



## مقدم من فريق أفق الطبي



# Chapter 6

= ما يكمله الإنسان ← in/on his body

وتحتوي الأحياء الدقيقة المفيدة المعيشة مع الإنسان  
→ They are benefits for us and make no disease

ويبدأ بمجرد ولادة الإنسان

## The Human Microbiome

له تدعى كما يُظهر عليه :  
normal flora

⇒ من بين كل قدر  
الخلايا الحية ،  
ولكن مرتبطة بكانه  
حيوية يبنى  
genetic material  
DNA يتدخل  
وصارت جزء من ال  
involve  
chromosomes  
like some  
viruses  
مثل  
← oncogenic  
viruses  
بعض منها genome حبيبه وصار له integration (اندماج)  
في ال genome تبع الإنسان ، و دخل يتوارث في البشر .

← قديماً كنا نخل هذه الميكروبات ونحرف عليها ، لكنه معتملي صعب عزلها  
وتعتملي في الخارج فلهذا يؤدي إلى أنه في السنوات الماضية ما كان في معرفة عن  
البضامة إلى أنه حتى لو عزلتلي وأخرت عليها ، فلم نحصل على معلومات كافية  
عن نسبتلي في مكانه وجودها مقارنة مع غيرها .  
← لكنه الآن باستفاد ال new molecular techniques هذا أدى لمعرفة وجود بكتيريا جديدة  
في الجسم .

ملاحظة microbiota تحتي living organisms

الميكروبيوم microbiome تحتي ال genetic material حتى لو كان ال microbe حتى هو  
، حيث جيناته في ال Body

# The Microbiome (Normal Flora)

## General aspects

Remember definition: *organisms frequently found on or within body of healthy individuals*

Most are bacteria, but some are viruses, fungi, and protozoa

We do not carry all of them all of the time

Each person has individualized normal flora

# The Microbiome (Normal Flora)

- Some are found only on body; others also found in environment
- **Problem:** some people have transient normal flora (pathogens)
  - Example: about 10% of population have meningococcus or pneumococcus as normal flora

لـ، الـ تـبـ meningococemia  
دهو مره محيت .

لـ جسم البـ عـكـ طـعـه منـ  
يـكـونـ carrier لـ في  
nasopharynx  
and oropharynx

↓  
streptococcus pneumonia  
normal flora  
دـكـه سـيـطـلـ في حـفـه الخـلاـة  
colonizer

مـلـ ايـضـا : staphylococcus aureus  
مـوجـودـة في 30% مـنـ البـشـر

عشانه حين ما يسبح microbiota ، فنقل من  
 موجودة عند كل البست ، فهي colonized  
 The naris  
 (المخيط الكافية)

# Importance

## Opportunistic infections: normal flora in unusual sites; for example:

*Bacteroides* from intestine into deeper tissues as a result of trauma (or surgery)

peritonitis  
 peritoneal cavity  
 e-coli mix infection  
 (fudtative aerobic)  
 abscesses

Staphylococci from skin and nose

لو وجدنا في غلوة جراحية  
 SSI (surgical site infection)  
 postoperative infection

Streptococci and Gram— cocci from throat and mouth

Carrier state: lead to colonization

**Dysbioses: any change in the microbiome composition (lead to diseases as obesity & IBD)**

and antibodies  
 and HLA Typing  
 or MHC .

inflammatory Bowel  
 diseases

crohn's disease  
 or colitis

Peaces وهذا حيث مدخلان تجارب على فرائد ، ماز اعطيناه  
 obesity عندنا ، و الآخر مد ايشانه ماعنده  
 obese ، هذا صابر obese ، هذا صابر non obese  
 obese ، فوجدوا انه ال  
 adipose tissue  
 metabolic energy  
 energy

of microbiota  
 nature , Type ,  
 number and  
 diversity

obesity ، وهذا ببي ، identical twins  
 واحد منه obesity ، والثاني لا ، وهذا ببي

## carrier state :-

مثال آخر: *staph aureus* في ال naris → *colonized* (تم استعمارها)   
 ولكن ما عني أي مرض ، لكنه لو غلبت عليه بمراسية مرضنا لن *Blood* مثلاً ، *Bacteremia* , *septicemia* , *septic shock* ،   
 حتى خذ *microb* بمرره ما يقوله مرره .

مثال آخر : عند ال *penaeles* يوجد *group B streptococci*

وبن مرض *neonatal meningitis and neonatal sepsis*

هذا ينتج أثناء الولادة لطفل ، وبعد أربع يوم من الحمل *Bacteremia* ،   
 أو *sepsis* وتكون *very high mortality*

مثال آخر : في ال *salmonella typhi* ،   
 يمكن أن يمرض المرء ، ويصير عنده هي البكتيريا *gallbladder* ، ولكن يمكن

أن يكون *carrier state* ،   
 ويمكن أن ينقل البكتيريا في ال *gallbladder* ، ولكن يمكن

يعيد *excretion* عن طريق ال *Feces* ، وبالتالي لو حصل المرء منه *hygiene* سيئة ، يمكنه نقل المرض

ملاحظة: عدد ال *microbiomes* = عدد خلايا صفيها تقريباً ،   
 وحينما يختلف بينه الشخص ذلك اعتماداً على المكان ، الطعام ، محل أخذ ال *antibiotics* ،   
 ملاحظة: كما أعطيت ال *antibiotics* بمره لأطفال ، كما كان ال *microbiome* عنده مثلاً آتت ، وهذا يؤدي إلى أمراض   
 ملاحظة: ال *microbiome* يمكنه يكون في أنسجته مكانه في الجسم ، مثال عليه جدول في الكتاب صفحة 26

| Location | Microbiome       |
|----------|------------------|
| Skin     | Staphylococcus   |
| Mouth    | Streptococcus    |
| Nose     | Lactobacillus    |
| Throat   | Bifidobacterium  |
| Gut      | Clostridium      |
| Vagina   | Escherichia coli |
| Feces    |                  |

## Dysbioses

يعني لدرج يكون عنده أنواع معينة من البكتيريا ، مثل *Firmicutes* ، يكون :   
 مثال *leader* ، تغيير وتغيير ال *propionibacteria* أو *clostridus* هي التي ،   
 ال *disregulation* ،   
 في ال *Balance* لل *microbiome*

أو استخدام ال *antibiotics* تنتقل ال *microbiota* وتنمو بدل البكتيريا   
 ثانية بنقل مرض مثل *Candida albicans* ،   
 تسبب *gastroenteritis* أو *vaginitis* ،   
 أو تنمو ال *clostridium facile* التي تسبب أمراض سنأخذها لاحقاً .

# Importance

- Depends on pathogen *and* on defenses of host:
  - *Candida* (yeast) causes pneumonia in people undergoing cancer chemotherapy
  - *Pneumocystis carinii* (common inhabitant of lung) causes pneumonia and death in AIDS patients

هو بيم الصنيليات (parasites)

والفطريات (fungi)

اسمه الجدي

pneumocystis

jirovecii

عندهم ضعف في المناعة .

# Ecology of microbiota

- **Sterile sites**—pathogens in these *definitely* indicate disease
  - Blood
  - Cerebrospinal fluid (CSF)
  - Synovial fluid *joints*
  - Deep tissues

# Contribution of microbiome to health and disease

- **1. Immune system:** Antigenic stimulation by normal flora— do not have high antibody titers
  - Serve as defense mechanism even in low concentration
  - Bacterial stimulation leads to production of IgA that is secreted through mucus membranes
  - Probably interfere with colonization of deeper tissues

\* لوجود Stimulation خاصة بال GIT من IgA (dimer antibodies) ، تعمل كـ defense mechanism بـ low concentration ، رغم إنباته بدرجة germ free animal model ، فأما بصفة مثالية ، رشحوا من antibiotics تدخل في الولادة ، وولدها مثله لم تأخذ أي microbiota ، فوجدوا أنه يوجد مشكلة عند الفئر (germ free) (يجب ألا ما عنده microbiota) في إنتاج antibodies ، وفي المناعة الخلوية ، وفي : CD17 , CD8 , CD4

# Contribution of microbiome to health and disease

- Cross-reactivity does not normally cause disease

يعني في الغالب لكنه يصير cross activity أو أنتج cross reaction مع البروتينات الموجودة على الخلية ، وفي أمراض معينة قد تحدث بسبب ذلك

- Possible for antibodies cross-reactive to microbial Ag to cause problem

- نتيجة : { Lupus erythematosus—production of <sup>antibodies</sup> Ab against host DNA  
Some evidence that Ag may be cross-reacting bacterial LPS  
May cross-react with pathogen (meningococcus) <sup>Lipopolysaccharide</sup>

- **Germ-free animal model**

# Contribution of microbiome to health and disease

تحقيق إنه لما نأكل occupying ميكروبات ، وبنافس (competition) على الماء والمكانه والطعام ، ويكونه أقوى ، بنفعل طرحه للضعف .

## 2. Colonization resistance

Confer resistance or susceptibility to pathogen colonization

لما يجي سبب المرض على في مكانه في الجسم يحدد ال microbiota كمنه المكان ، وهي الأتوى وسيطرة على الطعام ، فطابقه سبب المرض إنه ينمو ، أو يتكثر أو يعمل establishment فلهذا يستطيع سبب المرض ، وأي inbalance في هذا على الإنسان susceptible colonization

بملا يكونه resistance colonization . وأنك عرضة للأمراض .

التي تسبب hemolytic uremic syndrome .

HUS caused by EHEC (O157:H7)

After antibiotics....*C. difficile* can cause PMC

يؤدي لقول الكثير من ال Bacterioids ، ونفعل على صايل ال *C. difficile* وتبب pseudomembranous colitis أو CDAD (ضعف) (clostridium difficile associated) → بيت الاستعداد للمرض ال antibodies orally .

# Contribution of microbiome to health and disease

## 3. Contribution to nutrition and health:

ما يني غنا enzymes تفرجها ، منتج microbiota ، إنتاج enzymes  
To

– Digest plant fibers (long chains), aid in absorption.

- in Bowel movement  
- anti cancers

– Synthesis of B vitamins and K

– Aid in the absorption of minerals as iron

تؤثر على ال microbiota مثل نوع الطعام ، الجو ، antibodies ، ...

# Physical & Chemical Aspects

## Antibiotic effects: wipes out normal flora

Both endogenous and exogenous organisms can cause disease

Infecting dose of *Salmonella* decreases one million-fold when mice given streptomycin

Patients treated with some potent antibiotics:

Suffer from diarrhea due to overgrowth of yeasts, and staphylococci

Administration of *clindmycin-Clostridium difficile* (minor member of normal flora) causes pseudomembranous colitis

لو أعطينا الفأر streptomycin سن  
نقتل الكثير من ال microbiota ، وبالتالي ال  
ال dose من ال Salmonella  
التي تكون مفعلة إلى قتل 1 million-fold  
يعني لو بقي مليون خلية Salmonella عشية  
نعمل مره للفأر ، و أعطيت streptomycin ليلة  
مفعلة ، و تلت ال microbiota ، فالتالي  
one cell of Salmonella can  
establish the disease .  
يعني أقل مليون مره .  
وهذا دور ال microbiota في حماية mice  
أو الإنسان .

ملاحظة النساء لما تأخذ antibiotics  
orally تموت كثير من ال Lactobacilli عندها في  
ال vagina ، وهي بكتيريا مهمة خاصة بعد  
puberty و قبل ال menopause ؛ في إنتاج  
حمض لactic من ال acids التي تحافظ على

acidity of vagina Below  
6 or 6,2  
Candida albican هذا - يعلو في غو ال  
microbiota normal flore الموجددة في ال  
vaginits تؤدى في ovar growth

# Physical & Chemical Aspects

## Source of carcinogens

Large intestinal flora → modification  
لجسم ال chemical الي  
في الاطعمة الي يتناولها

Many potential carcinogens are only active after being modified

Some modifications are carried out by enzymes of intestinal bacteria; example: cyclamate converted to bladder carcinogen (cycloheximide) by bacterial sulfatases.   
المطامير

← antifungal  
فانجى ال  
Importance of carcinogen production not clear

تسبب امراض مثل: *Helicobacter pylori* والتي تسبب *gastric carcinoma* و *peptic ulcer* و *MALT lymphoma*

[2] small intestine ← تحتوي غالباً aerobic, بعض ال facultative anaerobic خاصة في ال ileum.

3] Colon ← الغي الج microbiota موجودة هنا

The most abundant Bacteria for humans are in GI microbiome.  $\approx 60\%$  to  $50\%$  تقريباً GI  $\approx 60\%$  to  $50\%$  تقريباً GI microbiomes. *Prevotella*, *Bacteroides*

- 20% of feces is anaerobes (10<sup>11</sup> /g) → e-coli (10<sup>8</sup> /g) مقارنة بال
- Firmicutes (64%), Bacteroidetes (23%)
  - مثل ال Bacteroids و prevotella
  - مثل ال Bacteroids و prevotella
- Rest are Proteobacteria & Actinobacteria
  - مثل Actinomyces
  - مثل Actinomyces
- Experiments on mice's to proof the role of microbiome on obesity.
- Role of microbiome in IBD
  - Inflammatory Bowel disease
  - وجدوا أنه يوجد اختلاف بينه المأوى التي عندهم المرض في نوع ونسبة البكتيريا المكونة لل microbiome ، ينفذ في ناهي عندها النسب السابقة (23% و 64%) معكوسة ، وهذا قد يكون سبب مباشر لحصول crohn's disease .
  - وجدوا أنه عندما تم تعديل تلك النسب المعكوسة ، الأعراض خفت .

S. epidermis : وهي normal flora ، وبفضل موجود في ال dermis ، خاصة عند بصيلات الشعر ، بحيث أنه يرجع ينمو الشعراتي ، وأيضاً مهمة في حال صدماتنا Catheter أو prothetic device أو دخول للبكتيريا يمكن Bacterimia أو endocarditis أو prothetic device infection ! صدمات → أعضاء التي يتلف في الجسم (صناعية) .

# Microbiome of the skin

- 11

Mainly *S. epidermidis* ( $10^{10}$  /g), less *S. aureus*

موجودة على الجلد بصورة أقل ، وهي بأغراسي موجودة في naris
- Anaerobes as *Peptostreptococcus acnes*

لـ وقد تصل إلى ال Burns أو ال injury وتصل infection في surgical site infection .
- Candida albicans*!

في ال skin خاصة البثرة الدهنية (sebaceous glands) . تتكاثر بكثافة تحت الجلد (Beneath the skin)

بعض acne (حب الشباب)

موجودة على skin ، في ال mouth ، في ال Vagina عند ال Female

دور مهم في ال UTI infections (Katheter related infections) وعندها infection يوصل ال Kidney وهذا ... (مستحق تسريح) . وقد تسبب Candidemia ، وقد تؤدي للوفاة ، لو كان المريض يأخذ chemotherapy أو لو كان AIDS ، يعني many compromised people can be killed By this normal flora .

Nose , Throat , pharynx , larynx , gingiva

أما الباقي فهو steriled (مطهر)

\* lungs → completely steriled

إلا إذا دخلت بكتيريا By inhalation

بمرض killed أو بمرض pneumonia

أو بمرض Tracheo bronchitis

\* normal flora Branches تحتوي بكتيريا

free of microbiota alveoli , Bronchioles بكتيريا

# Microbiome of the R.T.

حيث هنا Colonizer أكثر من كونها microbiota فهي موجودة فقط في 30% من الناس

Nose: mainly S. aureus

الكلام إلى حكاية  
هنا الدكتور أخذناه  
قبل رقم النتيجة .

(non Typable streptococci)

Throat contains: viridans streptococci, Neisseria species, and S. epidermidis

من ال moraxilla catarrhals ، تمنع  
عن الزيادة البكتيرية من جنس  
Neisseria .

إنشاء غليظة الأوعية أو الالتهاب ، قد تدخل الدم ،  
وإذا وجدت مشاكل في العظام أو يوجد صمام  
صناعي ، قد تدخل القلب وتسبب endocarditis .  
قد تؤدي للوحم .

موجودة بكثرة في ، ولكن  
Neisseria meningitidis  
(المخضة) غير موجودة .

Mouth: viridans streptococci (S. mutans)

موجودة هنا بكثرة أكبر من الخلق

في فم viridans group ، وأيضا هناك  
فد آخر اسمه S. Mitis ، طحما  
له في Dental caries  
(تسوس الأسنان)  
لأنه هنا facultative anaerobic  
ولكنه يعمل anaerobic fermentation for sugars  
نتج كمية كبيرة من acids  
التي يبدأ بها tooth decay في السن  
مما يؤدي إلى التسوس .  
(تتلف في مكان هيفافي ويحمر)  
ينقل أنماطه لإنتاج (مستعجل) .  
وهي مادة من extropolysaccharide material (EPS)

Gingiva: mainly anaerobes as Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Clostridia, Peptostreptococcus & Actinomyces israelii

تتكاثر بكتيريا Prevotella و Fusobacterium في اللسان

أحييت في الدم ، لو صار broken jaw ، وقدما بصله ، تدخل  
حده ال Actinomyces في tissue of jaw وتؤدي إلى jaw abscess  
ويحدث في هذه الحالة drain و pus (مخيط) و sulfur granules ، وهذا  
يتأخر للحمية ومنع للفك مرة أخرى ، وعلاج من خلال (ampicillin)

نتج كمية كبيرة من acids  
التي يبدأ بها tooth decay في السن  
مما يؤدي إلى التسوس .  
(تتلف في مكان هيفافي ويحمر)  
ينقل أنماطه لإنتاج (مستعجل) .  
وهي مادة من extropolysaccharide material (EPS)

أيضا في علامات Bacteremia  
لوجود خلايا الدم تسمى

ملاحظة \* gram negative Bacteria

مادة Clostridia و peptostreptococcus

ولها lipopolysaccharide  
وتؤدي إلى : endotoxemia , septic shock => death

# Microbiome of the genitourinary tract

⇒ main microbiota is Lactobacilli

Lactobacilli (puberty/childhood/menopause/estrogen)

estrogen إنتاج ينقل تكاثر lactobacilli  
 pH (يؤدي إلى ارتفاع) (يسبب بيئة غير مناسبة)  
 enough lactobacilli  
 estrogen إنتاج ال  
 يكون موجود بكمية غير كافية  
 عامل محفز لتكاثر هذه البكتيريا  
 ميكروبات ضارة pathogens لتتكاثر

C. albicans! (antibiotics may lead to vaginitis)

May colonized with E. coli (20%) or GBS

Also S. aureus (5%) (TSS)

in females  
 antigen presenting cells (expressed by APCs)  
 (no need to be treated)  
 Supper antigen or toxin

Area around the urethra contains M. smegmatis, and

skin contains S. saprophyticus

Young females (UTI infections) عند ال females خاصة  
 males  
 وتكون منتقل الى males

group B streptococcus (streptococcus agalactae)

المراهقة قد تكون (colonized) يعني ما عندها في انفسها  
 لكنه عندما تلد ، الطفل يأخذ جزء GBS ، وتبقى عنده  
 وهو عند morbidity عالية وكمية mortality عالية (neonatal sepsis)

mycobacteria

atypical mycobacteria  
 (مختلف عن باقي ال mycobacteria)

(fast growing) mycobacteria

وقتاز ال doubling time ليس ال (18-20) بل تنمو مثل E. coli يعني خلال 24 ساعة

lactic acid  
 environment of vagina  
 low pH (acidic)  
 pathogenes ال  
 normal flora ال  
 Candida albicans.

خطر قد يؤدي لتسوّت

