους vegan δότες συσχετίστηκε με ευεργετικές αλλαγές στους μεταβολίτες του πλάσματος και βελτίωση της ιστολογικής εικόνας (score νεκρωτικής φλεγμονής). Τρεις νέες RCTs προσλαμβάνουν συμμετέχοντες με επιβεβαιωμένη με βιοψία NASH ώστε να λάβουν FMT (NCT02469272, NCT03803540, NCT02721264)
Αυτοάνοση ηπατίτιδα: η FMT επιδρώντας σε σηματοδοτικά μονοπάτια- σχετιζόμενα με το μικροβίωμα- φαίνεται να επιδρά ευνοϊκά στην ηπατική βιοχημεία και φλεγμονή.
Αλκοολική ηπατική νόσος: Στις κλινικές μελέτες η FMT συσχετίστηκε με βελτίωση της ποιότητα ζωής και της γνωστικής λειτουργίας, ενώ διαπιστώθηκε βελτίωση ποσοστού επιβίωσης στους 3μήνες και 1 έτος, μείωση επιθυμίας για αλκοόλ και μείωση επεισοδίων ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι λήπτες FMT εμφάνισαν υψηλότερη ποικιλομορφία στη μικροβιώμα τους (μεγαλύτερη σχετική αφθονία *Odoribacter*, *Bilophila*, *Alistipes* και *Roseburia*) και υψηλότερα επίπεδα SCFA στο πλάσμα ενώ τα γένη *Bilophila* και *Ruminococcus* συσχετίστηκαν με μειωμένη επιθυμία για αλκοόλ.
Κίρρωση και HE: Η FMT επιδρώντας στον άξονα ήπατος – εντέρου, μειώνει την παραγωγή αμμωνίας, τη συστηματική φλεγμονή και τη δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού. Στις 3 τυχαιοποιημένες μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία φαίνεται πως πέτυχε μείωση ποσοστού νοσηλείας και βελτίωση γνωστικής λειτουργίας και δυσβίωσης, έως και 12–15 μήνες μετά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

✓ Η FMT γενικότερα είναι ασφαλής για τους ασθενείς με ηπατοπάθεια. Πέρα από δύο περιπτώσεις ασθενών με στεατοηπατίτιδα που ανέπτυξαν βακτηριαμία από ESBL-E.coli, οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες.
✓ Η επιλογή συγκεκριμένου δότη που παρουσιάζει εμπλουτισμό σε βακτήρια που είναι μειωμένα στους ασθενείς-λήπτες μπορεί να αντιπροσωπεύει μια καλή στρατηγική για την ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος.
✓ Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της FMT δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, αλλά φαίνεται ότι η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και η μείωση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού είναι ένας από αυτούς.
✓Δεδομένου ότι σε πολλά από τα προαναφερθέντα ηπατικά νοσήματα, οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες, η FMT θα μπορούσε στο μέλλον να αποτελέσει ένα νέο θεραπευτικό εργαλείο.