

A bél és bőr mikrobiom jelentősége reumatológiai és immunológiai betegségekben

„Haladás a reumatológia, immunológia és osteológia területén
2014-2016”

Budapest 2017. Április 20-21.

Kristóf Katalin

SE LMI

Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Laboratórium

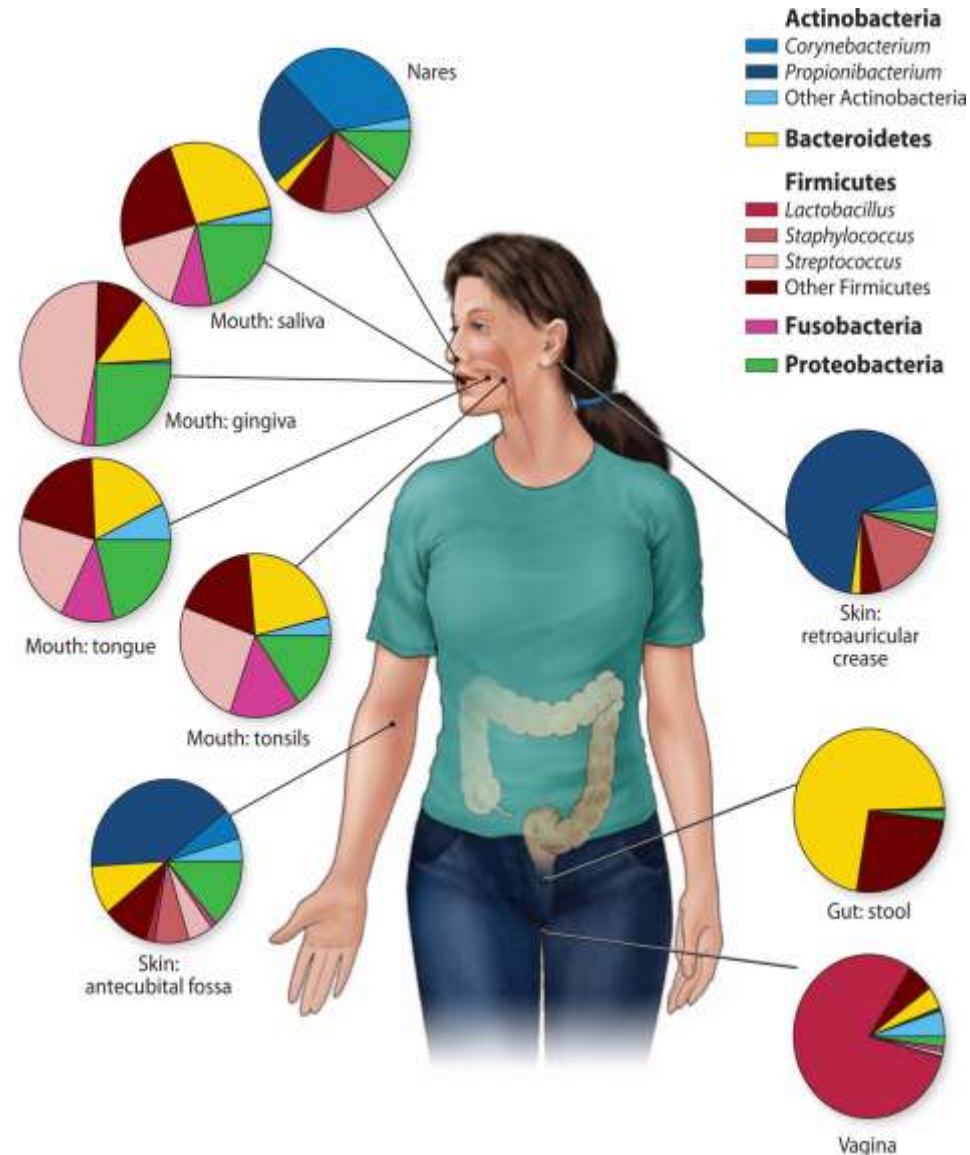
Bevezetés

Humán mikrobiom

Mikróbák összesége, genetikai állománya, interakciója az emberi testen és testben

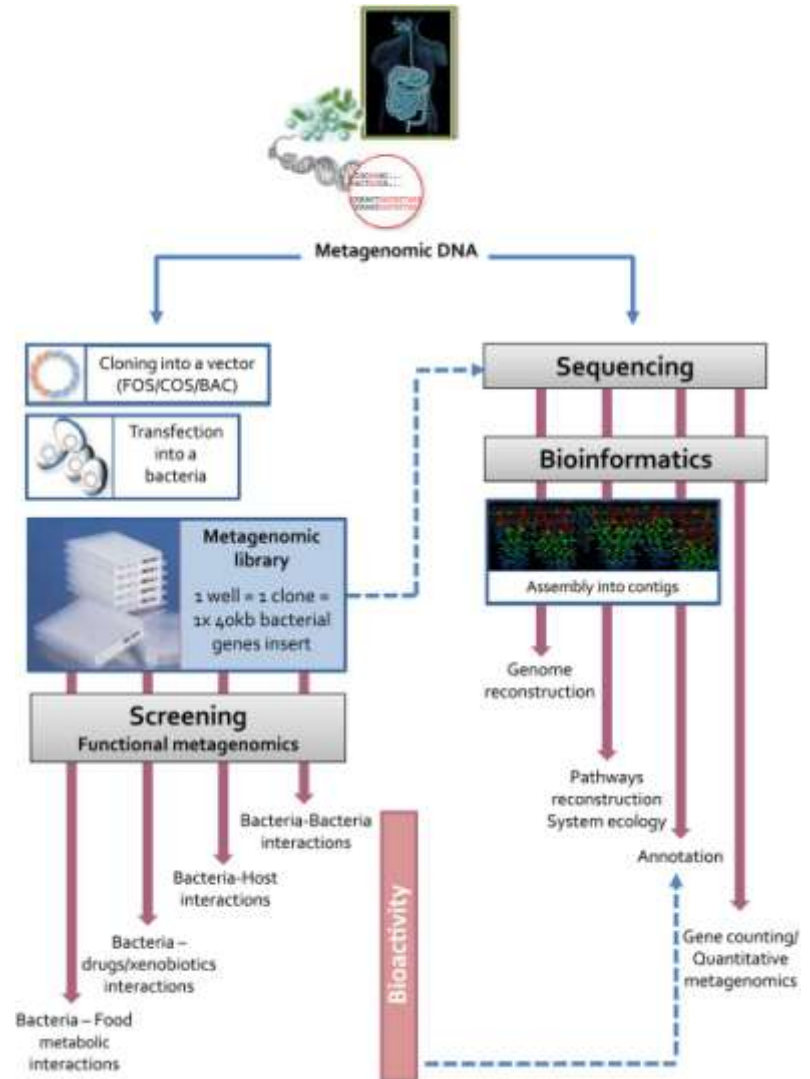
„Második genom”-unk?
 emberek közötti különbség
 V
 V
 emberen belüli különbség

Minden ember saját, jellemző mikróba konzorciummal rendelkezik, saját dinamikával (egymásra hatás, géncserélés)



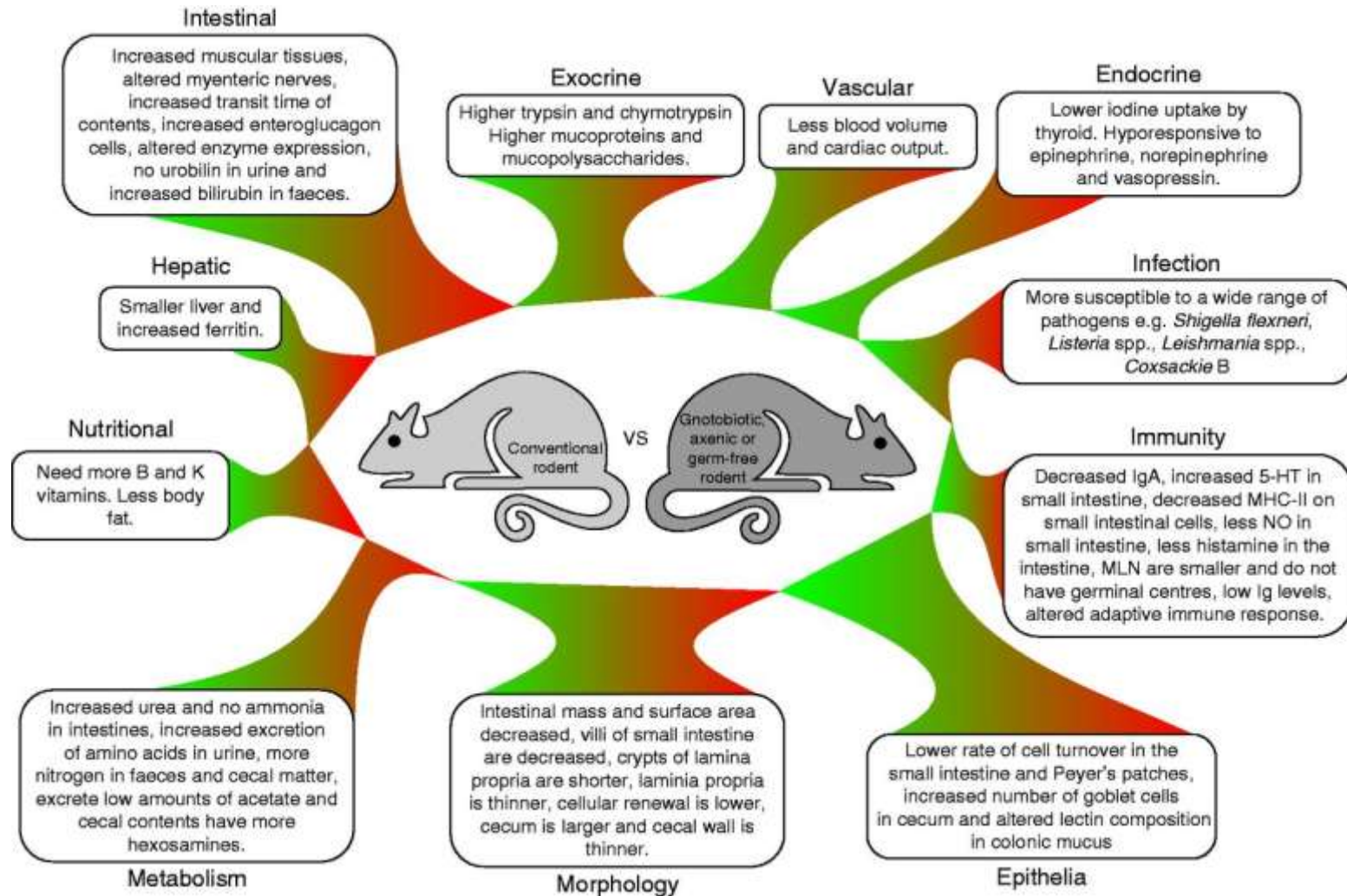
Technikai fejlődés jelentősége

- Tenyésztés, izolálás, azonosítás biokémiai próbákkal – 1800-as évek vége (Koch – athrax)
- Mikróbák 75 %-a NEM tenyésztethető
- 16 S rRNS szekvenálás – 1500 baktérium azonosítása
 - 1987 – 11 bakteriális phyla
 - 2012 Febr - > 2 M különböző szekvenciájú mikróba
 - 35 phyla
 - 10¹⁴ mikróba
- Szekvenálás technikájának fejlődése
 - 3000 komplett bakteriális genom
- + transcriptom analysis
- + proteomic (génexpresszió) és metabolomic (élő, működő sejtekből származó termékek vizsgálata) adatok



Lepage P et al. Gut 2013;

Állatkísérletek



Evans J M et al. J Endocrinol 2013;218:R37-R47.: Figure 1 Schematic representation of areas of the rodent system that are significantly impacted by the absence of a normal microbiome; all the changes are those that are measured/observed in the sterile animal (adapted from Smith K, McCoy KD & Macpherson AJ 2007 Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota.

Bélflóra

Szoros ko-evolúció feltételezhető a szervezet és mikrobiótája között

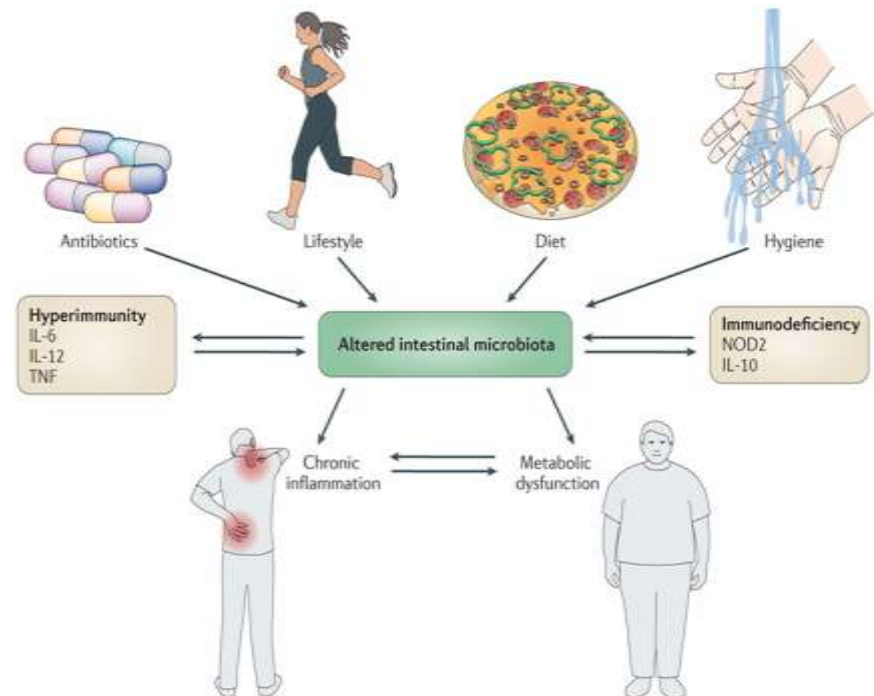
- születéskor steril lehet
- születés módja a kezdeti kolonizációt befolyásolja (hüvely, bőr, bélflóra)
- táplálás módja befolyásolja – ANTIBIOTIKUMOK!

- kb. két éves korra kialakul a „felnőtt” típus, mely stabil (?), egyénre jellemző; Alacsony diverzitású a nagyobb filogenetikai egységekben, de faji szinten nagy diverzitás

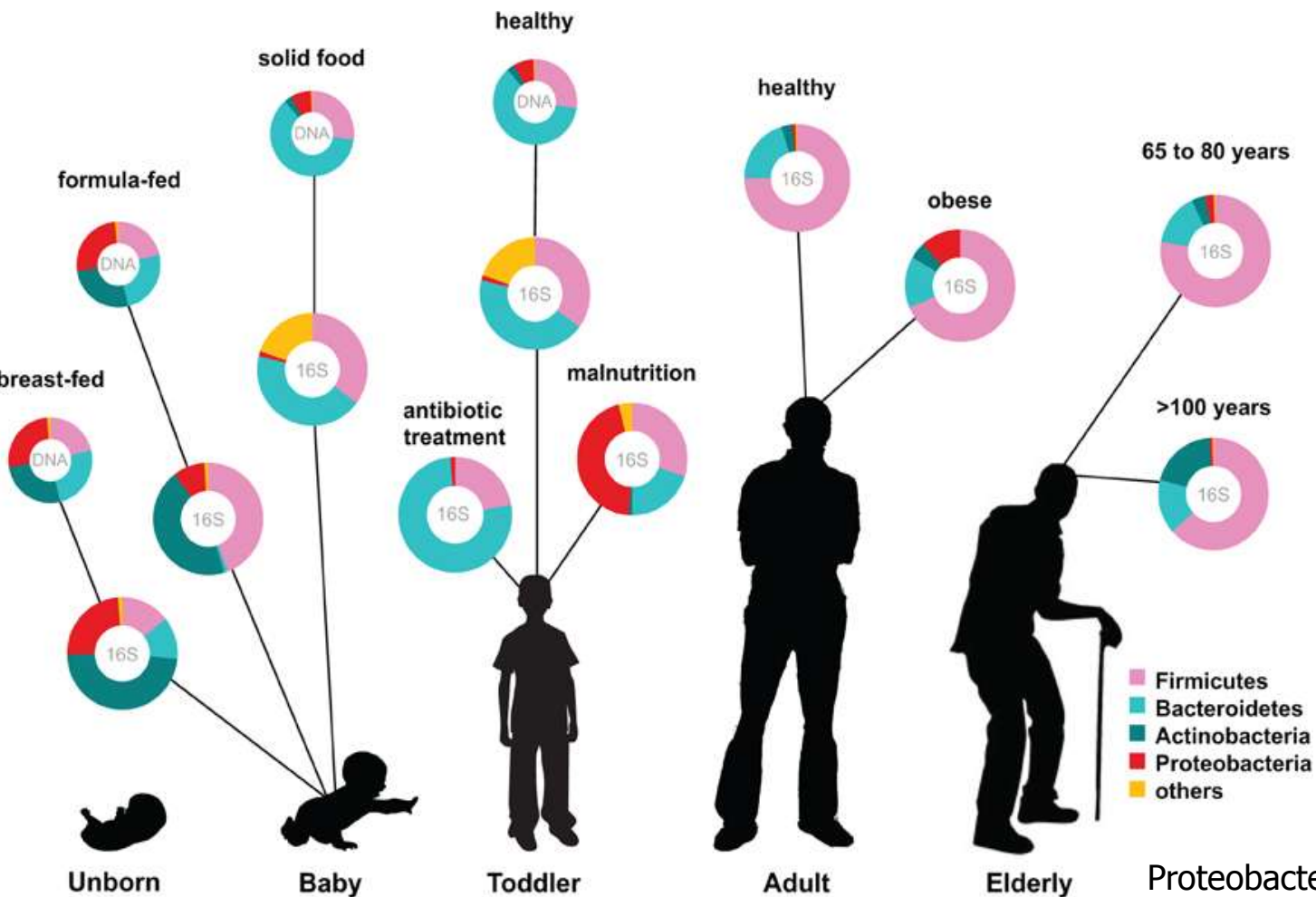
- később befolyásolhatja:
 - táplálás, diéta

(kevés szénhidrát; magas rosttartalom; „Western” étrend- magas zsír, cukortartalom; alacsony kalória; alkoholizmus; vegetarianizmus; magas zsírtartalom)

- testmozgás
- stressz
- életkor
- higiéné



Bél mikrobiota változása életünk során

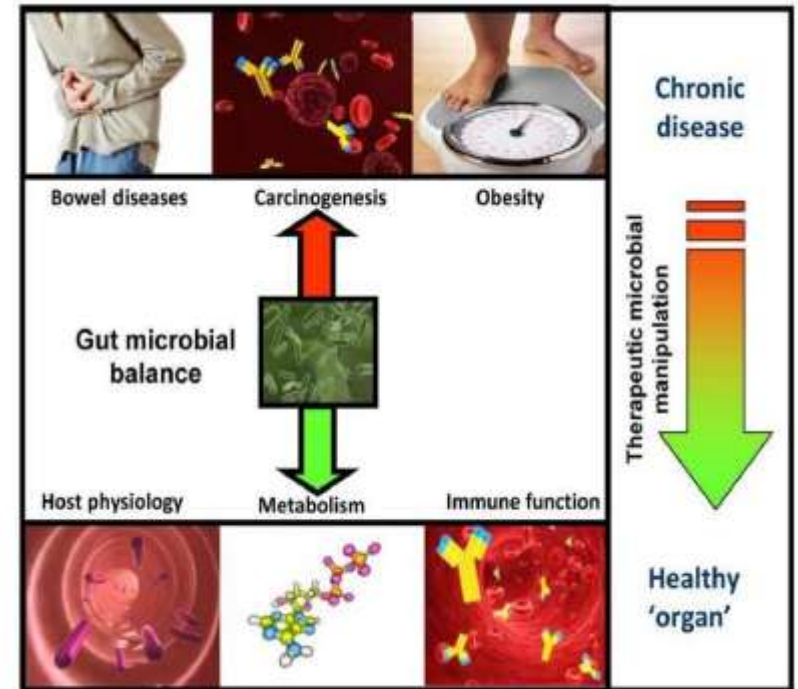


3 jellemző un.
Enterotípust
feltételeznek
(nem, kor, rassz,
földrajzi hely
független):
Bacteroidetes,
Prevotella,
Ruminococcus
dominálta

Proteobacteria: pseudomonas,
enterobacteriaceae
Firmicutes: streptococcus,
staphylococcus, enterococcus,
clostridium

Bélflóra

- a normál bélflóra szükséges az egészséges élethez - immunológia
 - mucosalis immunitás indukálása
 - orális tolerancia indukálása (GALT)
 - változatos B-ly repertoár kialakítása
- Egyensúly felbomlása
 - allergiás betegségek
 - gyulladásos bélbetegségek
 - autoimmun betegségek?
- Szimbiózis – fizioiógiás homeosztázis
 - vitaminok termelése
 - összetett poliszaccharidok emésztése
 - immunológiai környezet befolyásolása
 - normál nyálkahártya immunitás kialakítása
 - IgA termelés indukálása, epitheliális barrier kialakítása
 - epitheliális sejtek proliferációjára és differenciálódására hatás
- gastrointestinális patogén kórokozók elleni védelem

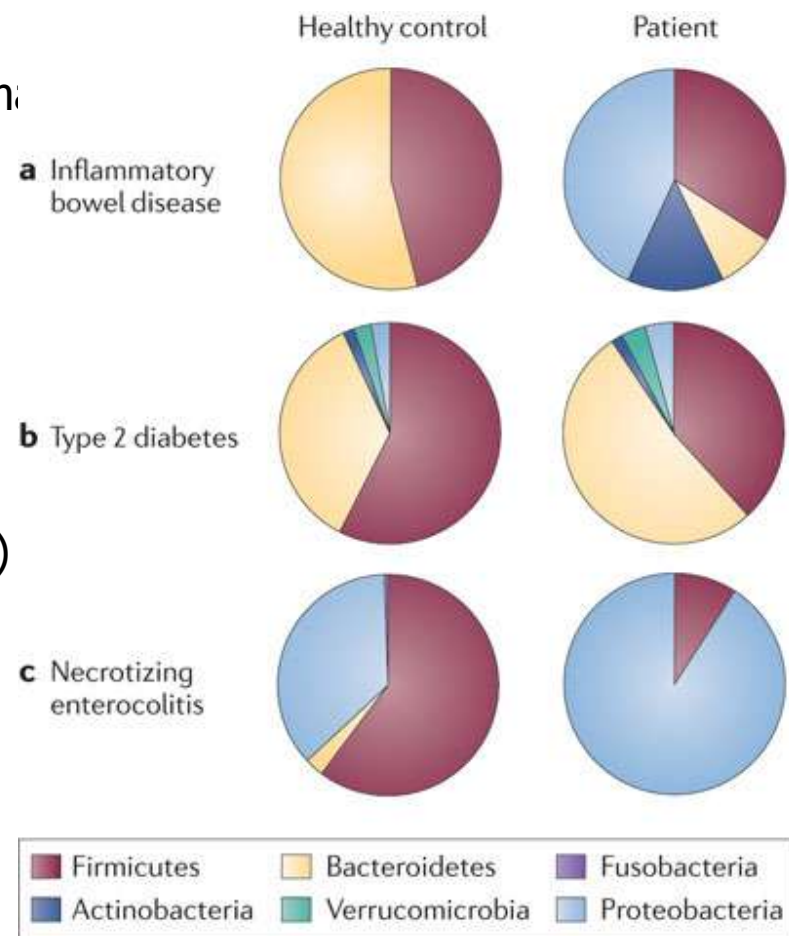


Medscape

Source: Ther Adv Gastroenterol © 2013 SAGE Publications Ltd

Megváltozott bélflóra igazolható az alábbi betegségekben

- gastroenterológiai kórképek : Irritabilis Bél Szindrómá
- Coeliacia, Crohn, colitis ulcerosa
- I és II típusú Diabetes
- Autizmus?
- Daganatok
- Obezitás (adipokinek), és ehhez kötődő metabolikus kórképek
 - neurológiai és pszichiátriai CNS funkciók (serotonin) (pl. depresszió)
 - a dohányzással kapcsolatos tüdőbetegségek (TGf β , IL-6, IL-13)
 - carcinogenesis (SCFA, epesavak)
 - sepsis, lokális gyulladások (pl. gingivitis)
 - rheumatoid arthritis
 - atopiás dermatitis



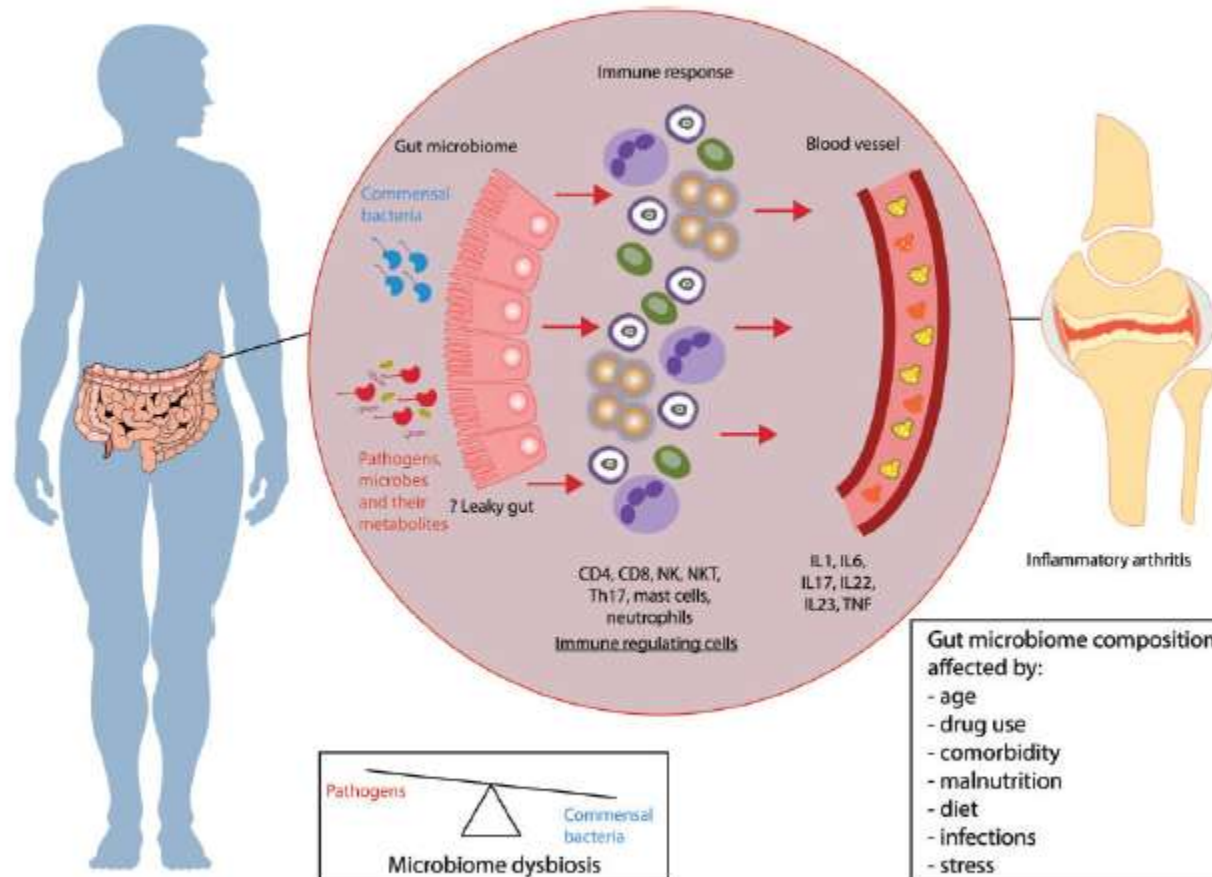
Nature Reviews | Microbiology

Dysbiosis okozza a betegséget?

Rheumatoid arthritis

Hannah Jethwa and Sonya Abraham

FIG. 1 Proposed mechanism for the Gut-Joint-Axis in inflammatory arthritis



Increased permeability of the gut wall lumen, leading to exposure of the immune system to microorganisms. This may lead to an immune response that, via haematological spread, results in a local inflammatory process within the joints. Note: gut microbiome composition can be affected by: age, drug use, comorbidity, malnutrition, diet, infections and stress.

Rheumatoid arthritis - állatkísérletek

- Transzgenikus állat modelleken:
 - germ-free állatokban *Lactobacillus* species és **szegmentált filamentózus baktériumok (SFB)** Th17 stimulálását és Treg aktivitásának csökkentését okozza
 - A *Lactobacillus* fajok a host epithelium védelmét adó barrierhez kötődnek, számban és diverzitásban növekedve a korai RA-s betegekben

Scher JU, et al. The microbiome and rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 2011
- **SFB** patkánymodellben igazolva szerepet játszik Th-1 dependens autoimmun arthritisben: elősegítve a differentálódását és patológiás válaszát az autoreaktív bél Th1 sejteknek interferálva a toleranciával, mely a bél-asszociálta limfoid szövetekben történik a krónikus autoantigének hatására

Chappert P et al. Role of SFB in autoimmune arthritis: an example of regulation of autoreactive T cell sensitivity in the gut. Gut Microbes 2014

Chappert P et al. Specific gut commensal flora locally alters T cell tuning to endogenous ligands. Immunity 2013
- ***Prevotella copri*** hatása: C57BL/6 állatmodellel igazoltan a *P. copri*-ban domináns bélflórájú egerekben súlyosabb colitis alakult ki dextran szulfátsó hatására, fokozott gyulladáshajlammal rendelkeznek.

Scher JU, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. Elife. 2013

Rheumatoid arthritis - állatkísérletek

- SKG RA állatokba RA betegek *Prevotella copri*-ban gazdag mikrobiótáját adva az intestinális Th17 sejtek populációja szignifikánsan nőtt a regionális nyirokcsomókban és colonban
- Még fokozottabb hajlam IL-17 termelésre, ha RPL23A autoantigén is szerepet játszik
 - Fokozott IL-17 válasz RPL23A hatására, ha naív T-sejteket együtt tenyésztettek *P. copri*-val aktivált dendritikus sejtekkel. Ezeket a bejuttatva immun-komprimált egerekbe arthritis volt kiváltható.
 - Feltételezhetően ez igazolja, hogy a *P. copri* dominálta bélflóra akkor jelentős, ha genetikai hajlam is van.

Maeda Y, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. Arthritis Rheumatol. 2016
- További vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy a *P. copri* növekedett mennyisége mennyivel a RA tünetek megjelenése előtt/után figyelhető meg, hogyan változik terápia hatására (krónikus, immunmoduláns kezelést kapó betegeknél nem fokozott)

Rheumatoid arthritis – human vizsgálatok

- ***Lactobacillus casei 01*** probiotikumként adva immunmoduláló hatású volt kettős vak humán klinikai kísérletekben
 - Mindkét csoportban a szérum IL-12, TNF α csökkent, míg a IL-6 és IL-10 variabilis – IL-6 egyik study-ban szignifikánsan csökkent, IL-10 csökkent vagy nőtt 1-1 studyban.
 - Ez jól mutatja, hogy még egyetlen genus esetében is, annak metabolikus és immunológiai hatásában szignifikáns különbség lehet.
 - Nem tudjuk, a hatás meddig tart, milyen hatása van a bél mikrobiótájára

Aliipour et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis* 2014

Vaghef E-Mehrabany et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis *Nutrition* 2014

- Új szekvencia alapú vizsgálatok: egészségesek, újonnan felismert RA betegek, krónikus, kezelt RA betegek, psoriasisos arthritises betegek székletflóráját vizsgálták
 - Újonnan felismert RA betegek bélflórája szignifikánsan **kisebb diverzitású** bármely más csoporthoz képest
 - Egészséges kontrollokhoz képest csökkent Group XIV Clostridia család és Lachnospiraceae, és Bacteroides, de dominánsabb két faj, melyet a filogenetikai vizsgálat *Prevotella copri*-nak azonosított.
 - A metagenomikai vizsgálatokkal ezekben a betegekben csökkent a vitaminok metabolizmusa és a pentóz-foszfát útvonal.
 - A vizsgálat legérdekesebb felismerése, hogy a *Prevotella copri* és a *Bacteroides* – ek hasonló funkciót töltenek be a bélflórában, de mindig csak az egyik a domináns. Egyedi génkészlettel rendelkeznek, ami hiányzik a másiktól.
 - *P. copri* szignifikánsan kevesebb azoknál a betegeknél, akik HLA rizikó allél hordozók.

Zhang X. et al: The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. Nat. Med. 2015

- RA betegek szájüregi (nyál és dentális plakk) és bél metagenomikai vizsgálatát végezték. Összehasonlították a terápiát kapó és nem kapó betegeket (DMARDs – disease-modifying antirheumatic drugs), valamint az egészséges kontroll csoportban voltak a betegekkel rokonságban álló emberek is.
- 88 domináns, egyenként legalább 100 génből álló metagenomikailag kapcsolatban álló csoportot találtak a bélben (MLGs=metagenomic linkage group).
 - RA betegeknél dominancia: Clostridium asparagiforme, Gordonibacter parmalaeae, Lactobacillus sp és Ruminococcus lactaris, Bifidobacterium dentium
 - Kontroll csoportnál dominancia: Veillonella, Haemophilus, Klebsiella pneumoniae és Sutterella wadsworthensis.
- A betegség fenállási idejétől függően váltott a kép
- P. copri nem volt kimutatható egyik MLGs-ben sem, de azoknál a betegeknél, akiknél a study 1 éve alatt igazolódott RA, magasabb előfordulását találták

- Metagenomikai funkciós vizsgálatokkal igazolták
 - RA mikrobióták hatása az alábbiakra: lipopolysaccharide bioszintézis és transzport, szekréción rendszerek, redukív acetyl-CoA, acetát metán konverzió – ezeknél volt szignifikáns különbség
- RA-ra jellemző MLGs (metagenomic linkage group) szintén korrelációt mutatott a szérum IgA és IgG szintjével
- MLGs alapján a beteg csoportok azonosíthatóak voltak
- DMARDs-t kapó betegeknél újra megjelent néhány RA-ra nem, de egészséges kontrollra jellemző MLGs

Zhang X. et al: The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. Nat. Med. 2015

Spondylitis ankylopoetica- állatkísérletek

- HLA-B27 transzgenikus patkányok germ-free környezetben nevelkedve perifériás ízületi és bélgyulladás tüneteit mutatták

The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats J ExpMed 1994

- Bacteroides sp. hatására gnotobiotikus transzgenikus AS patkányban AS tünetek jelennek meg

Sinkorova Z et al. Commensal intestinal bacterial strains trigger ankylosing enthesopathia of the ankle in inbred B10.BR (H-2(k)) male mice Hum Immunol 2008

Rath HC et al. Normal luminal bacteria, especially Bacteroides species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats J Clin Invest 1996

Spondylitis ankylopoetica- human vizsgálatok

- Denaturáló gradiens gél elektroforézises kísérletek szulfát redukáló baktériumok nagyobb mértékű előfordulását igazolták AS betegeknél. Bacteroides-re cserélve a flórát, T sejt proliferáció fokozódását mérték

Stebbing S Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis *Rheumatology*, 41 (2002)

Rosenbaum et al. Does the microbiome play a causal role in spondyloarthritis? *Clin. Rheumatol* (2014)

- Costello és mtsai 2015-ben AS betegek terminális ileum biopsziás mintáját vizsgálták és hasonlították egészségesekekhez
 - diverzebb flóra
 - Lachnospiraceae, Ruminococceae, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae és Bacteroidaceae dominanciája
 - Veillonellaceae és Prevotellaceae csökkenése
 - Mindez igazolja kölcsönös és antagonistá hatásukat.
 - Ez a változás befolyásolta az epitheliális sejtek bakteriális invázióját, fokozza a butirozin, neomycin, másodlagos epe bioszintetikus anyagcsereutakat AS betegeknél.

Costello, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* (2014)

Spondylitis ankylopoetica- human vizsgálatok

- **Enthesitis+ arthritis**

- fiatal betegek széklet mintájának szekvencia analízise
- *Faecalibacterium prausnitzii* jellemző csökkenését igazolta
- *Bacteroides species* és *Akkermans muciniphila* fokozottabban volt jelen
- Utóbbiról feltételezik, hogy a bél epitheliális barrierjét megzavarhatja

Stoll ML et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis *Arthritis Res Ther* (2014)

- További vizsgálatok szükségesek

Arthritis psoriatica

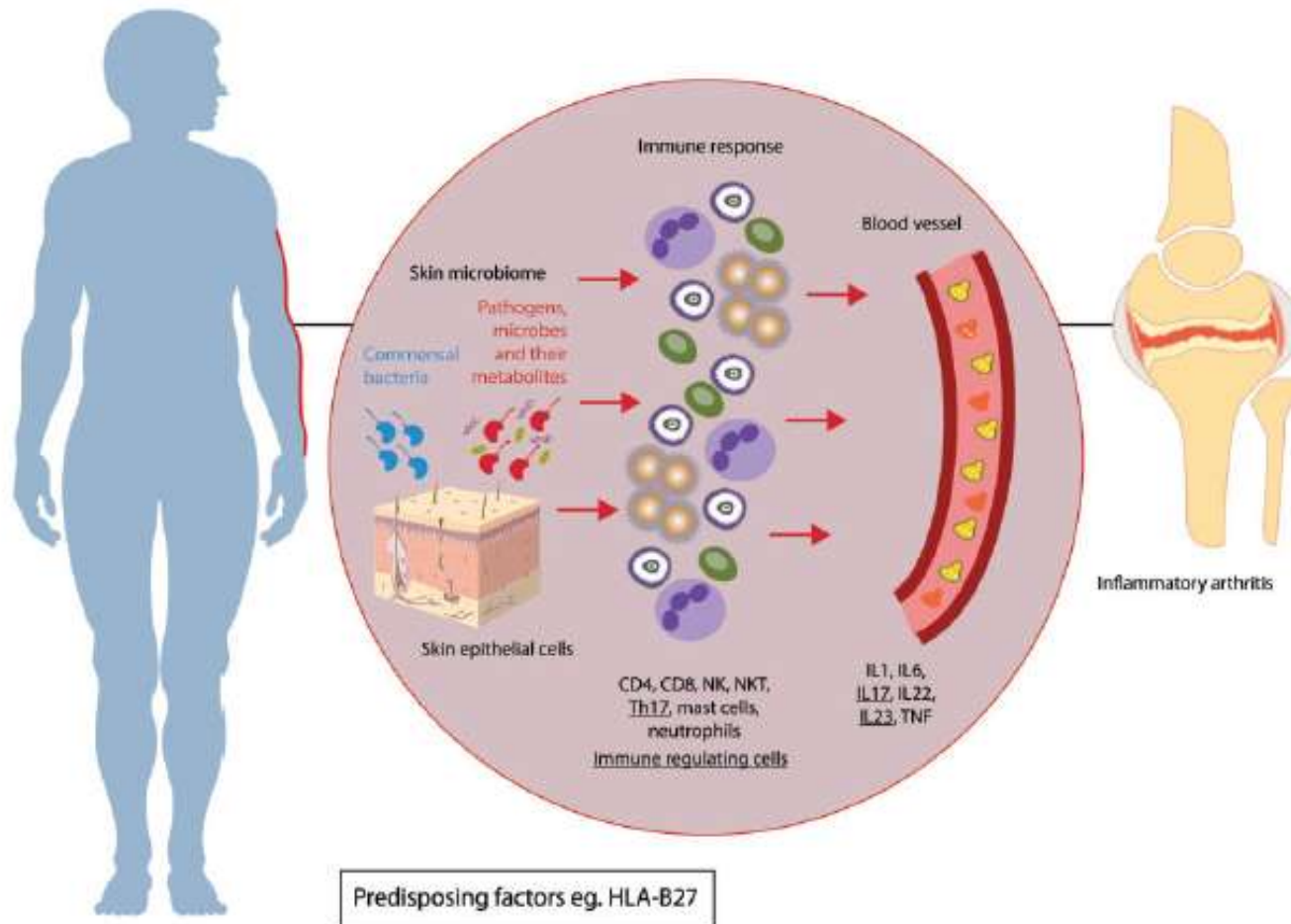
- Ismeretlen etiológiájú gyulladássos spondyloarthropathia, mely psoriasis-sal szövődik.
- RF-re általában negatívak, a betegek kb. 70 %-ban előbb van psoriasis, utána arthritis.
- Egyértelmű genetikai predispozíció: HLA-B27 és HLA-Cw*0602.
- Psoriasisos nőbetegek nagyobb rizikójúak Chron betegségre, még nagyobb rizikójúak PsA kialakulására.
- Jellemző hasonlóság Chron betegség és psoriasis között a T sejteknél, különösen Th17 és Treg sejteknél.
- Számos study vizsgálja az IBD és bél mikrobióm kapcsolatát, melyből talán lesz információ PsA-ra is.

Arthritis psoriatica

- Scher és mtsai 2015-ben kis elemszámú vizsgálatot végeztek
 - egészséges, friss, terápiát még nem kapó PsA-s, valamint psoriasisos betegek bél mikrobiótáját elemezték.
 - Egészséges kontrollhoz képest a diverzitás csökkent az utóbbi kettőnél.
 - PsA betegeknél jellemzően csökkent az Akkermansia és Ruminococcus fajok jelenléte.
 - Ezen fajok szignifikáns pozitív korrelációt mutatnak a széklet közepes szénláncú zsírsav tartalma ((MCFA) – heptanoát és hexanoát), míg az Akkermansia szignifikáns negatív korrelációt a szekretoros IgA (sIgA) és rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) – acetát és butirát- jelenlétével.
 - Heptanoát és hexanoát szignifikánsan kevesebb volt a PsA és PS betegeknél az egészségesekhez képest.
 - PsA –s betegek székletmintájában sIgA szintje emelkedett az egészségesekhez képest, de a szérumban nem.
 - PS-s betegekkel összehasonlítva nem volt különbség.

Arthritis psoriatica – bőr mikrobióta kapcsolata

Fig. 2 Proposed mechanism for the Skin-Joint-Axis in inflammatory arthritis



Exposure of the immune system to cutaneous microorganisms may lead to an immune response; the Th17 pathway is believed to predominate. In predisposed individuals, such as those who are HLA-B27 positive, this immune response may result in joint inflammation.

Arthritis psoriatica – bőr mikrobióta kapcsolata

- Korai vizsgálatok: psoriasisos lézió mikróba diverzitása lényegesen nagyobb ua. beteg normál bőrfelületéhez képest, ill. egészséges kontrollhoz képest.
 - Firmicutes és Actinobacteria phylumok dominánsak minden mintánál, de a psoriaticus lézióban a Firmicutes >> Actinobacteria; Proteobacteria phylum tagjai jellemzően alacsonyabb mennyiségben fordulnak elő
 - Streptococcus/Propionibacterium hányados több mint 12- szer nagyobb a léziókban
 - P. acnes „ elvesztése ” patogének elszaporodásához vezethet.

Gao et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions PLoS One, (2008)

- P. acnes immunstimuláló (Th17 és Th1 sejteken keresztül), fokozza a naív CD4+ T-sejtek Th17 irányú differenciálódását acne-ban

Agak et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D J. Investig. Dermatol., (2014)

H.L. Kelhala et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions PLoS One, 9 (2014)

M. Kistowska et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients J. Investig. Dermatol., 135 (2015)

- további vizsgálatok szükségesek annak kiderítésére, hogy a PS és PsA betegek bőr mikrobiótája, megváltozottsága az egészséges kontrollokhoz képest biztosan párhuzamba hozható-e, vannak-e esetleges különbségek, ok vagy okozat a diverzitása

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

- Hevia és mtsai 2014-ben kohorsz vizsgálatban összehasonlították remisszióban levő spanyol SLE-s nőbetegek – immunoterápiát és szteroidot sem kapó – bél mikrobiótáját egészségesekkel.
 - Bacteroidetes phylum túlsúlyát tapasztalták, több mint kétszeres csökkenését a Firmicutes/Bacteroidetes aránynak.
 - Érdekes, hogy hasonló eredmény van IDDM és Chron betegeknél is.
 - A Bacteroidetes-nek fontos szerepe van a glycan degradációban és lipopolysaccharid szintézisben. A betegeknél ezen folyamatok túlsúlyban voltak, valamint az oxidatív foszforilációs anyagcsereút is.
- IFN γ negatív összefüggést mutat a Bacteroidetes, míg pozitívat a Firmicutes/Bacteroidetes aránnyal az SLE-s betegek bélflórájában, de az egészségeseknél nem.

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

- *Synergistetes phylum* szignifikáns negatív korrelációt mutat SLE-s betegek szérum anti-dsDNA antitest IL-6 szintjével, míg pozitívan korrelál a total IgM és anti-phosphorylcholine IgM szinttel – mely utóbbi védőszerepű SLE betegek cardiovascularis betegségeihez

Rahman et al. IgM antibodies against malondialdehyde and phosphorylcholine are together strong protection markers for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: regulation and underlying mechanisms Clin. Immunol., (2016)

Gronwall et al. Relation of carotid plaque with natural IgM antibodies in patients with systemic lupus erythematosus Clin. Immunol., (2014)

- Ez talán arra mutat, hogy a *Synergistetes phylum* előmozdítja protektív IgM termelését, és elnyomható anti-dsDNA antitest és IL-6 által

Lopez et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients Sci. Rep., (2016)

- Egészsében véve, a bél mikrobióta jellemzően megváltozik SLE-ben. Ezek a változások a T sejt fejlődést befolyásolhatják.
- Néhány speciális faj, pl. *B. bifidum* és *B. coccoides* ez ellen hathatnak – pl. polyphenol flavonoidat tartalmazó diétával növelve mennyiségüket

Cuervo et al. Association of polyphenols from oranges and apples with specific intestinal microorganisms in systemic lupus erythematosus patients Nutrients (2015)

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

- Lopez és mtsai 2016-os vizsgálata
 - hogyan befolyásolja SLE-s betegek bél mikrobiótája Treg, Th1 és Th17 sejtpopulációt

(Naív CD4+ sejteket tenyésztettek együtt (IL-2 termelő) monocyta eredetű dendritikus sejteken. Előtte a sejtek előkezelődtek LPS-sel: egészséges kontrollok és SLE-s betegek mikrobiótájából. Az SLE mikrobiótájának Treg differenciációra való hatását is vizsgálták – 5, 10, 30%ban behelyettesítve Bifidobacterium bifidum-mal, aminek ismert Foxp3 expressziót fokozó hatása. Ugyanezen hatásért Ruminococcus obeum és Blautia coccoides keverékével, melyek segítik a Treg differenciálódást.)

- Eredmények:
 - SLE mikrobióta növelte az IL-2R α -t expresszáló sejtek számát, jobban, mint a B. bifidum
 - Treg-ek számában nem volt szignifikáns különbség, de Foxp3+ sejtek száma csökkent a magas IL-2R α -t + sejteknél SLE preparáció adása után
 - B. bifidum adása enyhítette a IL-2R α -t expresszáló sejtek növekedését
 - IL-17/IFN γ arány SLE preparátumnál magasabb volt, de nem volt szignifikáns különbség az expresszióban
 - A Clostridia törzsek egyedül, vagy kombináltan SLE kivonattal szignifikánsan csökkentették ezt az arányt, de a Bifidobacterium bifidum nem.

Behcet kór

- Olasz vizsgálat
 - szignifikáns dysbiosist találtak kohorsz vizsgálatukban
 - Roseburia és Subdoligranulum lényegesen kevesebb, ami együtt járt SCFA csökkent mennyiségével a székletben.
 - Más kevésbé reprezentált fajjal kapcsolatban ez a korreláció nem volt megtalálható

C. Consolandi et al. Behcet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature Autoimmun. Rev.,(2015)

- Japán vizsgálat
 - Bifidobacterium és Eggerthella nagyobb előfordulása, míg Megamonas és Prevotella csökkentebb

J. Shimizu et al. Bifidobacteria abundance-featured gut microbiota compositional change in patients with Behcet's disease PLoS One, (2016)

Kawasaki betegség

- Betegek akut fázisában megnövekedett a baktérium fajok diverzitása a nem akut stádiumhoz képest.
 - Rothia, Staphylococcus és Streptococcus főleg akut fázisban, míg Ruminococcus, Blautia, Faecalibacterium és Roseburia főleg a nem akut fázisban jelentős.
 - ATB terápia, hasmenés nem befolyásolta a mikrobióta változását.

Kinumaki et al. Characterization of the gut microbiota of Kawasaki disease patients by metagenomic analysis Front. Microbiol (2015)

Sjögren szindróma

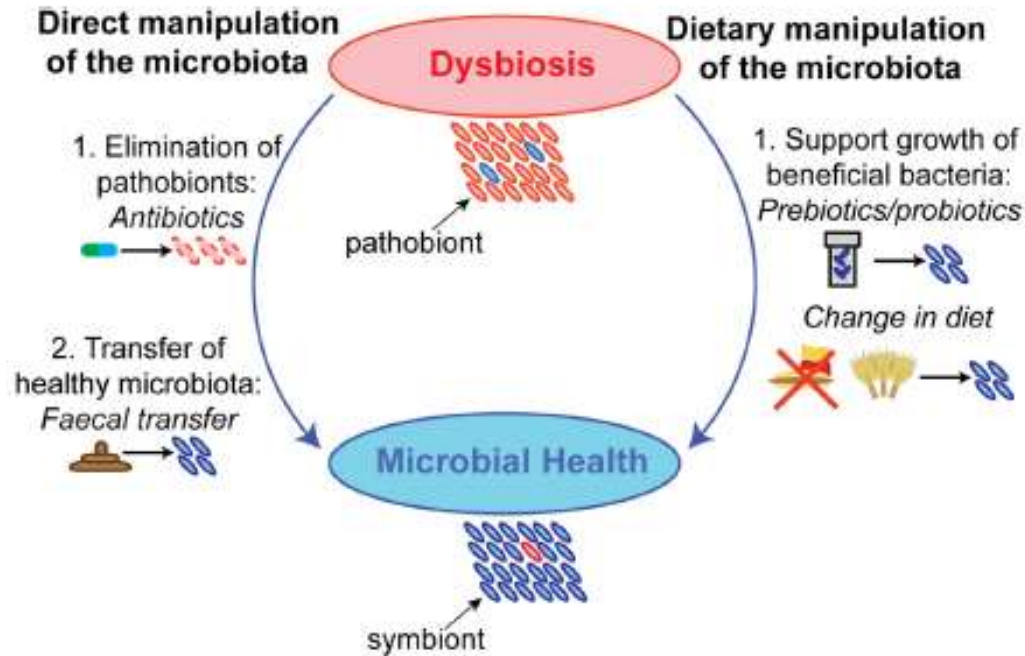
- Nagyobb relatív előfordulása Escherichia, Shigella, Streptococcus genusoknak, míg csökkent Faecalibacterium, Bacteroides, Parabacteroides és Prevotella.
- Kiemelendő a Faecalibacterium prausnitzii csökkenése, mely faj a butirátok fő termelője a bélben – hasonló megfigyelés Chron betegségben is.

C.S. de Paiva et al. Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in Sjögren syndrome Sci. Rep., 6 (2016)

Összegzés – vannak evidenciának tűnő megállapítások, de még sok a kérdés

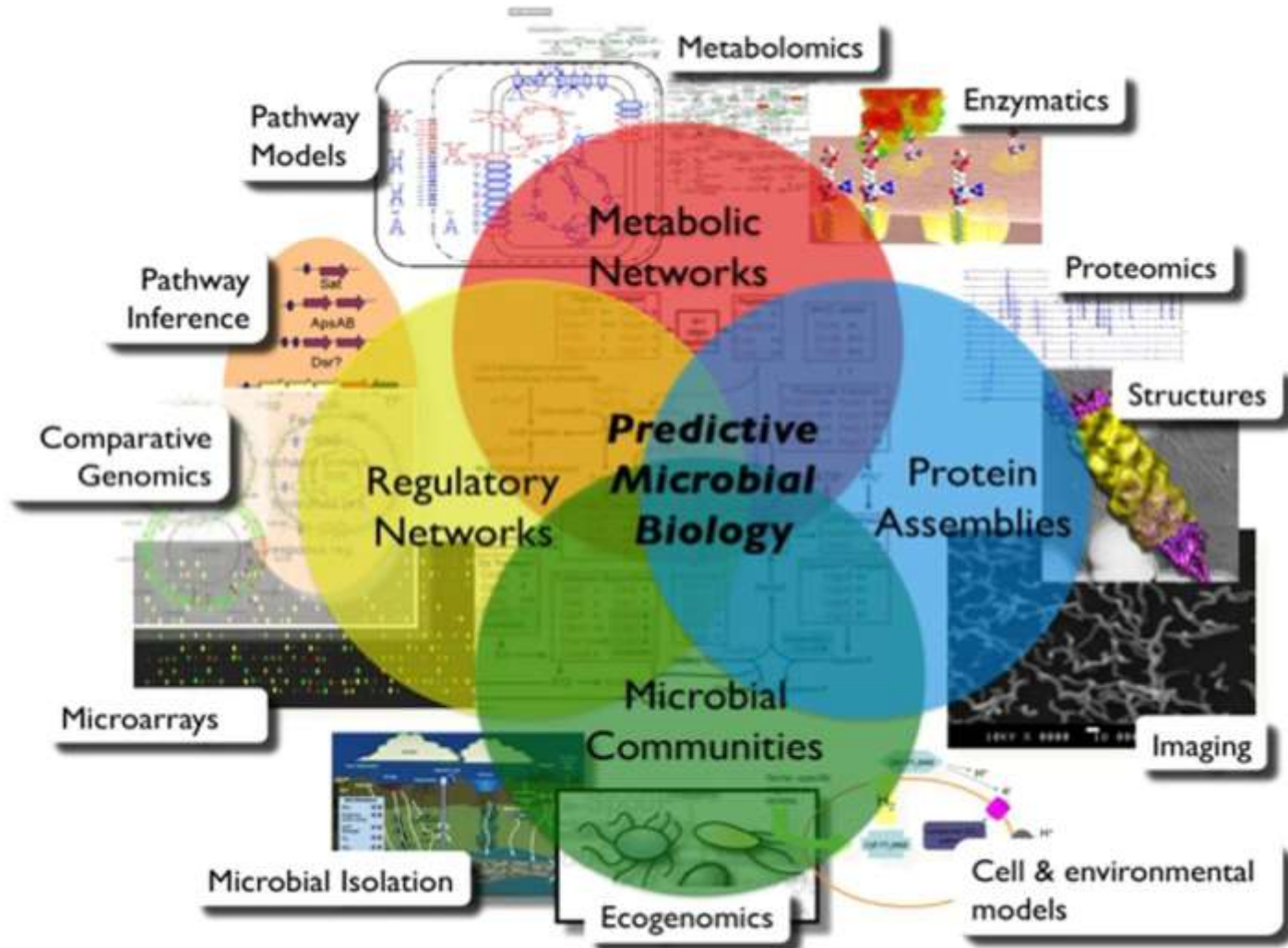
- Számos állatkísérlet, in vitro vizsgálat bizonyítja, hogy a mikrobióm változása gyulladáshoz vezet
- Bélflóra dinamikus, folyamatosan változó, számos tényező által befolyásolt, mégis van valamiféle stabilitása
- Továbbra is kérdés, hogy a dysbiosis az immunmediálta kórkép következménye, vagy a betegség kialakulásának, perzisztálásának hatására jön létre
- Vizsgálatoknál széklet nem igazán jó minta
- Jövőben a genotípus és mikrobiom adatok együttes vizsgálata szükséges

Összegzés – amit várunk



- Lehetőség új biomarkerek, akár mikrobiológiai diagnosztikai markerek kifejlesztésére
- Új terápiás lehetőségek (széklet transzplantáció)
- Új pre/probiotikumok
- Individuális kezelés

Köszönöm a figyelmet!



Lepage P et al. Gut 2013;62:146-158