

Το ανθρώπινο μικροβίωμα:
Ρόλος στην παθογένεια των χρόνιων ρευματικών
παθήσεων

Μενέλαος Ν. Μανουσάκης

Παθολογική Φυσιολογία

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ρόλος μικροοργανισμών στην παθογένεια ρευματικών νόσων

Παραδείγματα

- **Streptococcus pyogenes (group A):** Ρευματικός πυρετός
- **Hepatitis-C virus:** Ιδιοπαθής μεικτή κρυσφαιριναιμία –αγγειιτιδικές εκδηλώσεις - Σύνδρομο Sjogren
- **Μικροβιακή διάρροια-άλλες λοιμώξεις:** συσχέτιση με αντιδραστική αρθρίτιδα

ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: Πολυπαραγοντική παθογένεια

■ Εκδήλωση:

Γενετικό υπόστρωμα (πολυγονιδιακό)

+

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: Πολυπαραγοντική παθογένεια

■ Εκδήλωση:

Γενετικό υπόστρωμα (πολυγονιδιακό)

+

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

→ έκθεση

(περιστασιακή, διαρκής ή μόνιμη)

→ ιδιοσυγκρασιακές & ιδιοπαθείς
αποκρίσεις

→ επιγενετικές επιδράσεις

Παράγοντες περιβάλλοντος

- Δίαιτα
- Λοιμώξεις
- Φάρμακα
- Stress
- Ξενοβιοτικά χημικά - ρύποι – βιομηχανικά απόβλητα
- Μικροχλωρίδα σώματος

Παράγοντες περιβάλλοντος

- Δίαιτα
- **Λοιμώξεις**
- Φάρμακα
- Stress
- Ξενοβιοτικά χημικά - ρύπανση – βιομηχανικά απόβλητα
- **Μικροχλωρίδα σώματος**

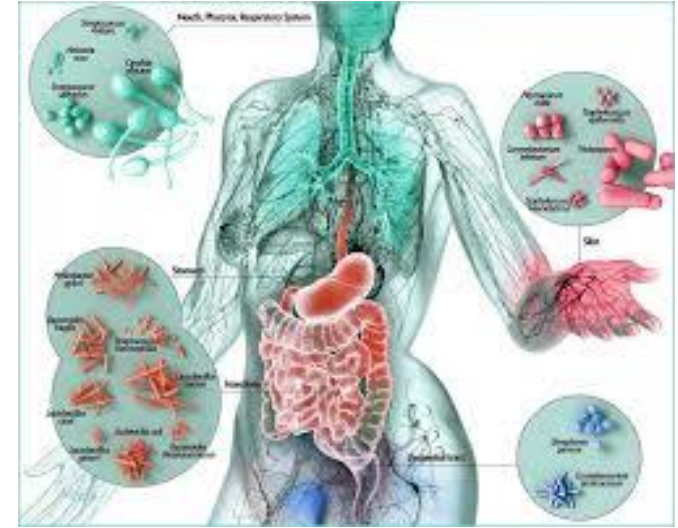
Παράγοντες περιβάλλοντος

- Δίαιτα
- Λοιμώξεις
- Φάρμακα
- Stress
- Ξενοβιοτικά χημικά - ρύπανση – βιομηχανικά απόβλητα
- **Μικροχλωρίδα σώματος (περιβαλλοντικός?)**

Μικροχλωρίδα (Microbiota*)

Φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα (πολλαπλοί τύποι μικροοργανισμών)

- Σε όλους τους πολυκύτταρους οργανισμούς
- Συμβολή στην φυσιολογική λειτουργία – ομοιοστασία
- Πειραματόζωα που μεγαλώνουν σε συνθήκες στείρες μικροοργανισμών
 - αυξημένη νοσηρότητα (μεταβολικές και φλεγμονώδεις διαταραχές)
 - έχουν μειωμένα ανοσορυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (CD4+ Tregs) στο παχύ έντερο



*το σύνολο της κοινότητας των μικροοργανισμών που ανευρίσκονται σε μια συγκεκριμένη περιοχή του σώματος

Μικροοργανισμοί: συμβιωτικές σχέσεις με τον ξενιστή

1. ΣΥΜΒΙΩΤΙΚΟΙ (Commensals)
2. ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΕΠΙΒΛΑΒΕΙΣ (Pathobionts)
3. ΠΑΘΟΓΟΝΟΙ (Pathogens)

Μικροοργανισμοί: συμβιωτικές σχέσεις με τον ξενιστή

ΣΥΜΒΙΩΤΙΚΟΙ (Commensals)

- **Ωφέλιμη συμβίωση (mutualism):** αμοιβαία επωφελής συμβιωτική σχέση
- **Προσιτισμός (commensalism):** το ένα από τα δυο είδη επωφελείται, ενώ το άλλο δεν επηρεάζεται
 - Probiotic bacteria (Lactobacilli, E. coli Nissle strain, κα....)

Μικροοργανισμοί: συμβιωτικές σχέσεις με τον ξενιστή

ΠΑΘΟΓΟΝΟΙ (Pathogens)

- **Παρασιτικοί (parasitism):** ο ένας οργανισμός (παράσιτο) εκμεταλλεύεται τον άλλο (ξενιστή) που βλάπτεται
(βακτήρια, ιοί, πρωτόζωα, έλμινθες)
- **Ευκαιριακοί (opportunistic)**
(*Bacillus anthracis*; *Mycobacterium tuberculosis*; *Yersinia pestis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Vibrio cholerae*; *Clostridium tetani*; *Corynebacterium diphtheriae*; *Shigella dysenteriae*; *Salmonella spp*)

Μικροοργανισμοί: συμβιωτικές σχέσεις με τον ξενιστή

ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΕΠΙΒΛΑΒΕΙΣ (Pathobionts)

- οργανισμοί που, υπό κανονικές συνθήκες, επιζούν σε μια μη-επιβλαβή συμβίωση
- προάγουν νόσο κάτω από συγκεκριμένες γενετικές ή περιβαλλοντικές συνθήκες
- επηρεάζουν τον ξενιστή έμμεσα, μέσω της ενεργοποίησης βλαπτικών ανοσολογικών και άλλων μηχανισμών

(*C. difficile*, pseudomembranous colitis)

Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα (microbiota)

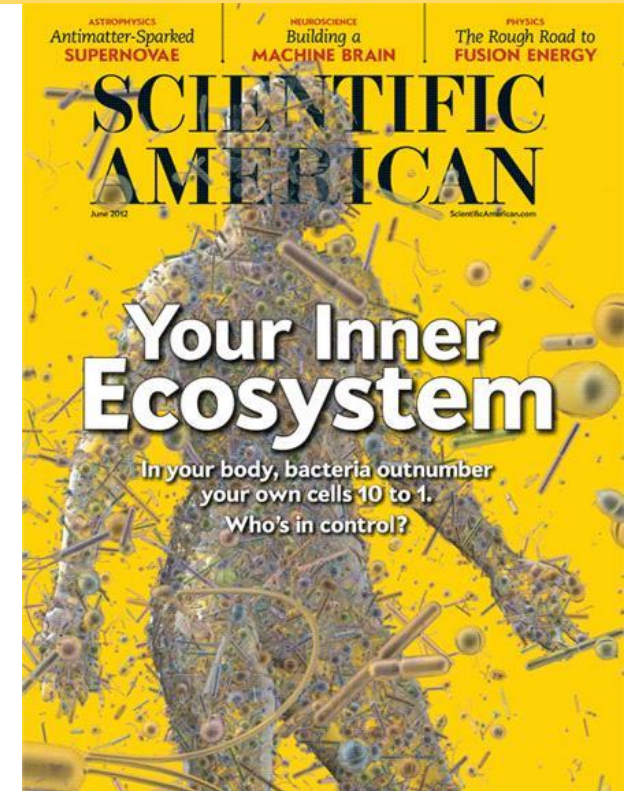
- Συγκατοίκηση με ≈ 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς
 - βακτήρια, αλλά και ιοί, μύκητες, και πρωτόζωα



- γαστρεντερικός σωλήνας, στοματική-ρινική κοιλότητα και δέρμα
- αποικίζουν το ανθρώπινο σώμα από τη γέννηση

Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα (microbiota)

- > 1.500 είδη μικροοργανισμών
- ξεπερνούν κατά 5-10 φορές τον αριθμό των κυττάρων μας



- Στο μέσο άνθρωπο: συλλογικά το βάρος τους ανέρχεται σε περίπου 2 κιλά
(ένα ακόμη -εικονικό- όργανο του σώματος)

Μικροβίωμα (microbiota)

(= το σύνολο των γονιδιωμάτων όλων των μικροοργανισμών που διαβιούν σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον του σώματος)



- **Πολλαπλάσιο (Χ100) του ανθρώπινου**

- Το ανθρώπινο γονιδίωμα: περίπου 23.000 γονίδια
- Το μικροβίωμα: $>3.0 \times 10^6$ γονίδια → παράγουν χιλιάδες μεταβολίτες, οι οποίοι επηρεάζουν πολλές από τις λειτουργίες του ξενιστή

- **Ανθρώπινο σώμα (ξενιστής?) + μικροχλωρίδα**

= σύνθετο οικοσύστημα = μετα-οργανισμός - μεταγονιδίωμα

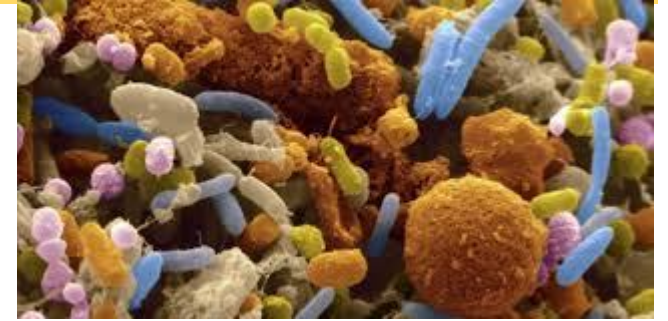
Μικροβίωμα - μεταγένωμα

- Metagenomics, Metatranscriptomics, Metametabolomics
- Ραγδαία αναπτυσσόμενο πεδίο έρευνας
 - αποκρυπτογράφηση του ρόλου του μικροβιώματος (amplicon sequencing of 16S ribosomal RNA και shotgun sequencing technology)
 - στην υγεία και στα νοσήματα

Μελέτη του ρόλου τους στην παθογένεια ποικίλων νόσων

- Ανάλυση της σύνθεσης και λειτουργίας μικροβιακής χλωρίδας
- Ανίχνευση μικροβίων ενδιαφέροντος που σχετίζονται με την ανθρώπινη υγεία
- Ανάπτυξη φαρμάκων βασιζόμενη στην εν τω βάθει διερεύνηση της γενετικής σύνθεσης και του μεταβολισμού της μικροβιακής χλωρίδας
- Διερεύνηση της σχέσης μικροβίου-ξενιστή, η οποία μπορεί επίσης να σχετίζεται με την ανάπτυξη νέων φαρμάκων

Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα (microbiota)



Η σύνθεση του συσχετίζεται με:

- περιβαλλοντικούς παράγοντες (διατροφή, φάρμακα και τρόπο ζωής)
- κληρονομικότητα

Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα (microbiota)

- προσαρμοστική εξέλιξη ανθρώπου και της μικροχλωρίδας αυτού
- αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ανθρώπινης υπόστασης
- Ενδείξεις για τον ευεργετικό ρόλο του στη διατήρηση της ομοιοστασίας
 - μεταβολισμός
 - νευροσυμπεριφορικές διεργασίες
 - διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος

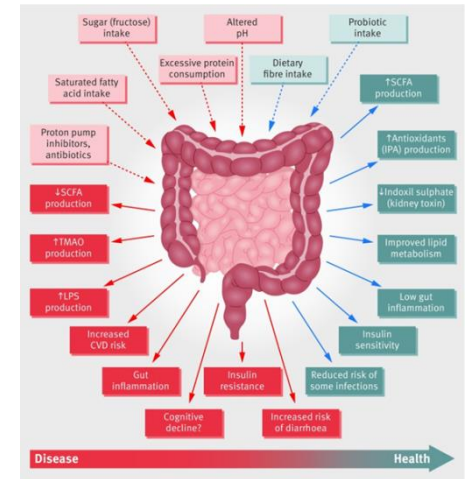


Μικροχλωρίδα του εντέρου – ευεργετικές δράσεις

- Πέψη και απορρόφηση τροφής
- Ρύθμιση της ανάπτυξης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων
- Προστασία επιθηλιακού φραγμού βλεννογόνων
- Παραγωγή μικρών μορίων : ρύθμιση της νευρικής απόκρισης και κινητικότητας του ΓΕΣ

(δράση ως ο “δεύτερος εγκέφαλος”)

- Σύνθεση χρήσιμων ουσιών (βιταμίνες B12/κοβαλαμίνη, K, βιοτίνης/B7, και φυλλικού οξέος/B9)
- Καταστολή της ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών



Μικροχλωρίδα του εντέρου – ειδικές ευεργετικές δράσεις

Ζύμωση μη εύπεπτων υποστρωμάτων (πχ. διαιτητικές ίνες)

→ οδηγεί στην παραγωγή **λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs)**



- **Σημαντικότερα SCFAs: το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ**

- κύρια πηγή ενέργειας για τα ανθρώπινα εντεροκύτταρα
- προκαλούν απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου
- ενεργοποίηση της εντερικής γλυκονεογένεσης, ρύθμιση γλυκόζης και την ομοιόσταση της ενέργειας
- εμποδίζουν την εντερική μικροβιακή δυσβίωση
- μείωση οξειδωτικού στρες

Wong et al., J Clin Gastroenterol 2006, De Vadder et al., Cell 2014, Byndloss et al., Science 2017,

Frost et al., Nat Commun 2014, Lin PLoS One 2012, Zhao et al., Science 2018

Μικροχλωρίδα του εντέρου – ειδικές ευεργετικές δράσεις

- SCFAs: Ρόλος στην κεντρική ρύθμιση της όρεξης και της παχυσαρκίας
 - Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές:
 - υψηλότερη παραγωγή SCFAs συσχετίζεται με χαμηλότερη παχυσαρκία που προκαλείται από τη διατροφή και από μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη

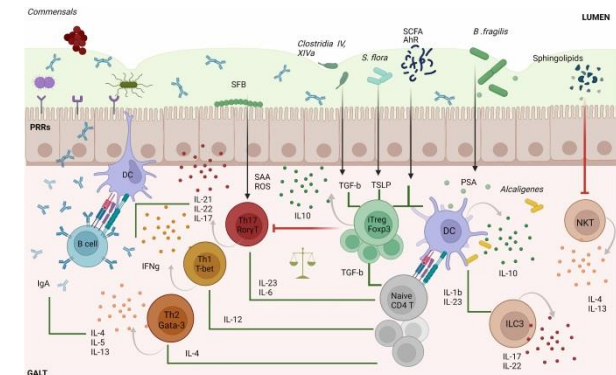
Wong et al., J Clin Gastroenterol 2006, De Vadder et al., Cell 2014, Byndloss et al., Science 2017,

Frost et al., Nat Commun 2014, Lin PLoS One 2012, Zhao et al., Science 2018

Μικροχλωρίδα του εντέρου – ειδικές ευεργετικές δράσεις

Ρύθμιση λειτουργιών ανοσολογικού συστήματος

- προαγωγή ανοσορρυθμιστικών-αντιφλεγμονωδών διεργασιών
 - αντιφλεγμονώδη πεπτίδια – ορμόνες - κυτταροκίνες
 - επαγωγή διαφοροποίησης των ανοσοκατασταλτικών λεμφοκυττάρων Treg



Wong et al., J Clin Gastroenterol 2006, De Vadder et al., Cell 2014, Byndloss et al., Science 2017,

Frost et al., Nat Commun 2014, Lin PLoS One 2012, Zhao et al., Science 2018

Δυσβίωση εντέρου (gut dysbiosis or dysbacteriosis)

- Απώλεια της συνολικής μικροβιακής ποικιλότητας
- Αλλοιώσεις στην σύσταση της μικροβιακής χλωρίδας
 - παροδικές ή μόνιμες

Δυσβίωση εντέρου

- **Μείωση ή απώλεια ωφέλιμων βακτηρίων**
 - όπως π.χ τα στελέχη Bacteroides
 - Βακτήρια που παράγουν βουτυρικό (όπως τα Firmicutes)
- **Αύξηση πληθυσμών από δυνητικά επιβλαβή μικρόβια (pathobionts)**
 - συμβιωτικά βακτήρια που γίνονται παθογόνα υπό ορισμένες συνθήκες
 - όπως τα πρωτεοβακτήρια (πχ το Gram-αρνητικό Escherichia coli)

Δυσβίωση εντέρου

Ενοχοποιούνται:

- Επεξεργασμένα τρόφιμα, υποκατάστατα ζάχαρης, γαλακτωματοποιητές
- Δίαιτα πτωχή σε φυτικές ίνες, κάπνισμα, αλκοόλ
- Μεγάλη ηλικία
- Φάρμακα
 - Αντιβιοτικά
 - NSAIDs
 - Αναστολείς αντλίας πρωτονίων
 - Αναστολείς TNFa

Ενδείξεις για βελτίωση της δυσβιωτικής κατάστασης

- **Προβιοτικοί μικροοργανισμοί** (Lactobacillus acidophilus, L. casei, και L. Rhamnosus, αυξημένη ανοσοτροποποιητική λειτουργία)
- **Πρεβιοτικά** (τροφές με μη αφομοιώσιμους υδατάνθρακες που δρουν ως τροφή για τα προβιοτικά)
- **Δίαιτες χαμηλές σε FODMAP** (ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες, και πολυόλες), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου)
- **Μεταμόσχευση μικροβίων κοπράνων**

Δυσβίωση εντέρου

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου-1 και τύπου-2
- Ατοπικό έκζεμα
- Κοιλιοκάκη
- Αυτισμός
- Παχυσαρκία
- Καρκίνος παχέος εντέρου
- Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου
-

Manichanh et al., Gut 2006, Scher et al., Arthritis Rheumatol 2015
Goffau et al., Diabetes 2013, Wang et al., J Allergy Clin Immunol 2008
Schipa et al., BMC Microbiol 2010, Turnbaugh et al., Nature 2009

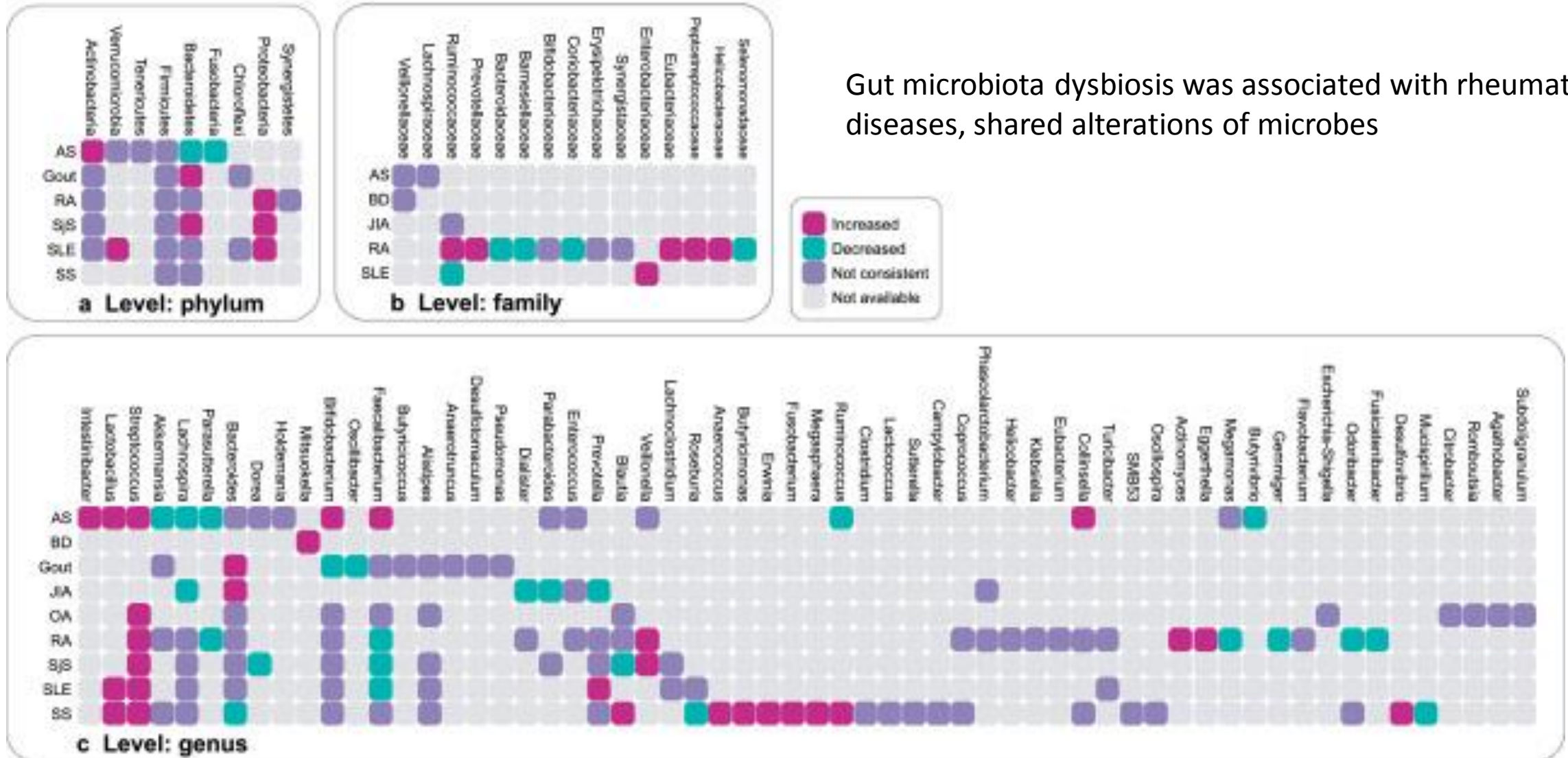
ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Gut dysbiosis in rheumatic diseases

- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus
- Ankylosing spondylitis
- Systemic sclerosis
- Osteoarthritis
- Sjogren's syndrome
- Gout
- Juvenile idiopathic arthritis
- Behcet's disease
- Fibromyalgia
- IgG4-related diseases
- Kawasaki disease
- Psoriatic arthritis
- Microscopic polyangiitis

Gut microbiota dysbiosis was associated with rheumatic diseases, principally with potentially nonspecific, shared alterations of microbes

Gut dysbiosis in rheumatic diseases



ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

Μεταξύ των ασθενών με SpA:

- περίπου 60%: υποκλινική φλεγμονή του εντέρου
- περίπου 10%: πρόδηλη φλεγμονή που εξελίσσεται σε νόσο του Crohn

Σε ζωικό πρότυπο ΑΣ (ποντίκια C57Bl/10):

- χορήγηση προσσιτιστικών (commensals) βακτηρίων εντέρου (Bacteroides spp., Enterococcus sp., Veillonella sp. και Staphylococcus sp)
- επαγωγή αγκυλοποιητικής ενθεσοπάθειας (ANKENT)



ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

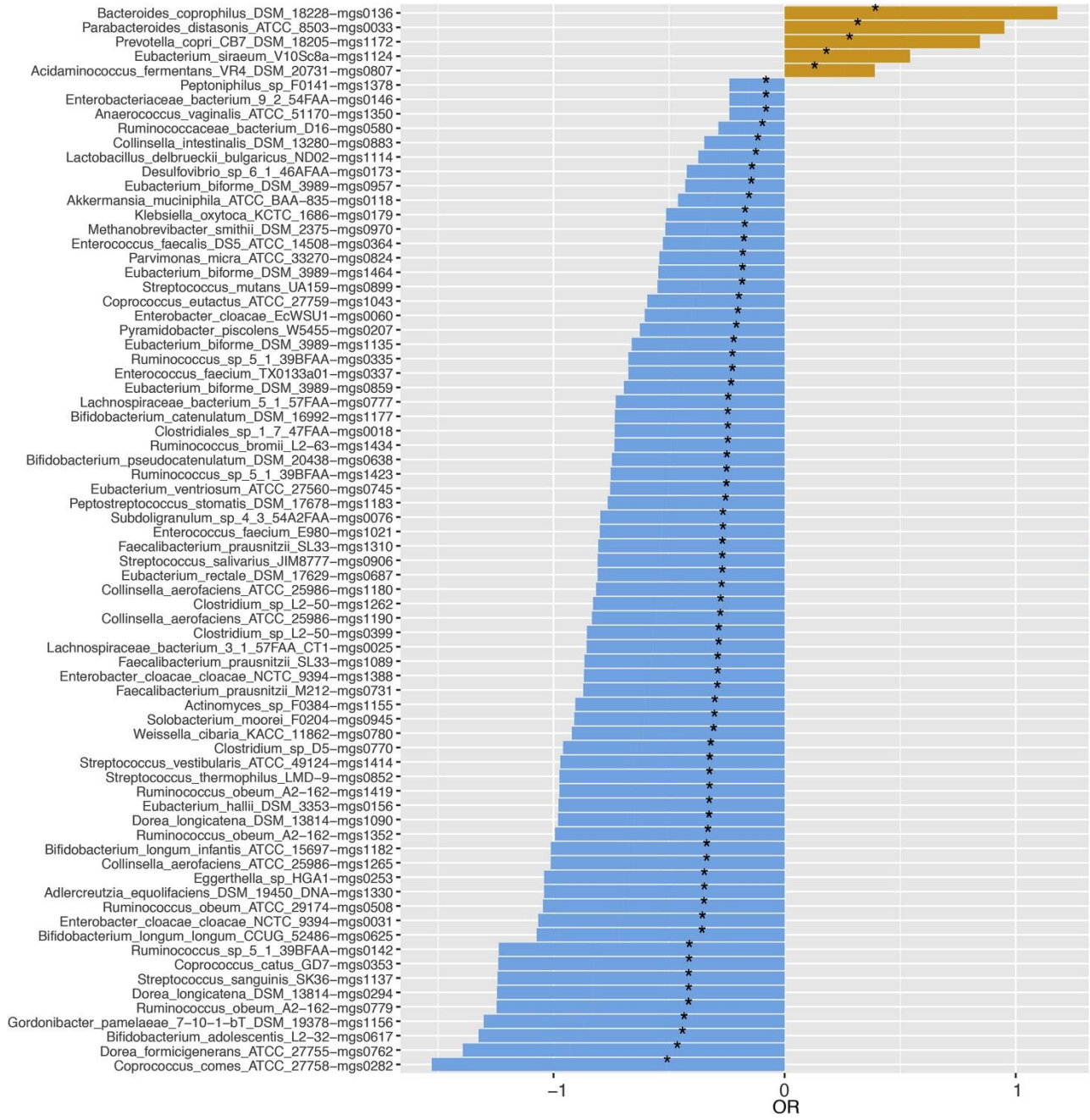
Η πιο σαφής άμεση σχέση μεταξύ συστηματικής φλεγμονής και δυσλειτουργίας του εντέρου

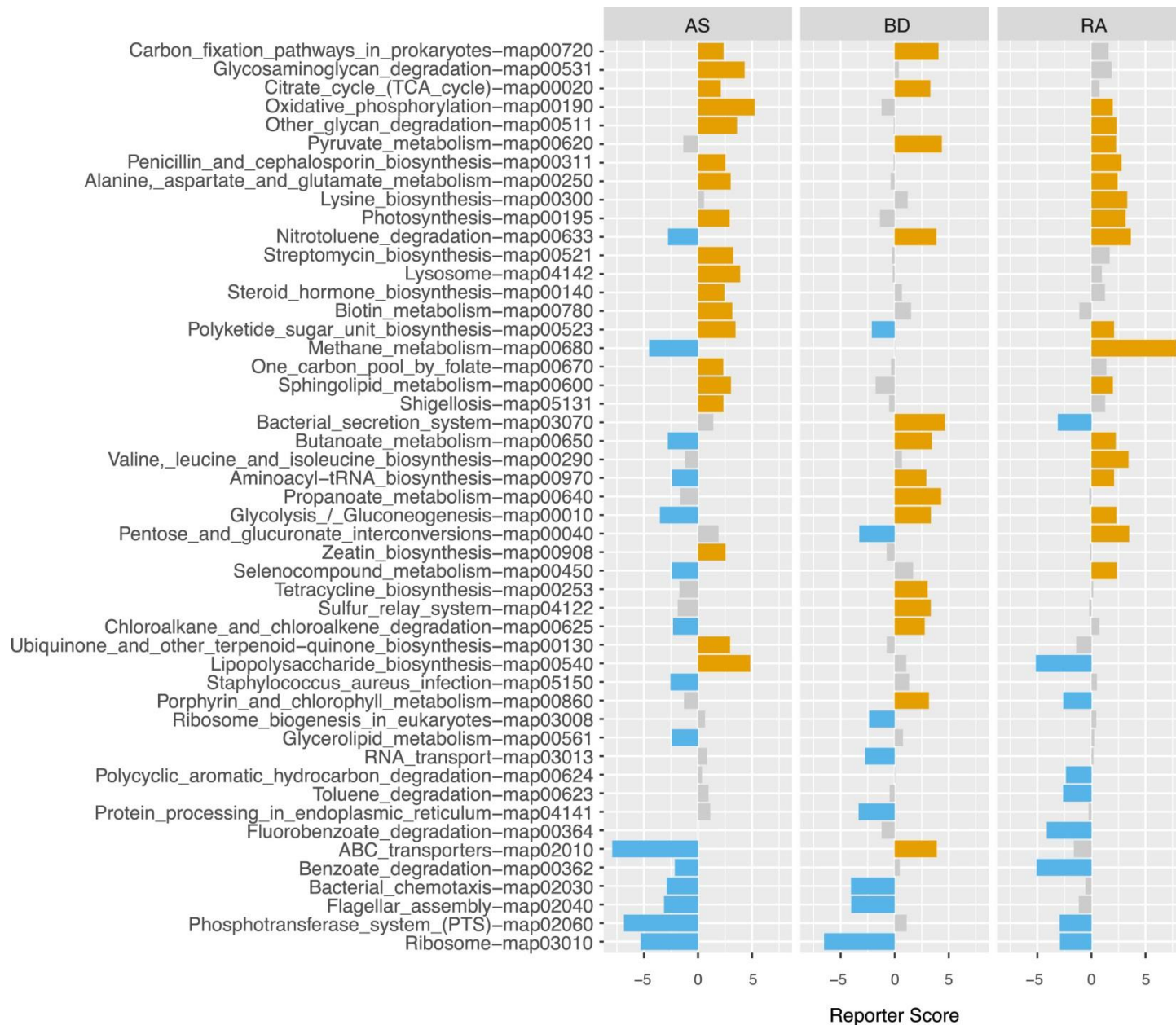
- αλλοιώσεις αρχιτεκτονικής του ειλεού
- διάσπαση της βασικής μεμβράνης με διαταραχή της επιθηλιακής διαπερατότητας
- υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων (goblet cells)
- ενεργοποίηση των κυττάρων Paneth (αντιβακτηριακά πεπτίδια)
- αυξημένη παραγωγή φλεγμονογόνων κυτταροκινών, όπως η IL23

ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- Σημαντικά αυξημένοι πληθυσμοί αναερόβιων βακτηρίων αναγωγής θεικών αλάτων (sulphate-reducing bacteria, που συσχετίζονται με φλεγμονώδεις βλάβες εντέρου)
- Αυξημένη εκπροσώπηση των βακτηρίων Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae και Bacteroidaceae
- Μειωμένη παρουσία οικογενειών Veilonellaceae

Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis

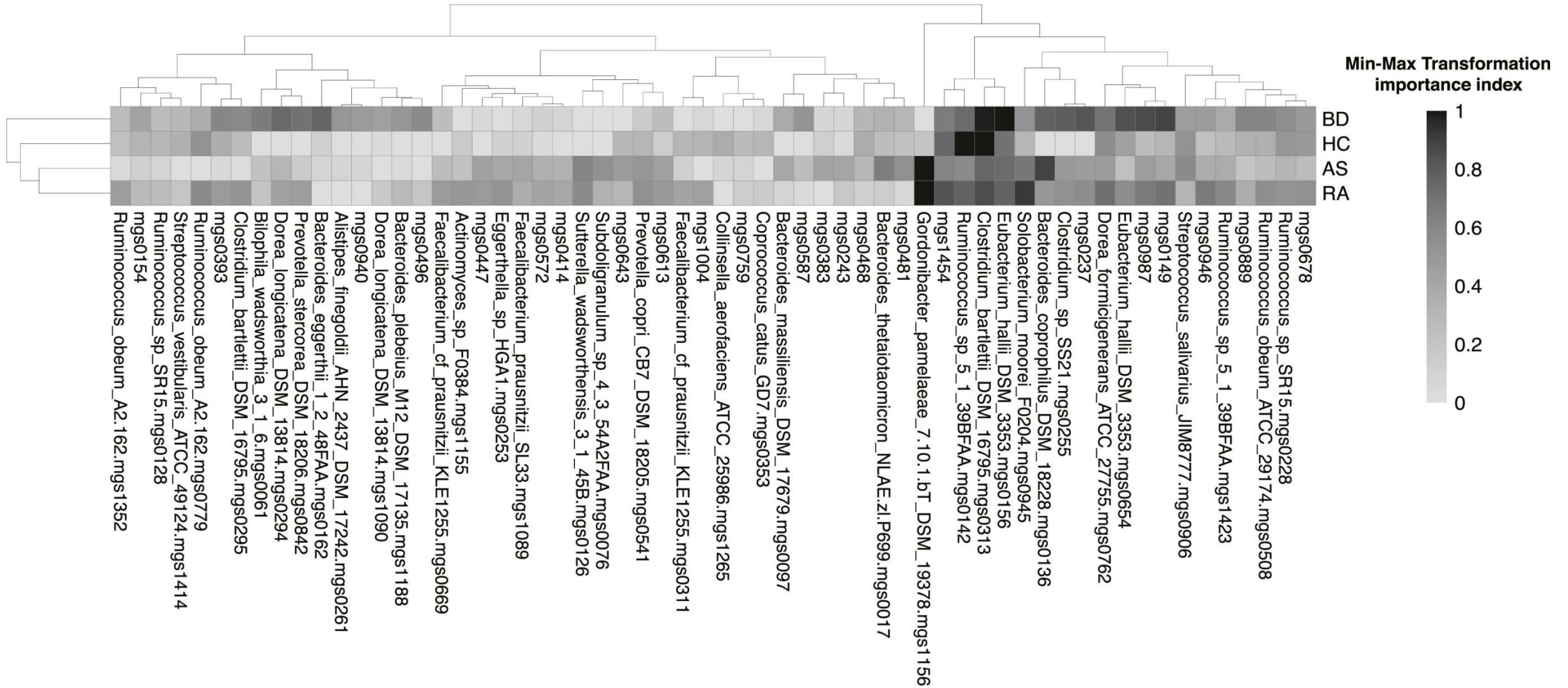




Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis

Group
 Case
 Control
 Not Significant

Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis



Marker MGS involved in distinguishing HCs, AS, RA and BD patients

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

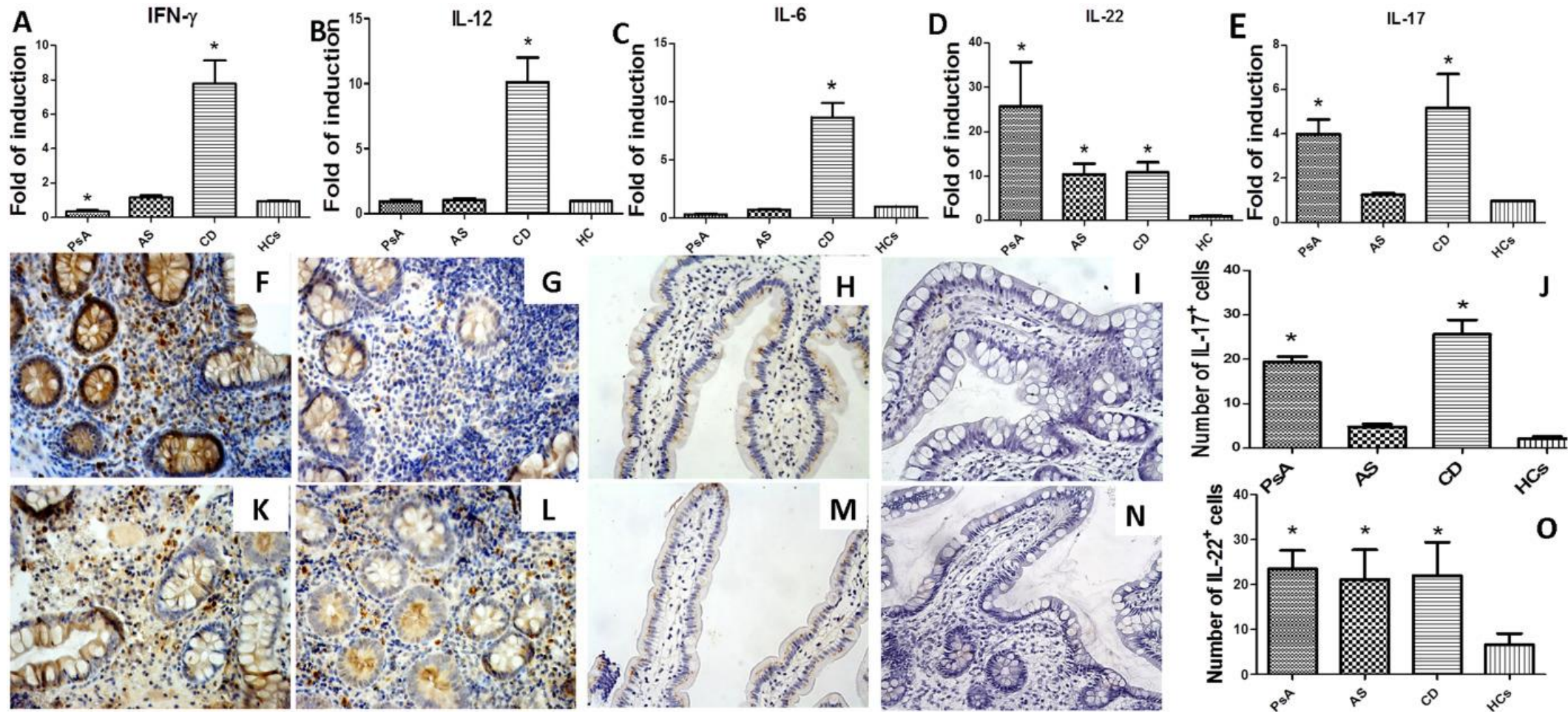
ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΟ:

- μειωμένη παρουσία Coprococcus (και σε ασθενείς με ψωρίαση)
- μειωμένη παρουσία Akkermansia and Ruminococcus (και σε ασθενείς με ΙΦΝΕ)

ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ:

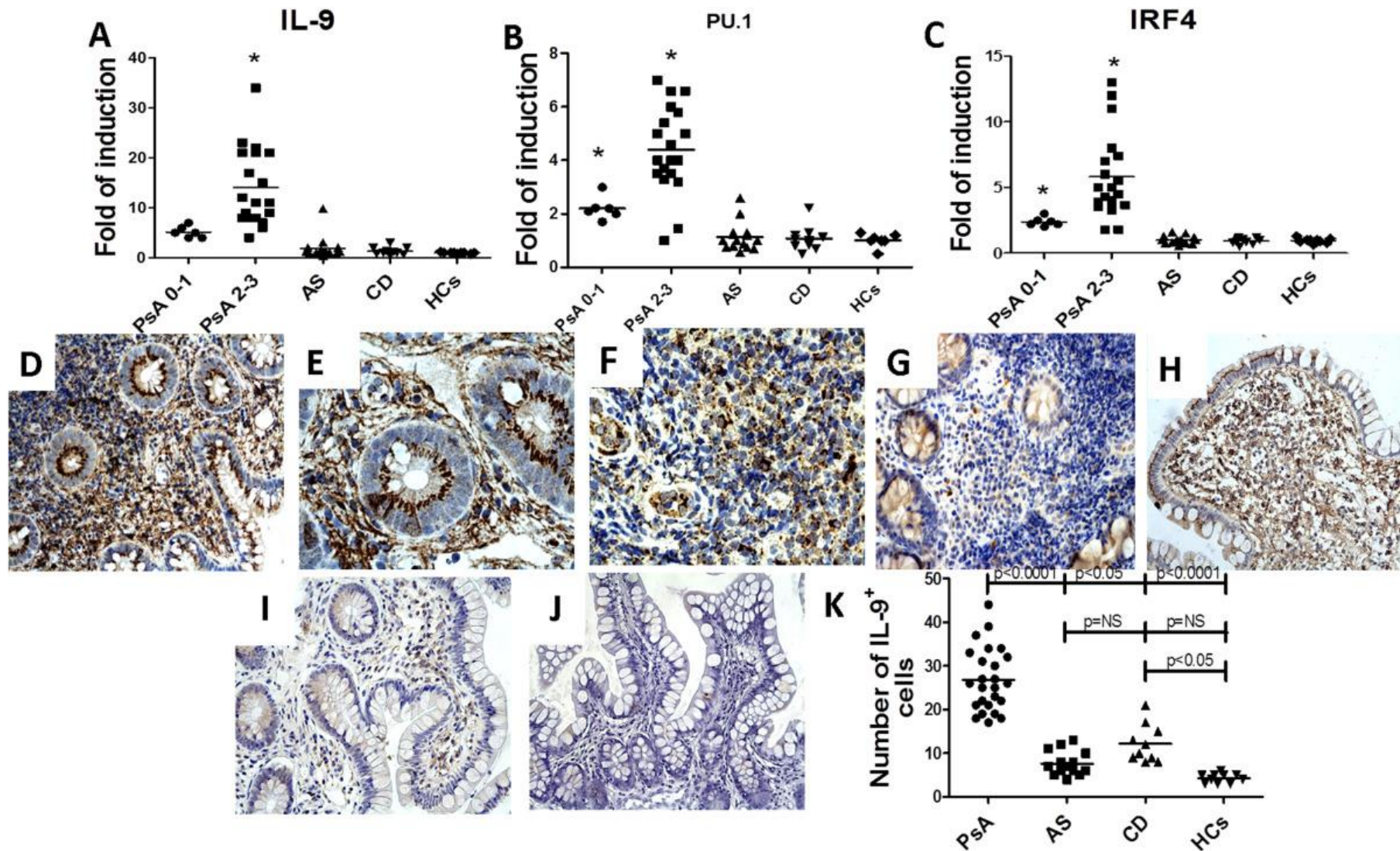
- αυξημένη παρουσία Firmicutes
- μειωμένη παρουσία φύλων Actinobacteria, Staphylococci, και Propionibacteria

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ



Th1 and Th17 cytokines in the gut of patients with PsA

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ



Interleukin-9 (IL-9) in the gut of patients with PsA

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

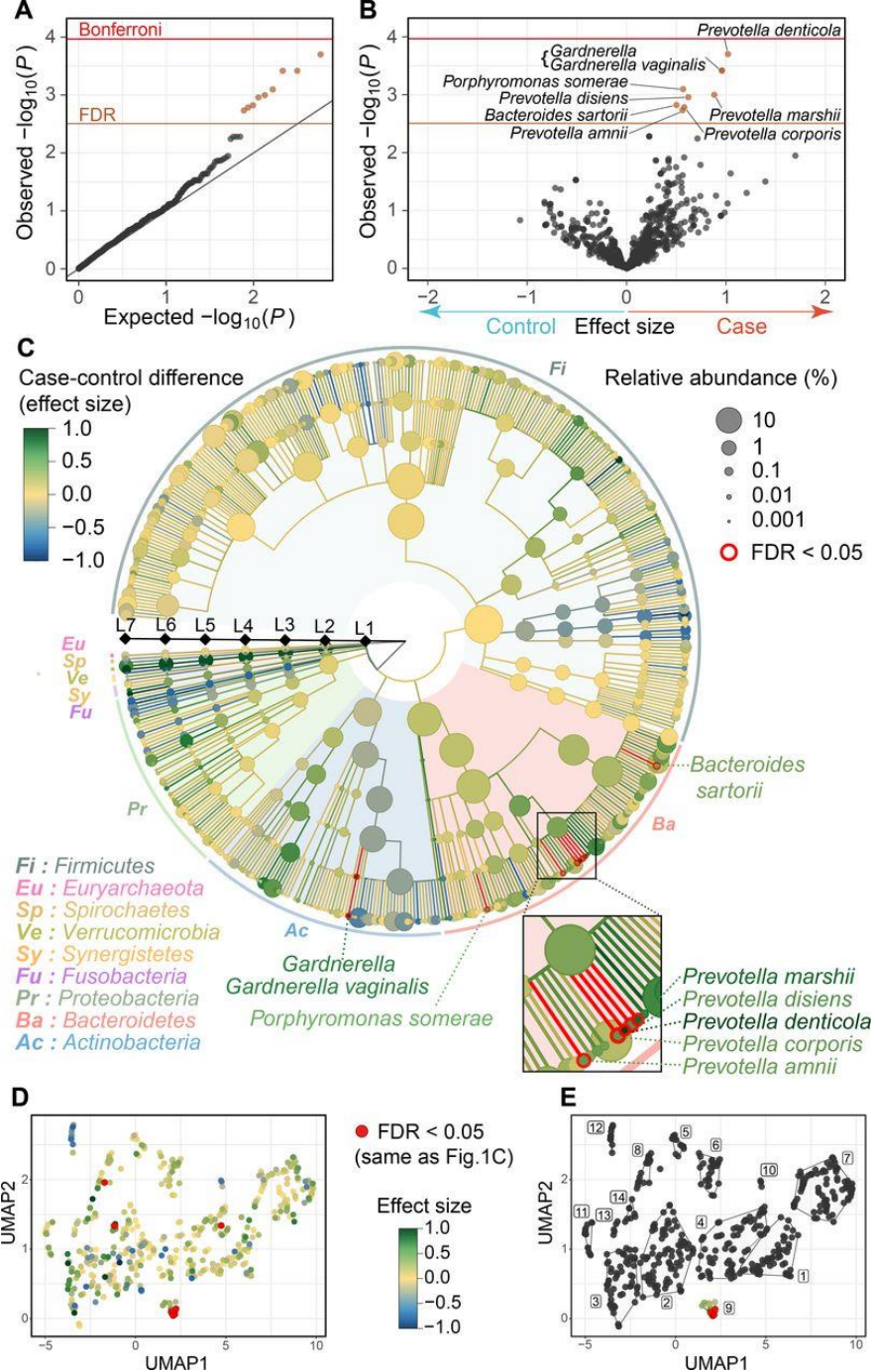
- Συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της RA
(υπόθεση: μικρόβια περιοδοντίτιδας κατέχουν ιδιότητες δυνητικά επιβλαβών μικροοργανισμών/pathobionts)
- *Porphyromonas gingivalis*:
 - επαγωγή κιτρολινοποίησης
(μέσω της πεπτιδιαλαργινίνης deiminase: μετατροπή αργινίνης σε κιτρολίνη)
 - Οι κιτρολινοποιημένες πρωτεΐνες αναγνωρίζονται από τα anti-CCP αυτοαντισώματα
- Θετική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας
 - anti-CCP και
 - *P. Gingivalis*/ *P. Intermedia* / *Tannerella forsythia* / *Anaeroglobus geminatus* / *Prevotella* / *Leptotrichia*

Tobon et al., J Autoimmun 2010, Adriano et al., Mediat Inflamm 2015, van der Meulen et al., Oral Dis 2016, Brusca et al., Curr Opin Rheumatol 2014, Caminer et al., Clin Rheumatol 2017, Maeda et al., Arthritis Rheumatol 2016

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Εντερική μικροχλωρίδα ασθενών με πρώιμη PA:
 - αυξημένη εκπροσώπηση *Clostridium perfringens*, *Bacteroides*, *Prevotella copri* and *Porphyromonas* genera
- Σε ζωικό πρότυπο PA (SKG mice):
 - η μεταμόσχευση κοπράνων από ασθενείς με αυξημένους πληθυσμούς *Prevotella copri* επάγει αυξημένη απόκριση Th17 και σοβαρή αρθρίτιδα
- Σε άλλο ζωικό πρότυπο PA (K/BxN arthritis model):
 - η εντερική χορήγηση τεμαχισμένων νηματωδών βακτηρίων (segmented filamentous bacteria, SFB) επάγει σοβαρή αρθρίτιδα

Metagenome-wide association study of gut microbiome in rheumatoid arthritis



- Συσχέτιση πολλαπλών στελεχών *Prevotella spp.* (εκτός του *P. Copri*) με PA
- Αυξημένη έκφραση του γονιδίου R6FCZ7 (που σχετίζεται με την αντίδραση οξειδοαναγωγής/redox) στο μεταγονιδίωμα του εντέρου των ασθενών με PA
- Η συγκριτική ανάλυση του μεταγονιδιώματος (MWAS) και του γονιδιώματος (GWAS) των ασθενών απεκάλυψε ειδική βιολογική συσχέτιση

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

- Μειωμένη εκπροσώπηση Firmiutes, Bacteroidetes, Lactobacillaceae, Dialister και Pseudobutyrvibrio
- Αφθονία Rhodococcus, Eggerthella, Klebsiella, Prevotella, Eubacterium και Flavonifractor
- Η δυσβίωση σχετίζεται με
 - τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις (αυξημένη απόκριση Th17)
 - υψηλά επίπεδα αντισωμάτων κατά dsDNA και ιστόνης
- Αντιγόνα της μικροχλωρίδας εντέρου, στόματος και δέρματος ασθενών με ΣΕΛ: αυξημένη διασταυρούμενη αντίδραση με αντισώματα κατά Ro60

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

- Σε ποντίκια με λυκοειδή νεφρίτιδα: η χορήγηση *Lactobacillus* spp. και *L. Reuteri*
 - βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία
 - μειώνει τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (δηλ. IL-6 και IL-18)
 - μειώνει τα επίπεδα IgG2a (εναποθέσεις) και της IFN γ
 - αυξάνει τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (δηλ. IL-10, TGF- β) και των Tregs

Σύνδρομο Sjögren

- Πεπτίδια βακτηρίων από το στόμα, το έντερο και το δέρμα ασθενών: ενεργοποίηση των Ro60-reactive T κυττάρων
- Δυσβίωση στόματος: αύξηση των Firmicutes, Streptococcus και Veillonella, και μείωση των Synergistetes και Spirochaetes
- Σημαντική μείωση του γένους Faetalibacterium στα κόπρανα (κύριος παραγωγός βουτυρικού οξέος στο έντερο), Leptotrichia και Fusobacterium
- Σημαντική αύξηση των εντερικών παθογόνων (Escherichia/Shigella, Enterobacter, Streptococcus)
- Ασθενείς με σοβαρή δυσβίωση (πολύ σημαντική μείωση Bifidobacterium και Alistipes): συσχέτιση με υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου και χαμηλότερα επίπεδα συμπληρώματος

Συστηματική σκλήρυνση

- Σημαντική εντερική μείωση Faecalibacterium και Clostridium
- Αυξημένη εντερική εκπροσώπηση Fusobacterium και το γ-Proteobacteria
- Ωστόσο, επίσης αυξημένα επίπεδα Bifidobacterium και Lactobacillus (που συνήθως μειώνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις)

Ανθρώπινο μικροβίωμα στις χρόνιες ρευματικές παθήσεις

- Σημαντικές ενδείξεις συμμετοχής στην παθογένεια
- Περαιτέρω εν τω βάθει μελέτη των μεταγονιδιωμάτων των ασθενών
 - Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες
- Διερεύνηση της κλινικής σημασίας
 - Ειδικές δίαιτες
 - Προβιωτικά-πρεβιωτικά
 - Μεταμόσχευση κοπράνων
 - Νέες εξατομικευμένες φαρμακευτικές παρεμβάσεις βασιζόμενες στην σχέση ειδικών μικροβίων-ξενιστή