



UNIVERSITY OF TARTU



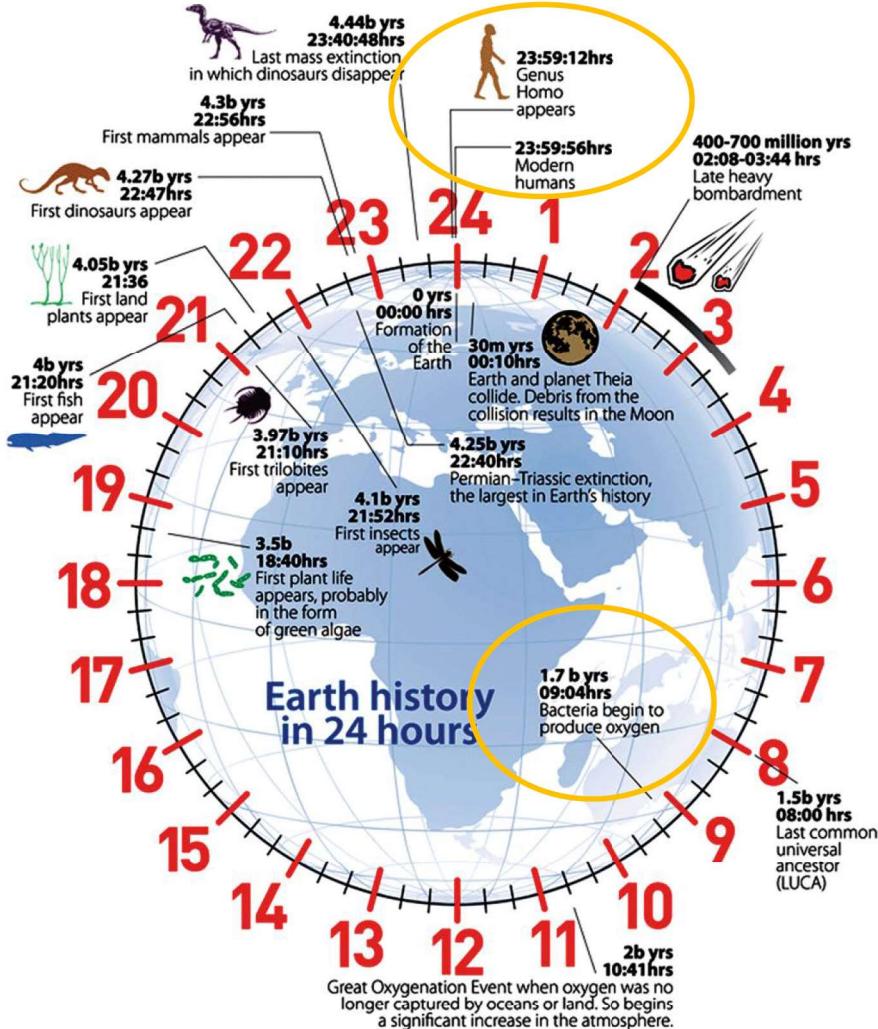
# Mikrobioom ja tervis

Elin Org, PhD

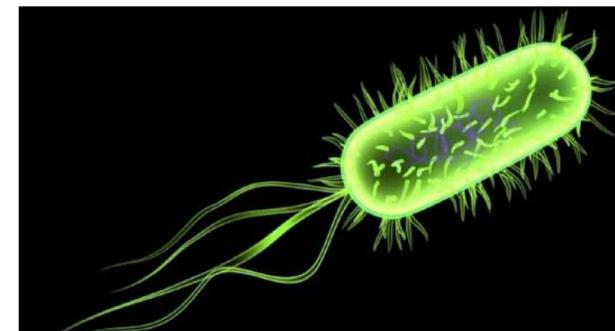
Mikrobiomika-genoomika kaasprofessor  
Genoomika instituut

13. märts, 2022  
[Elin.Org@ut.ee](mailto:Elin.Org@ut.ee)

# Mikroobid ümbritsevad meid kõikjal



## MIKROOB

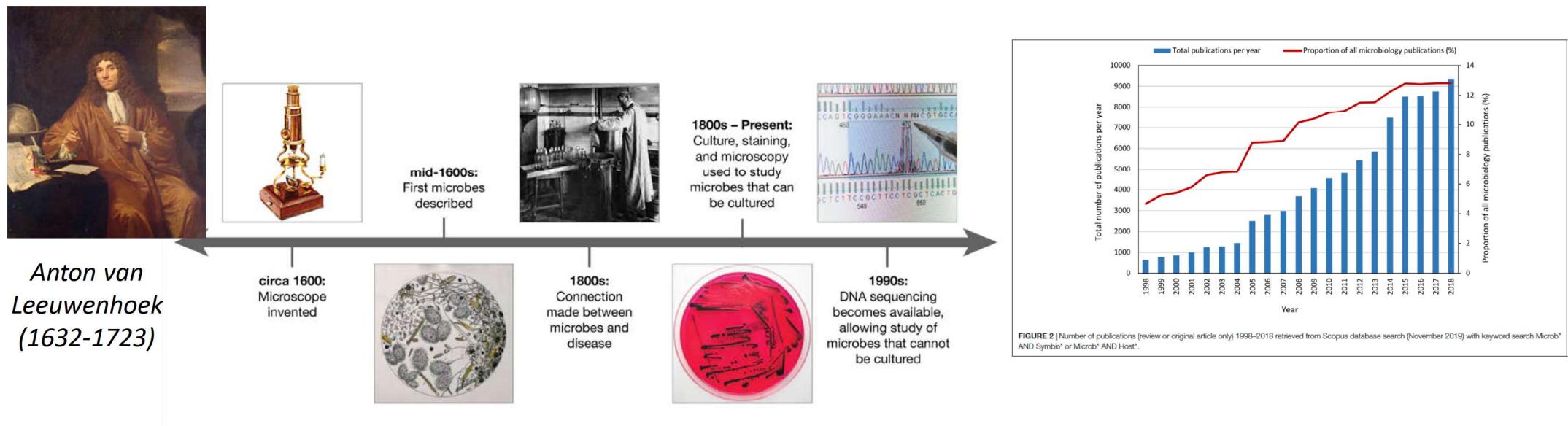


## MIKROBIOOTA/ MIKROBIOOM



- **Mikroobioota** - inimese kehas elavad bakterid, viirused, ürbakterid, seenelised
- **Mikrooboom** - kõikide mikroorganismide geneetiline materjal

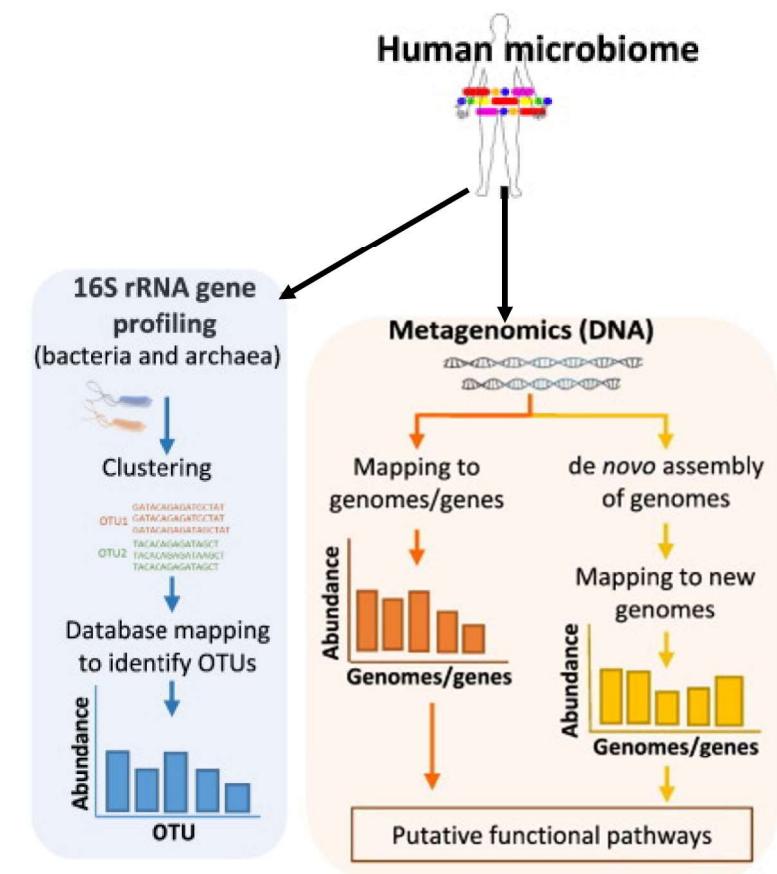
# Mikrobioomi uurimine



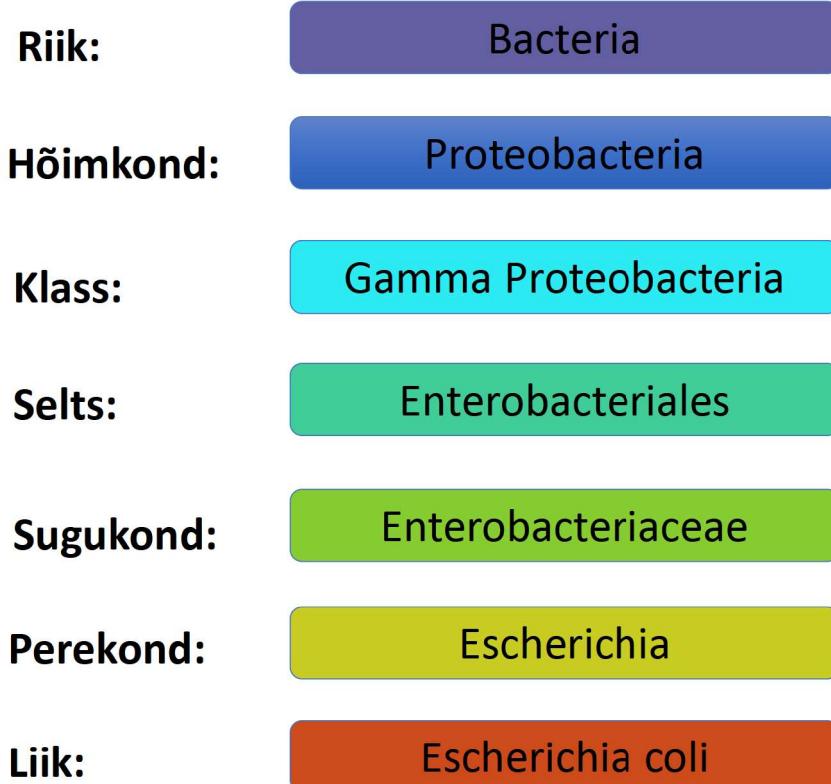
➤ Tänapäeval määratatakse mikroorganisme nende DNA alusel

# Mikrobioomi järjestuste analüüs

- Sihtmärkgeeni (nt 16S rRNA) järjestamine
  - Saame kätte peamiselt bakterikoosluse (perekonna tasandini)
- Metagenoomi järjestamine
  - Saame kätte bakterite liigid/tüved + funktsioonid



## *Bakterite hierarhiline klassifikatsioon*



Lai

**Taksonoomia** - fülogeneetiliselt seotud organismid

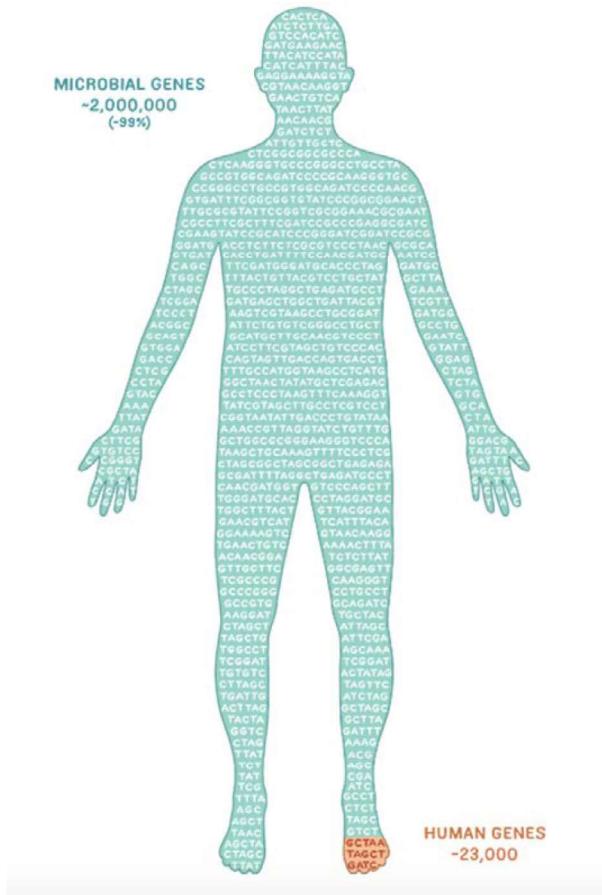
Spetsiifiline

# Inimese genoom vs mikrobioom

~ 1.3 korda rohkem mikroobirakke

Tohutu geneetiline mitmekesisus: 100x rohkem geene

Unikaalne mikrobioomi kooslus



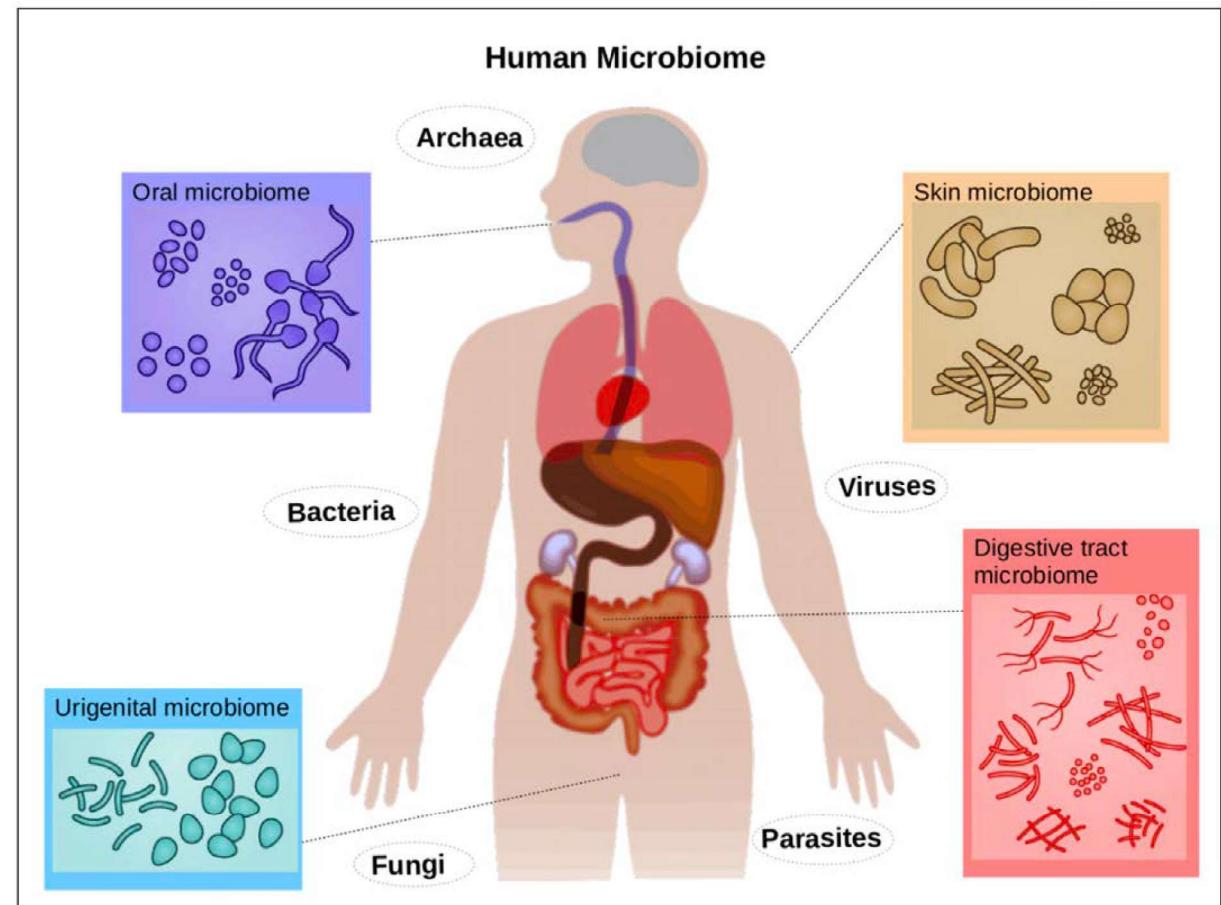
*Genoom- 99% sarnane  
Pärime vanemateilt*



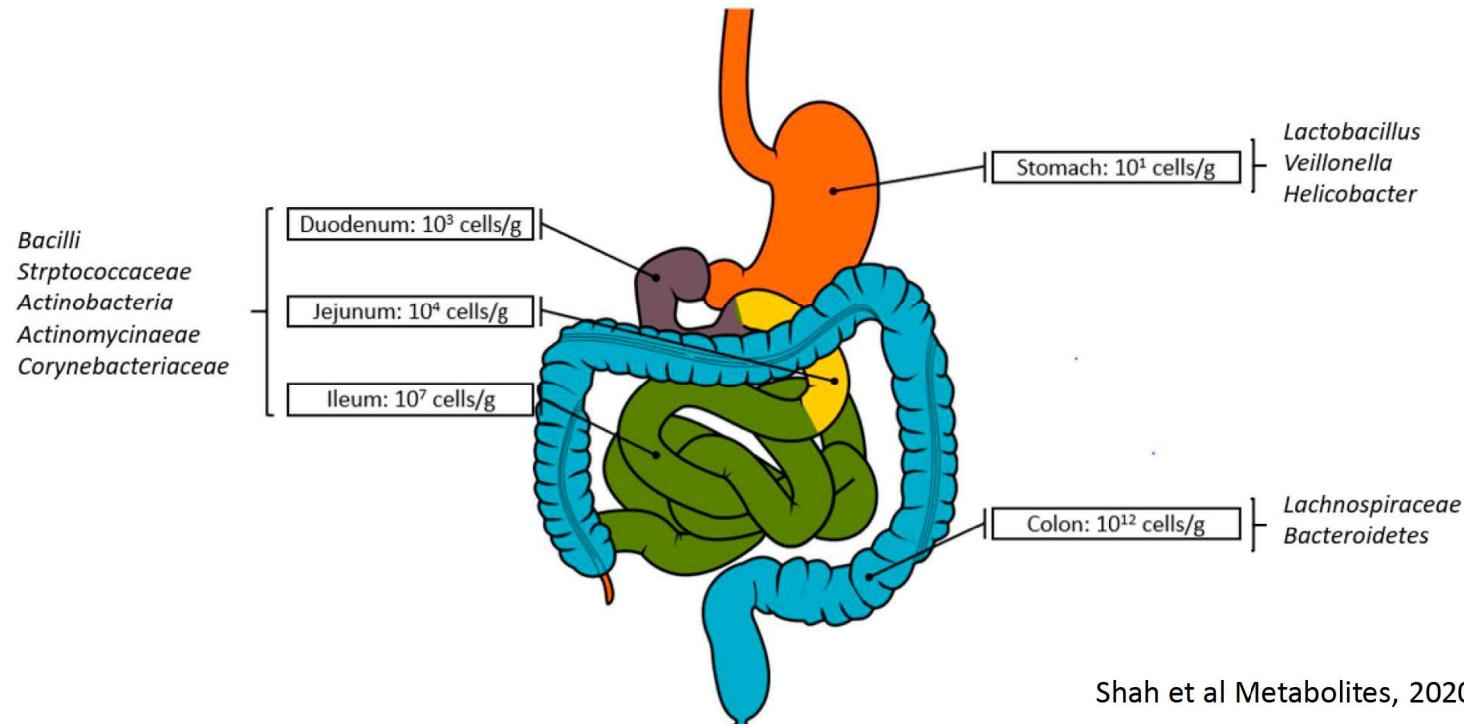
*Mikrobioom - 5% sarnane  
Pärime emalt ja keskkonnast*

## Erinevates kehaosades elavad erinevad mikroobid!

- **Suu:** > 600 bakteriliiki
- **Nahk:** > 600 bakteriliiki
- **Soolestik (jämesool):**  
    > 1000 bakteriliiki
- **Kuse-suguelundkond:** > 200  
bakteriliiki



# Seedeelundkonna mikrobioom



- Suurim mikroobide kooslus jämesooles (>1000 liigi), domineerivad *Firmicutes* ja *Bacteroidetes* hõimkonna liikmed
- Soolestiku bakterite funktsioon on määrava tähtsusega inimese füsioloogias

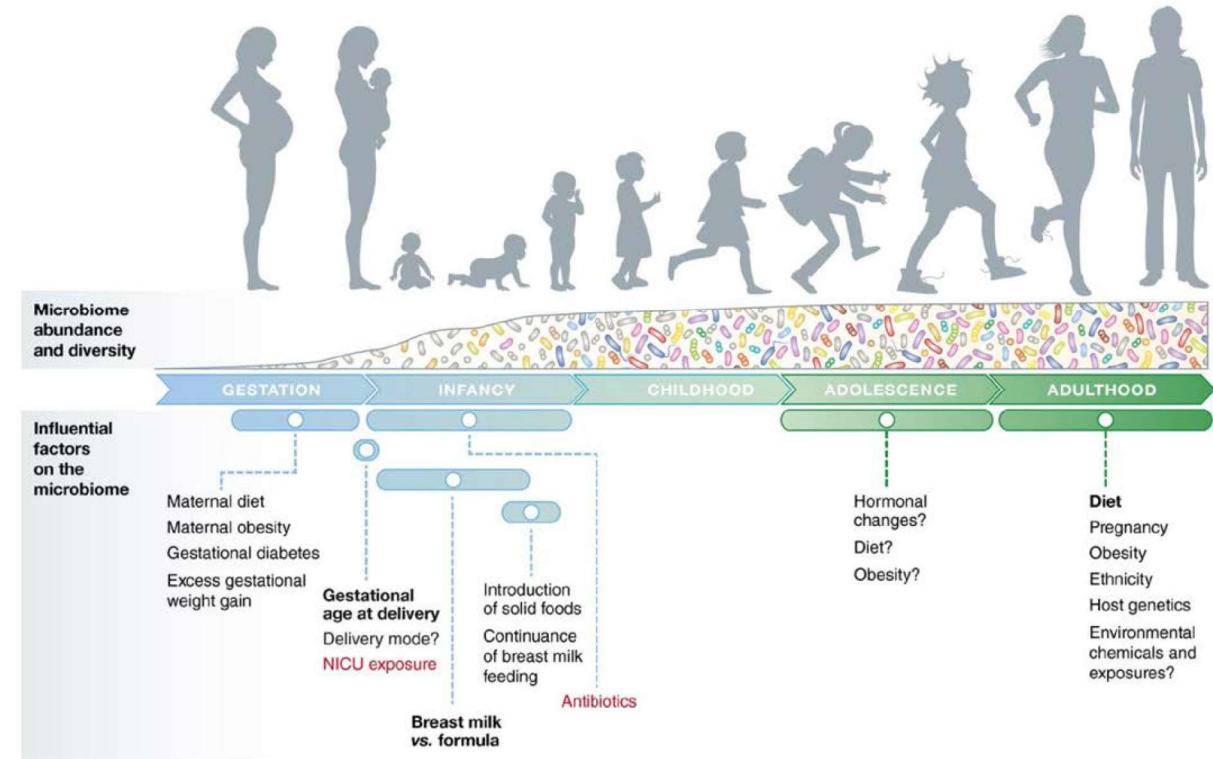
# Mikrobioom muutub kogu eluea jooksul

Me saame mikroobid:

- Sünnitusel
- Keskkonnast
- Toiduga

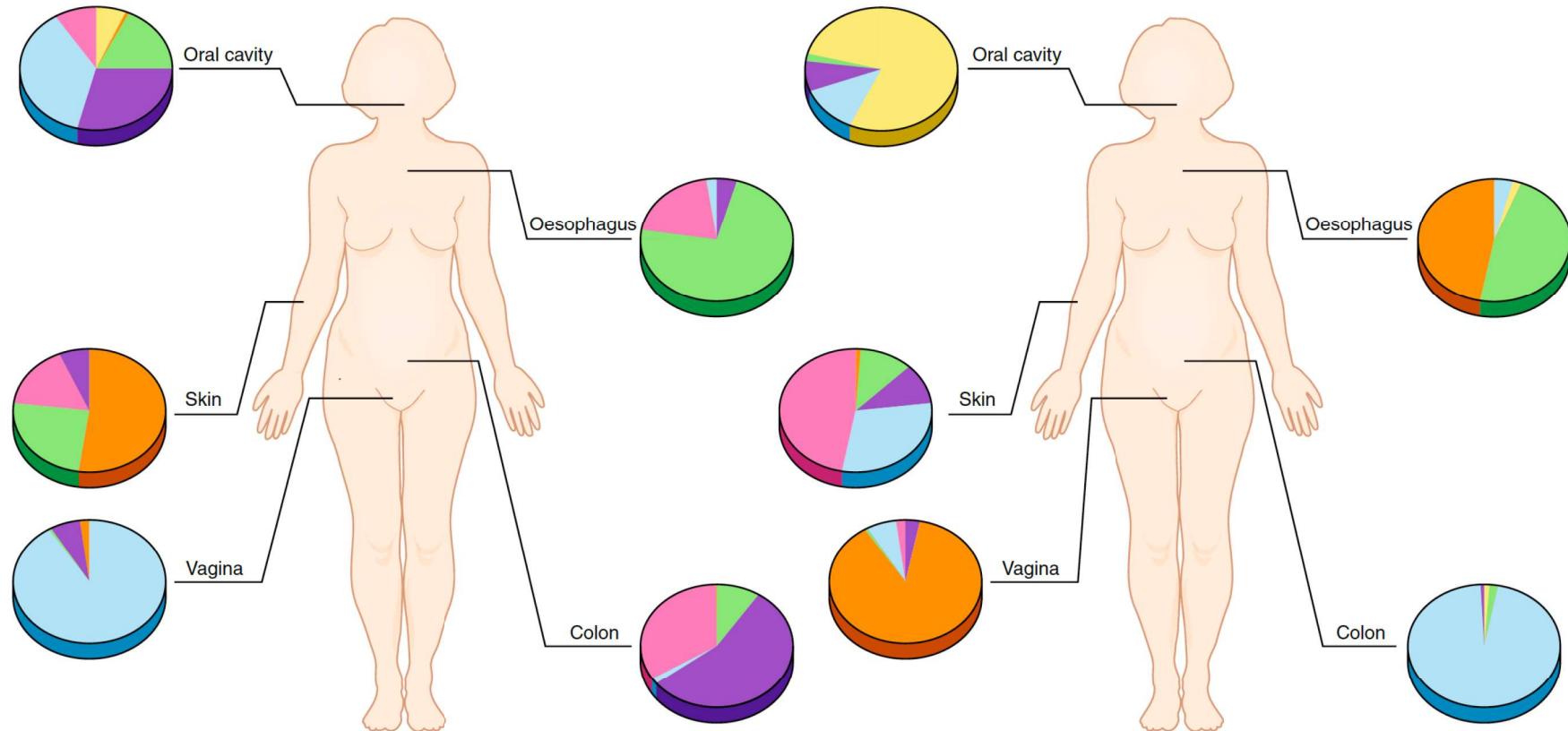
Mõjutavad faktorid:

- Toit
- Vanus
- Sugu
- Geneetika
- Elustiil
- Ravimid
- Tervis



Aagaard et al, EMBO reports 2016

# Meil kõigil on väga UNIKAALNE mikrobioomi kooslus



Gilbert et al Nature Medicine, 2019

## Soolestiku mikroobid on väga vajalikud

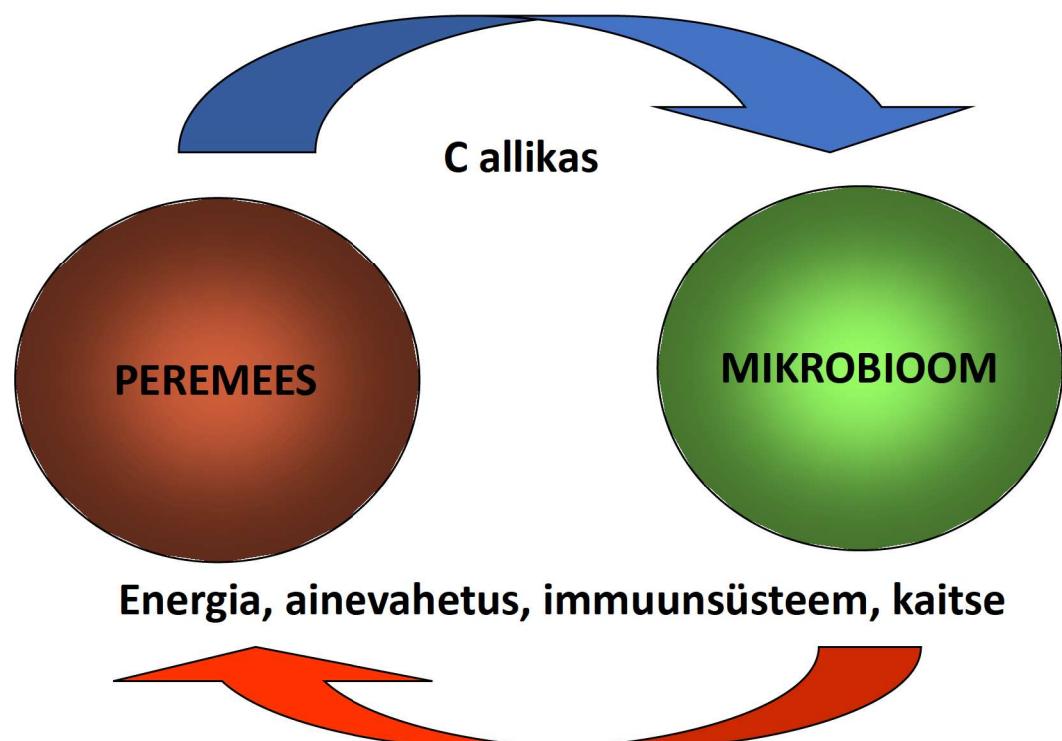
### Immuunsüsteem & kaitse

- Varases immunsüsteemi arengus
- Stimuleerib immunsüsteemi
- Kaitse patogeenie vastu

### Ainevahetus

- Vitamiinide ja hormoonide süntees
- Toiduga saadud kompleksete polüsahhariidide lagundamine energiaks (lühikesel ajalaga rasvapped, jne.)

## *Sümbiootiline koostoime*



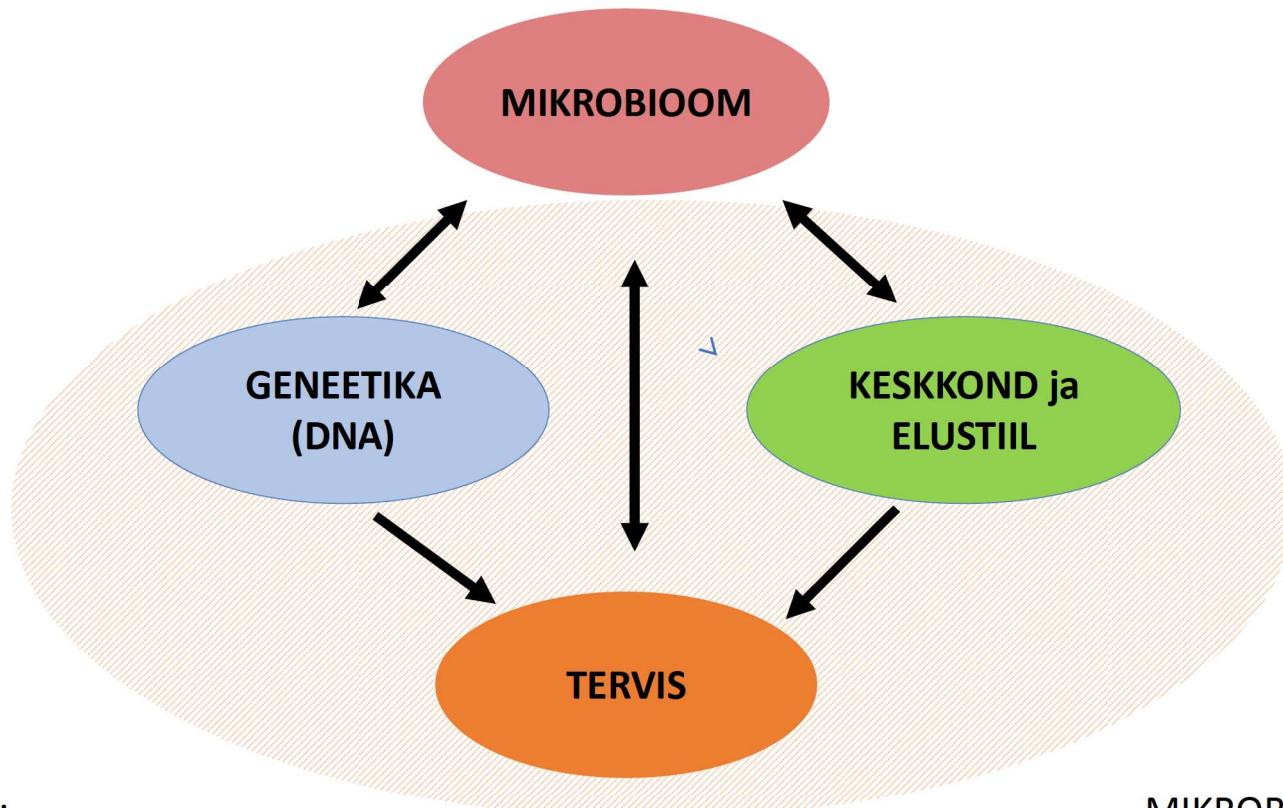
## *“Kõik haigused saavad alguse soolestikust”*

---Hippocrates (460-370 B.C.)

- Haavandiline koliit
- Rasvumine
- Diabeet (T1D, T2D)
- Vähk (soolevähk jt)
- Rasvunud maks
- Reumatroidatriit
- Autism
- Südamehaigused
- Närvisüsteemi haigused:  
Pariknsoni tõbi, Alzheimer,  
skisofreenia, ALS,  
depressioon, ärevushäired
- ja paljud teised haigused



## *Mis mõjutab haiguste kujunemist?*



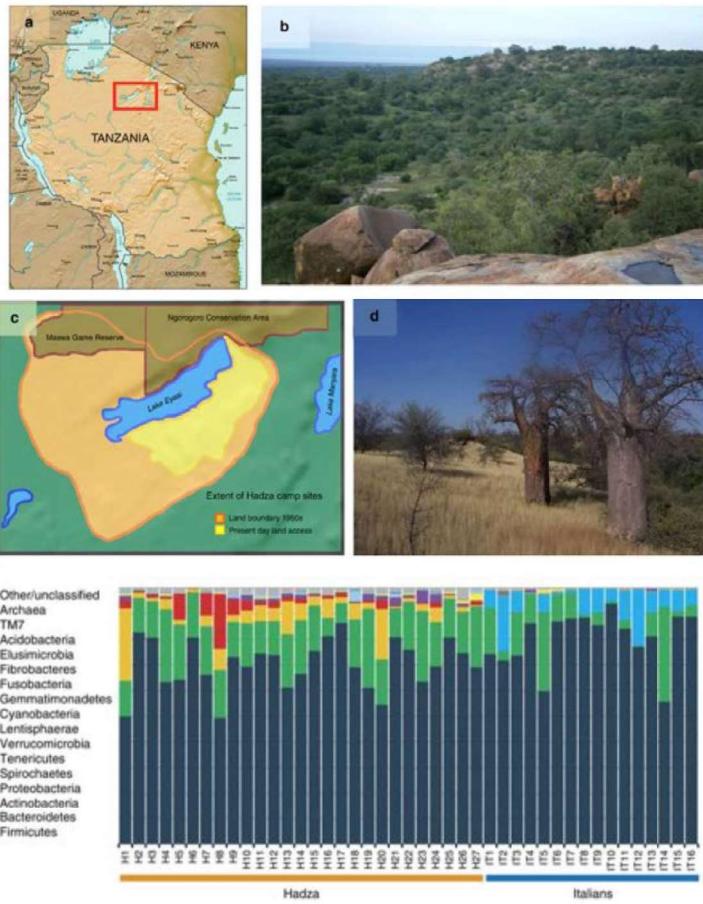
### INIMESE GENOOM:

- Muutused DNAs
- Muutuvad ainevahetusproduktid

### MIKROBIOOM:

- Muutub mikroobide tasakaal
- Muutuvad ainevahetusproduktid

# Lääneühiskonnas on vähenenud soolestiku mikroobide mitmokeskus



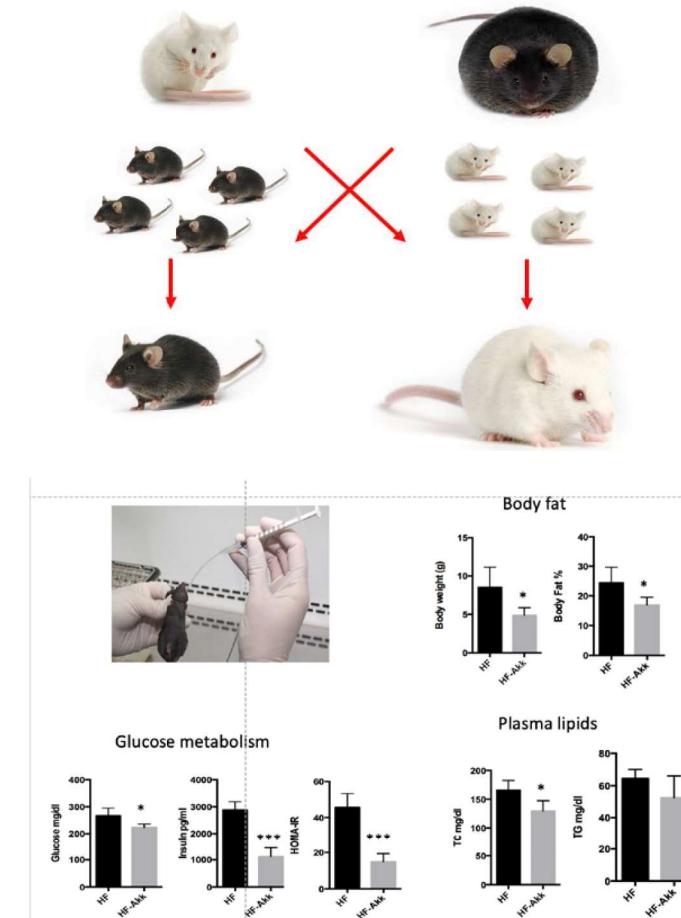
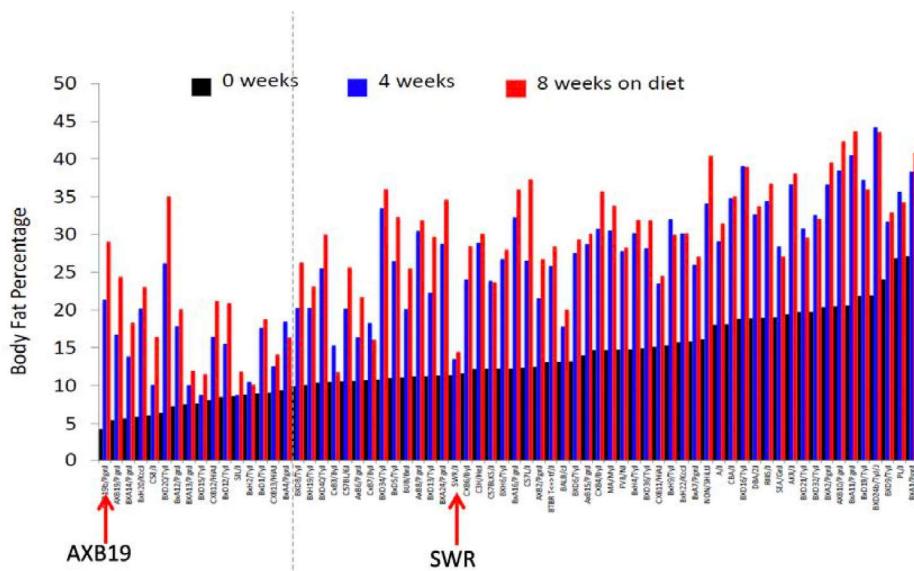
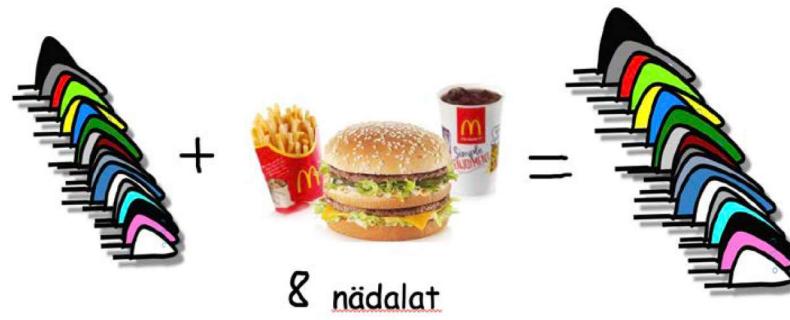
## PÕHJUSED:

- Vähenenud kompleksete taimsete ühendite kasutamine toiduks
- Laialdane antibiootikumide kasutamine
- Hügieeni kasv



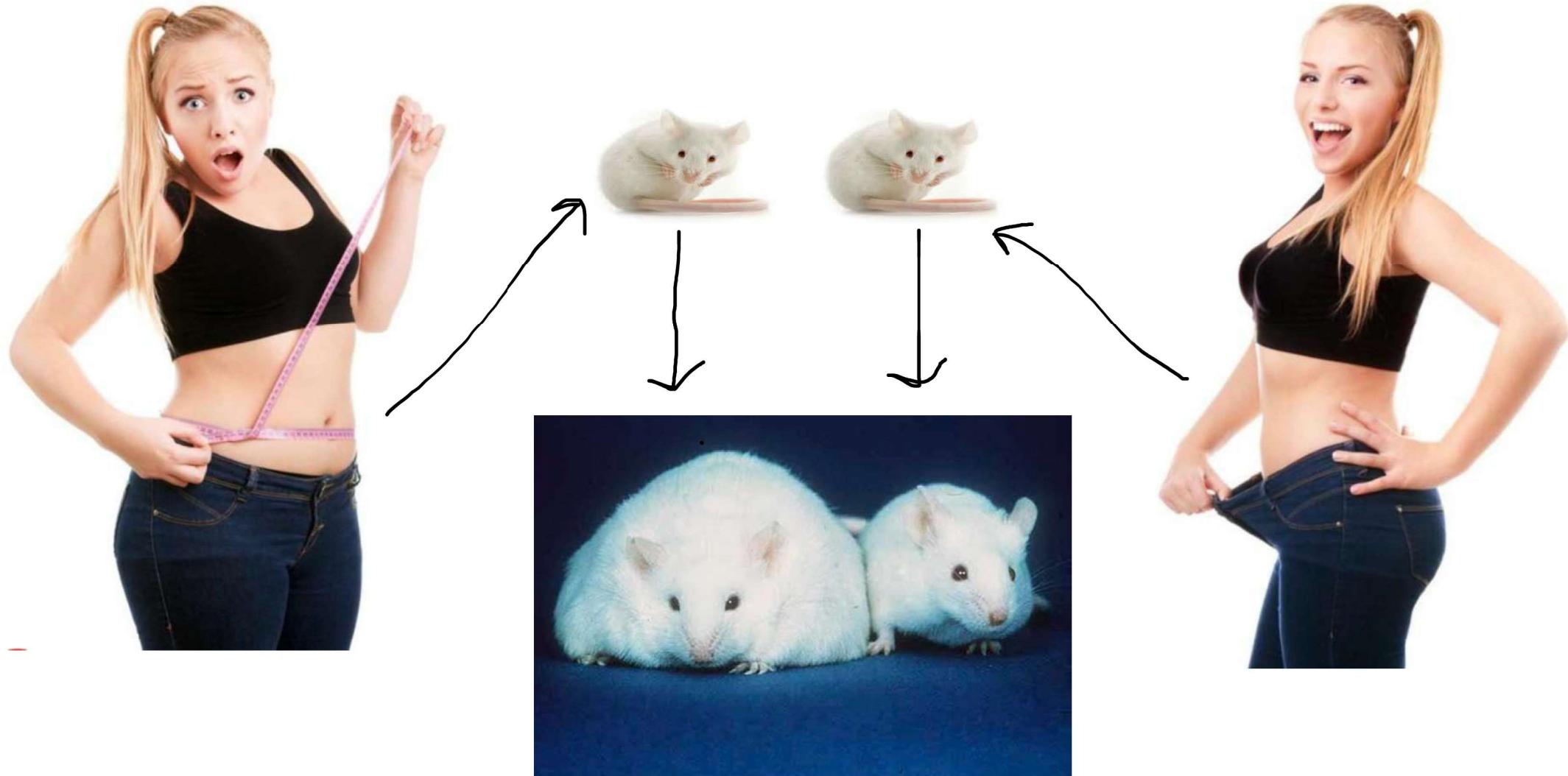
Mikroobikooslus peab olema mitmokesine!

# Kuidas toit mõjutab mikrobioomi?

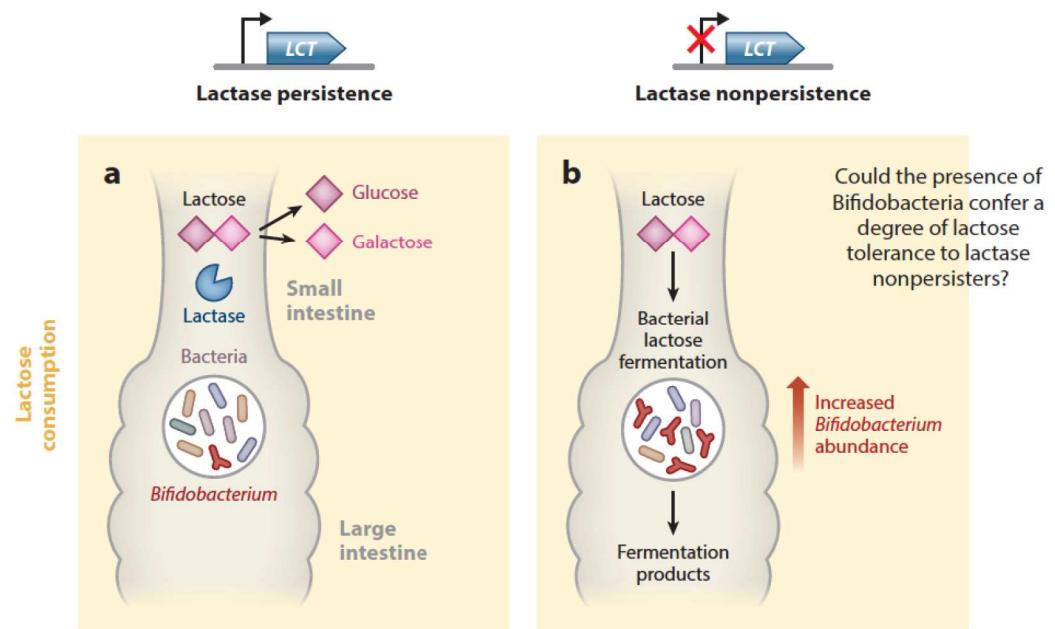
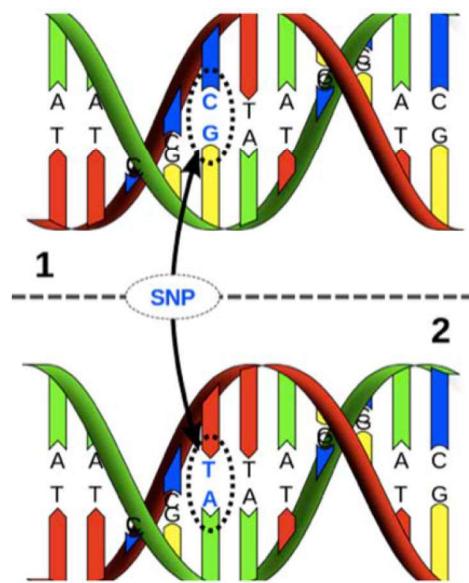


Parks et al, Cell Metabolism 2013

*Rasvumist saab mikrobioomi analüüsил ennustada*

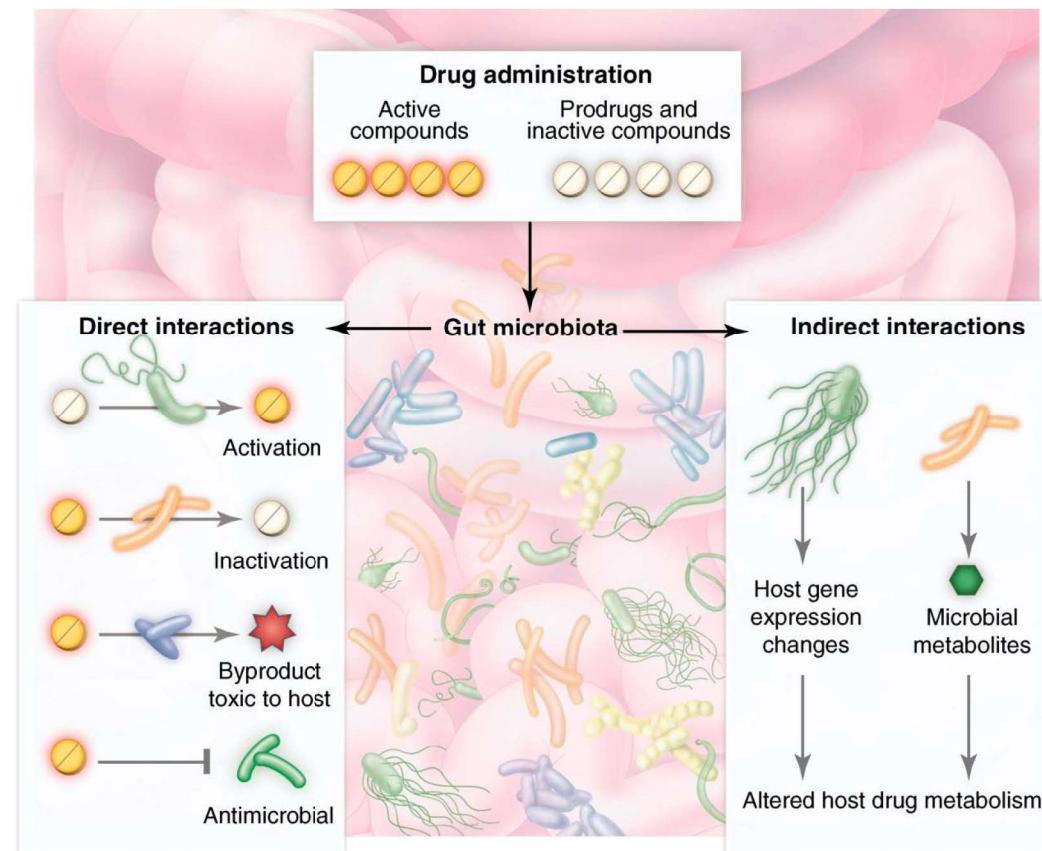
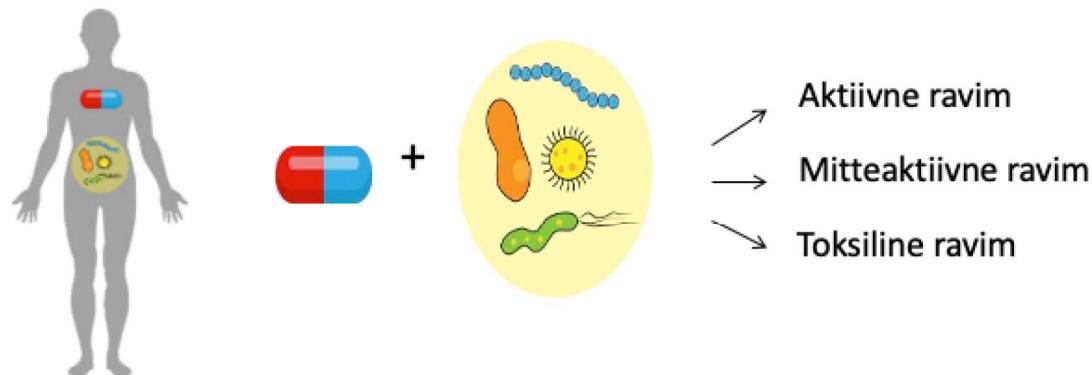


# Laktoositalumatus- kas saame muuta mikrobioomiga?

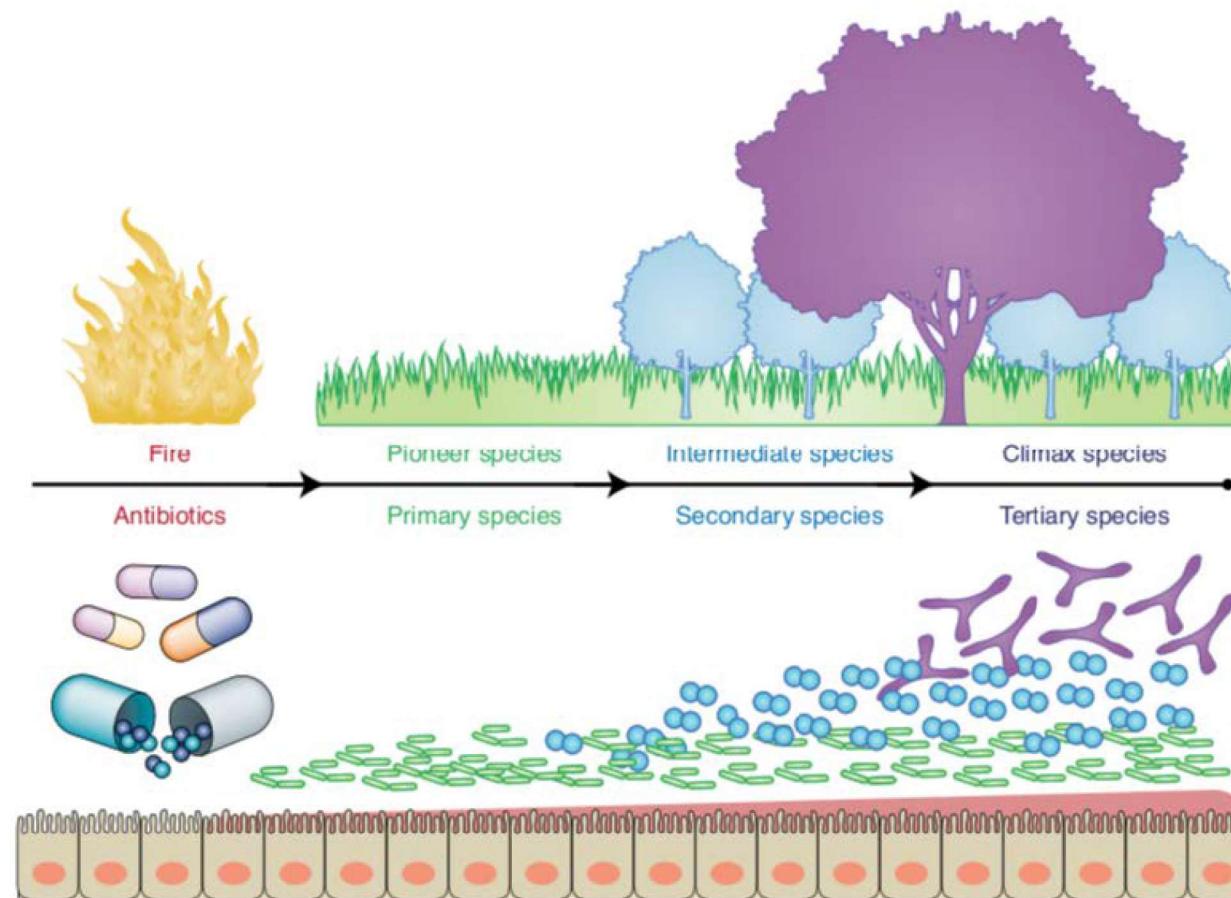


# Soolestiku mikrobioom mõjutab ravimite metabolismi

- Ravimid mõjutavad mikrobioomi (nt antibiootikumid)
- Mikroobid võivad mõjutada ravimite ainevahetust
  - *otseselt*
  - *kaudselt*



## Mikrobioomi taatumine võib võtta palju aega



Sean M. Gibbons, 2020

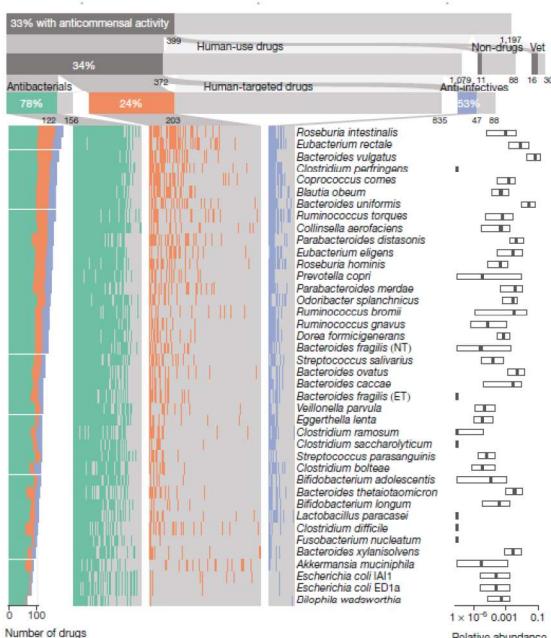
Võtmeliigid- organismi, kes omavad ökosüsteemi stabiilsusel ja taastumisel väga olulist mõju

# Mikrobioom ja ravimid

## Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria

Lisa Maier, Mihaela Pruteanu, Michael Kuhn, Georg Zeller , Anja Telzerow, Exene Erin Anderson, Ana Rita Brochado, Keith Conrad Fernandez, Hitomi Dose, Hirotada Mori, Kiran Raosaheb Patil , Peer Bork  & Athanasios Typas 

Nature 555, 623–628 (2018) | Cite this article

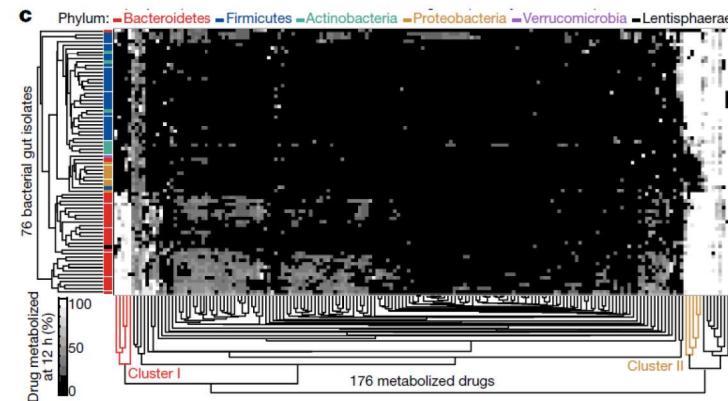


78% of antibacterials and 24% of human-targeted drugs show direct impact on the growth of some gut commensals *in vitro*

## Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes

Michael Zimmermann, Maria Zimmermann-Kogadeeva, Rebekka Wegmann & Andrew L. Goodman 

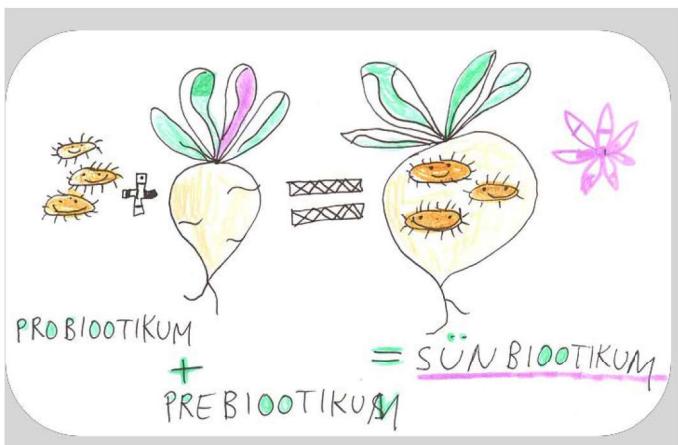
Nature 570, 462–467 (2019) | Cite this article



Around 65% of the drugs are metabolized by bacteria

## *Kuidas on võimalik muuta soolestiku mikrobioomi?*

- Probiootikumid – bioloogiliselt aktiivsed (elusad/surnud) bakterid, mis on kasulikud tervisele (*Lactobacillid jogurtis, üle 300 liigi L. fermentum ME-3*)
- Prebiootikumid-ained, mis aitavad kasvada soolestikus koloniseerivaid kasulikke baktereid- peensooles mitte imenduvad kiudained, suhkrud, alkoholid (inuliin, FOS, polüfenoolid)



**SÜNBIOOTIKUM =  
PRE-ja PROBIOOTIKUMID**

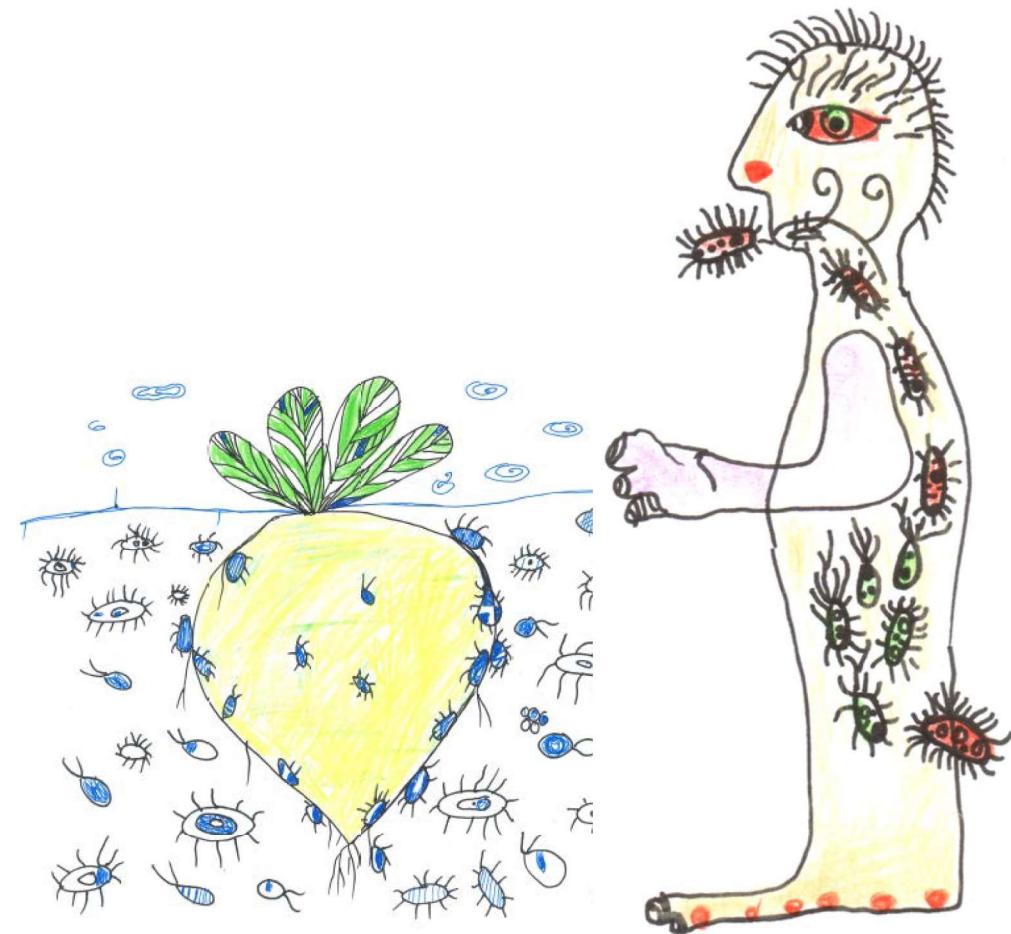
**KÕIGIL TERVIST TOETAV EFFEKT**

# *Parim toit on kasvatatud ökoloogilises keskkonnas!*

Looduslikud kiudainterikkad toitained:

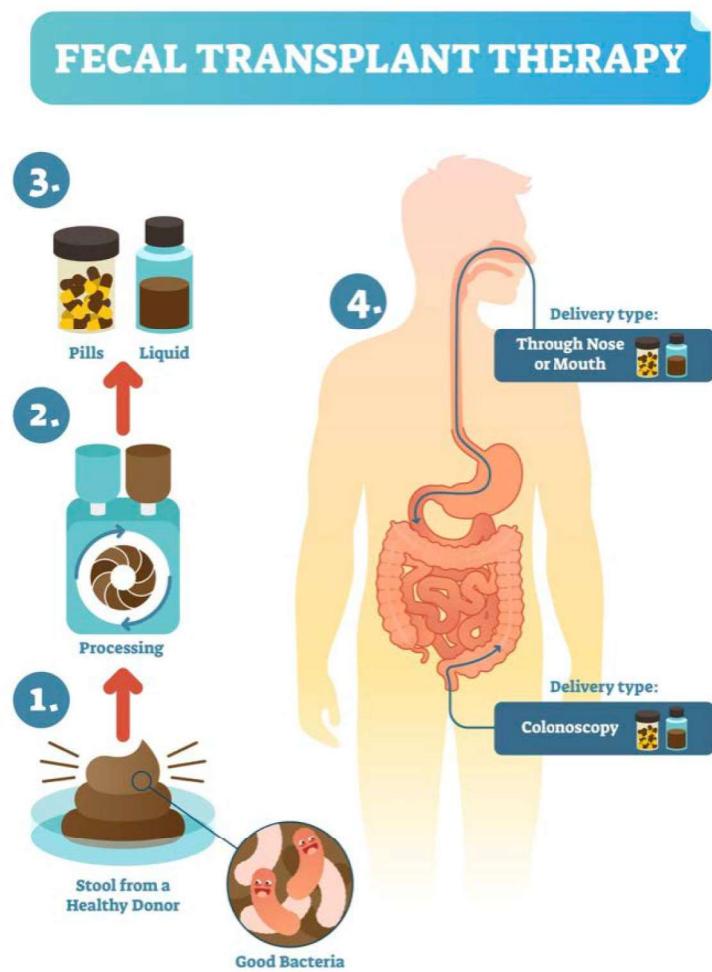
- Täisteravilja tooted
- Juurviljad
- Kaunviljad
- Puuviljad
- Köögiviljad
- Seemned

**Inuliin** (fruktoosist koosnev liitsuhkur, kiudaine)- ei imendu mao-sooletraktist, vaid jõuab läbi ülemise seedetrakti puutumata jämesoolde, kus bakterid selle lagundavad (Maapirn, siguriuur, võilillelehed)



Keskkonna mikroobide elurikkus on samuti oluline

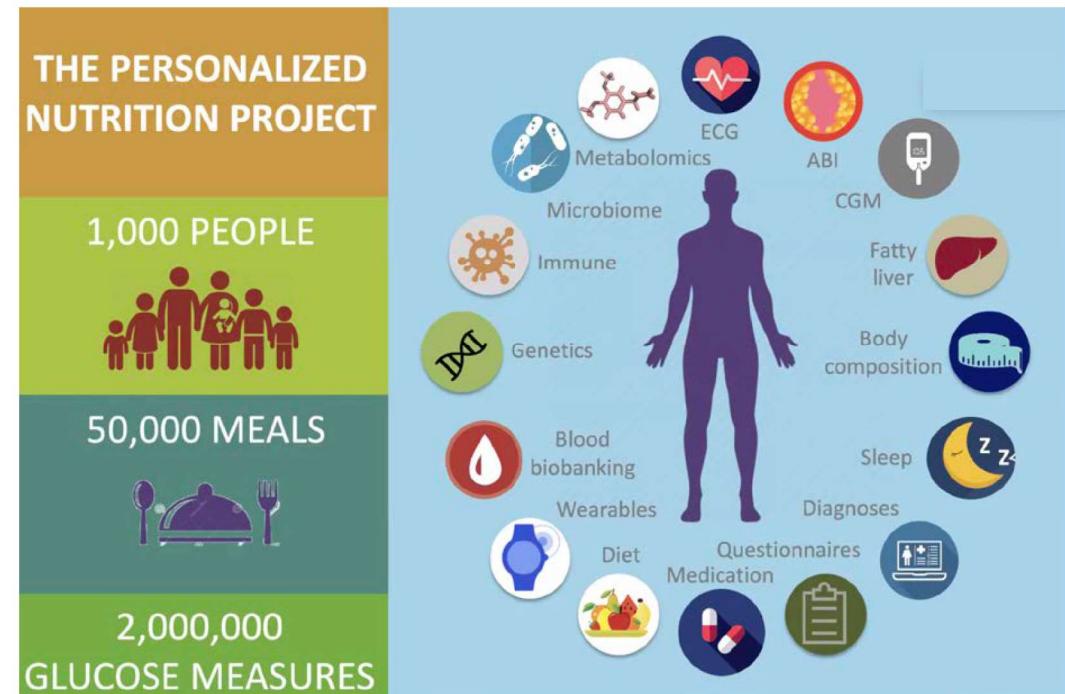
# Inimese väljaheite siirdamine teistele - fekaaltransplantatsioon (FMT)



- 4<sup>th</sup> sajand eKr Hiinas- kasutati toidumürgituse raviks
- *Clostridium difficile* infektsioonid
- IBD, rasvumine, metaboolne sündroom
- Vähiterapia
- Vaja regulatsioone 'uued bioloogilised ravimid'

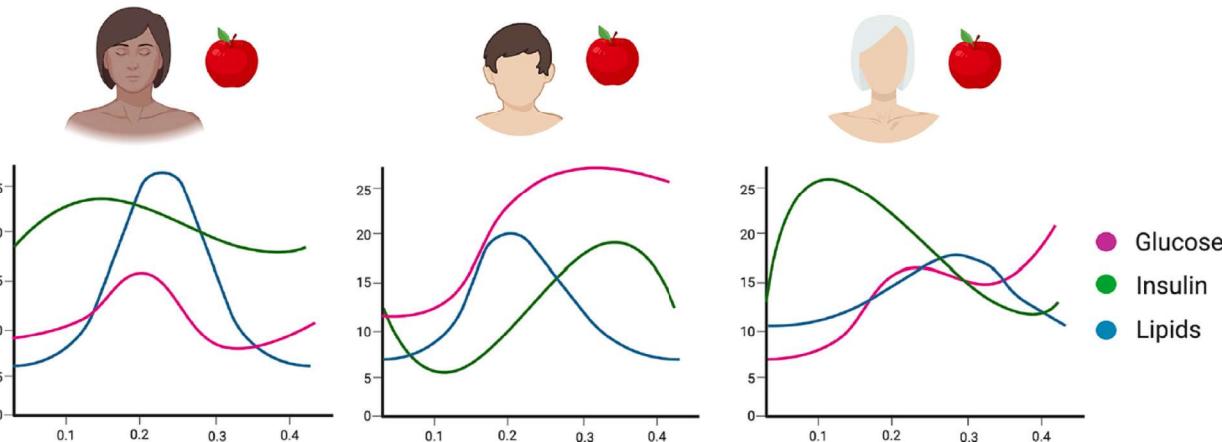
# Milline toit sobib kõige paremini?

Zeevi *et al* (Cell 2015) – koguti toitumise, soolestiku mikrobioomi ja veresuhkru andmed 800 indiviidil ning leiti, et sama toitainet tarbinud inimeste veresuhkru taseme varieeruvus sõltub soolestiku mikrobiobioomi koostisest

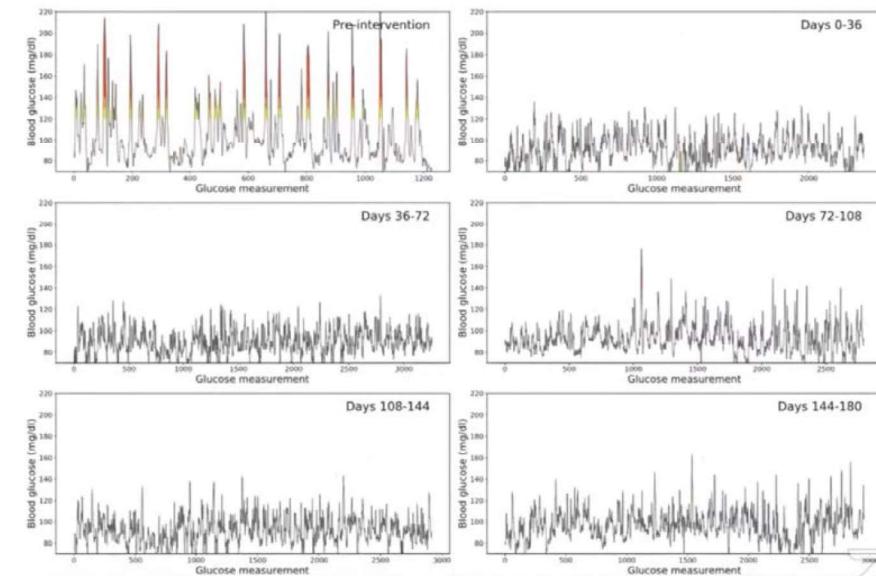


<https://www.youtube.com/watch?v=Ryc5M3Ciytg>

- Söögijärgne veresuhkru tase sõltub soolestiku mikrobioomist
- Välja töötatud mudelid ennustasid toitainete mõju vastavalt soolestiku mikrobioomile ning hoida veresuhkru tase stabiilsena

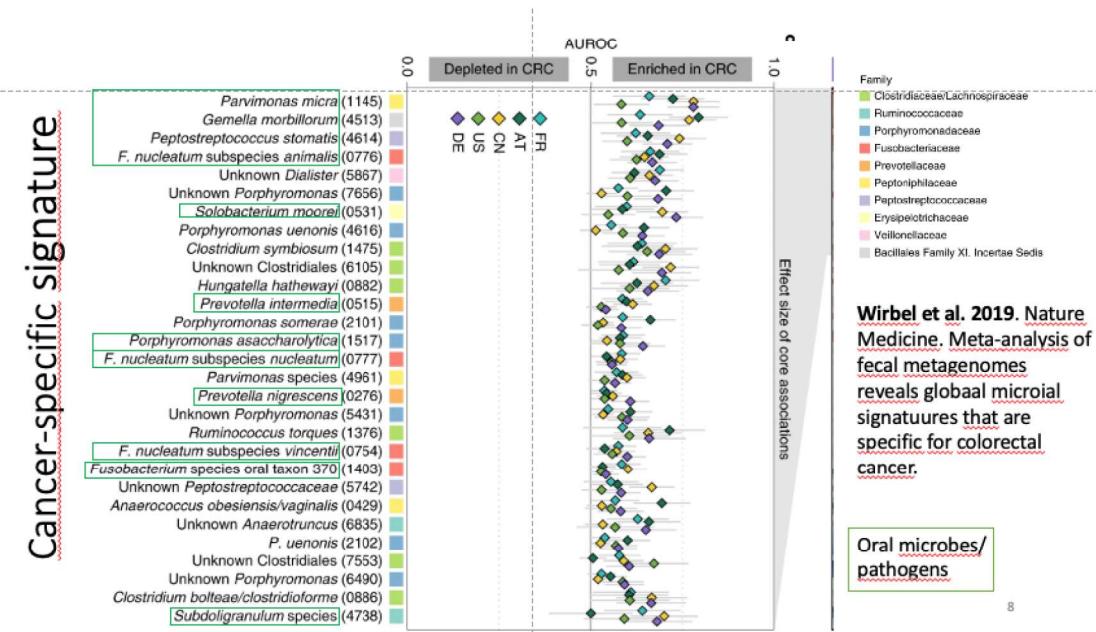
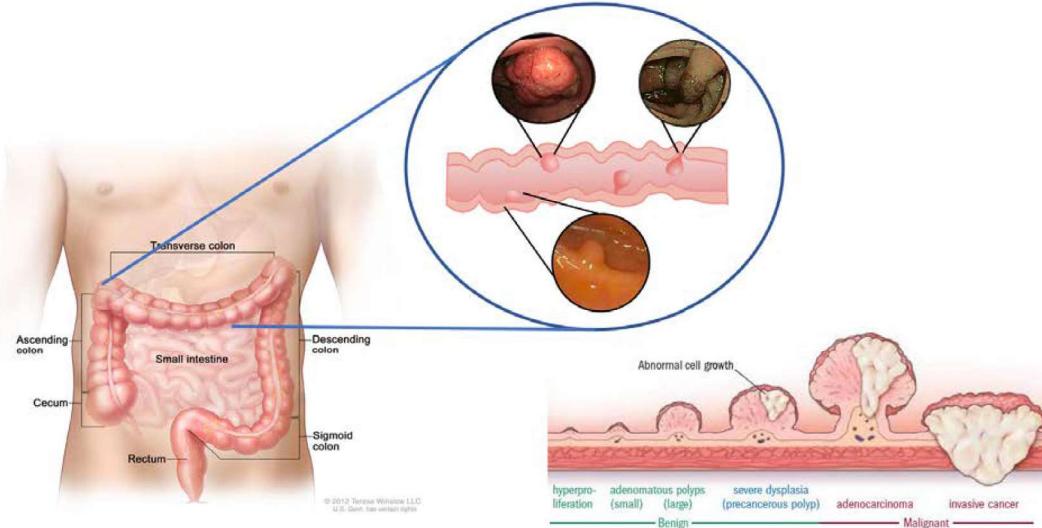


**FIG 2** Person-specific postprandial responses. Genetic and nongenetic factors, such as age, the nature of a meal, habitual diet, level of physical activity, and the microbiome, account for considerable interindividual variability in energetic and endocrine postprandial responses, resulting in large differences in metabolic parameters following identical meals. The image was created at BioRender.



Leshem et al *MSystems* 2020

# Mikrobioom ja jämesoolevähk

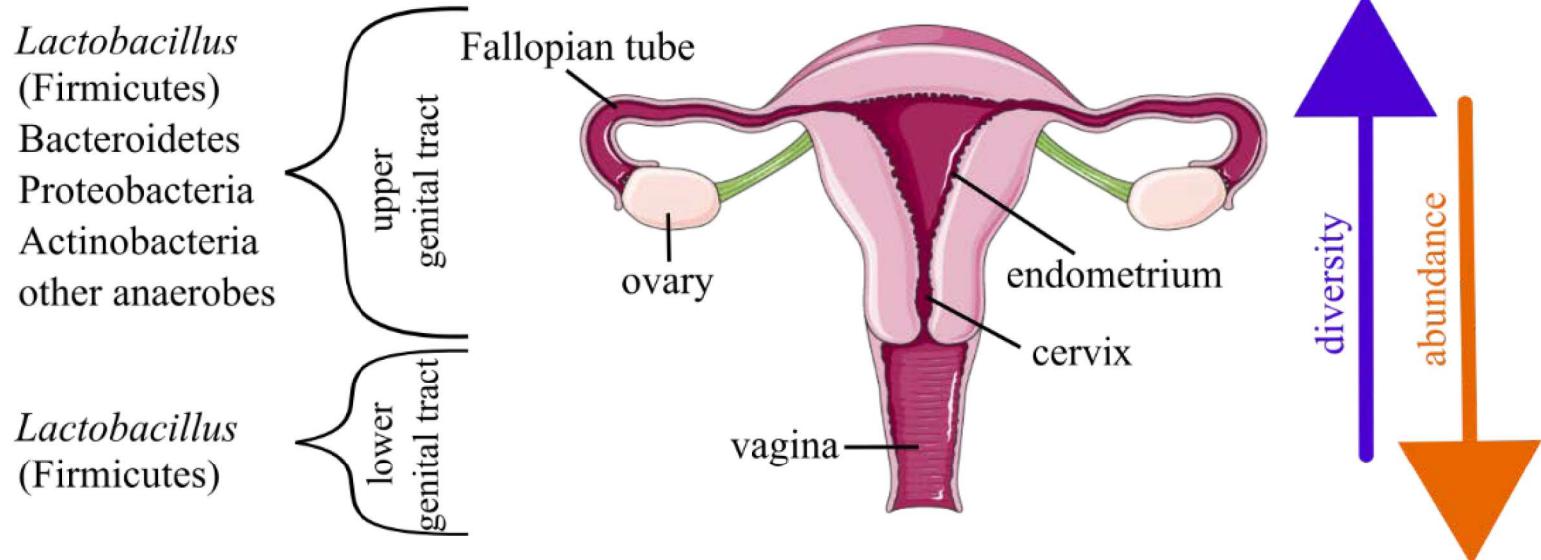


- EU:
  - Enim-diagnoositud vähk
  - Vähisurmadelt teisel kohal
- Kasvutrend noorte täiskasvanute seas (< 50 a)

- Eesti:
  - Diagnoositavate hulk kasvavamas
  - ¼ diagnoose IV staadiumis (15% elulemus)
  - Riiklik sõeluuring: ages 60-68
  - Peitvere (FIT) test ja koloskoopia



# Mikrobioomi ja naiste tervise vahelised seosed



- Polütsistiliste munasarjade sündroom

- 102 PCOS/201 tervet naist Põhja Soome 1966 sünnikohort
- Soolestiku mikrobioomi muutused seotud PCOS-ga seotud ainevahetushäiretega (BMI; Glc tase)

- Endomeetriumi mikrobioom

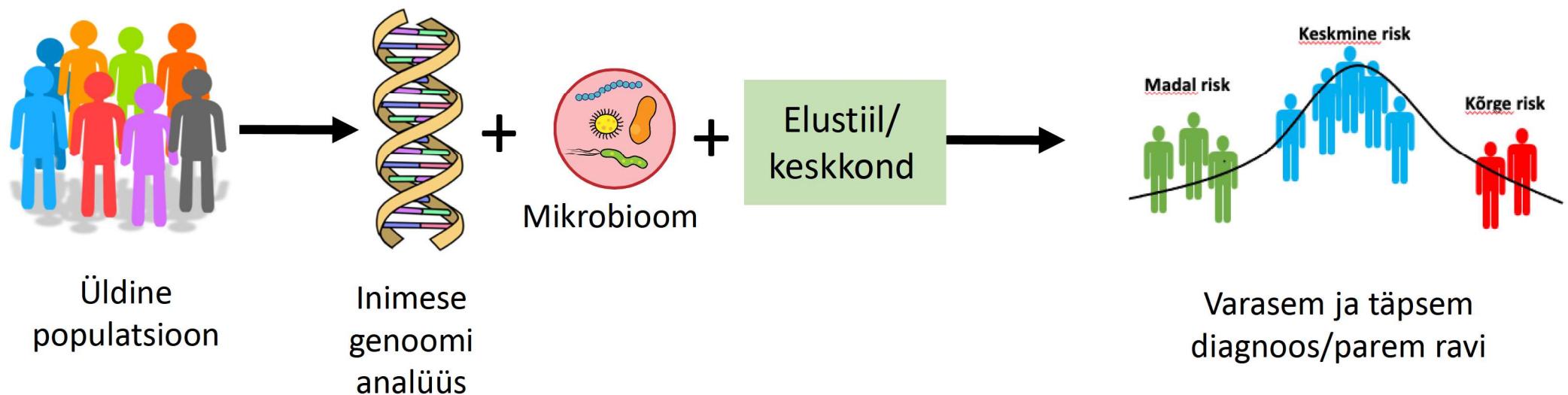
- Endomeetriumi biopsia proovid IVF kliinikust
- Perekond *Lactobacillus* domineerib endomeetriumi koes ja muutused võivad olla setud viljakusega

## Eesti Geenivaramu

- Vabatahtlikusel põhinev populatsiooni biobank
- 202,282 geenidoonorit – 20% eesti elanikonnast
- Terviseparameetrid, elustiil jne
- DNA, vereplasma (meie geenide uurimine)
- Eesti inimgeeniuringute seadus
- Lai informeeritud nõusolek

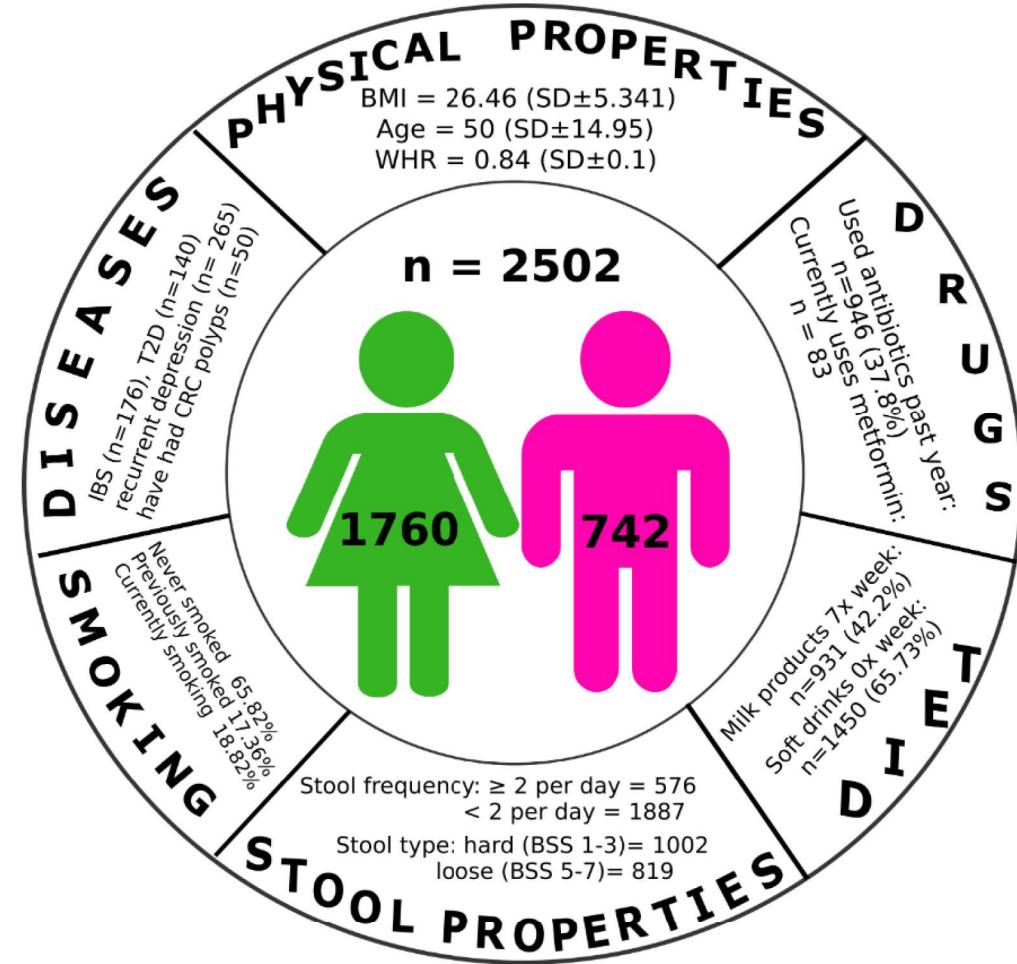


## Kombineerides erinevaid riskifaktoreid saame täpsemmini hinnata haigestumise riski ja määrata ravi



# Eesti mikrobioomi projekt

- 2510 geenidoonorid suu ja soolestiku proovid
- Mikrobioomi analüüs (täielik sekveneerimine) kõigile sooleproovidele
- Ulatuslik andmestik-terviseandmed (EHR), elustiili ja elukeskkonna andmed
- Genoomika andmed (geneetiline kaart, metaboloomika, proteoomika)



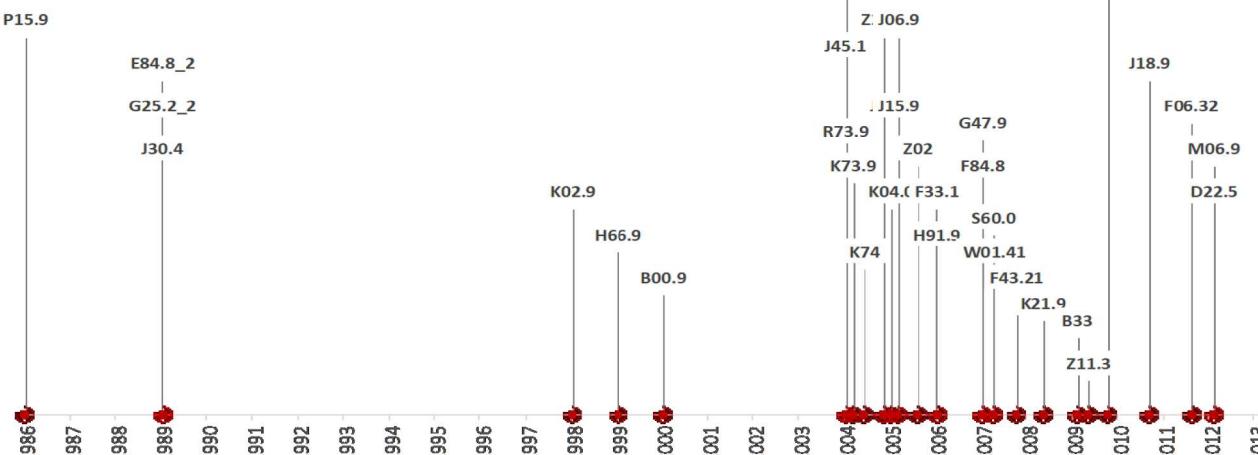
Aasmets O, Krigul KL et al (2022) *Nature Communications*

# Erinevate registrite andmed võimaldavad saada täpsemat terviseinfot

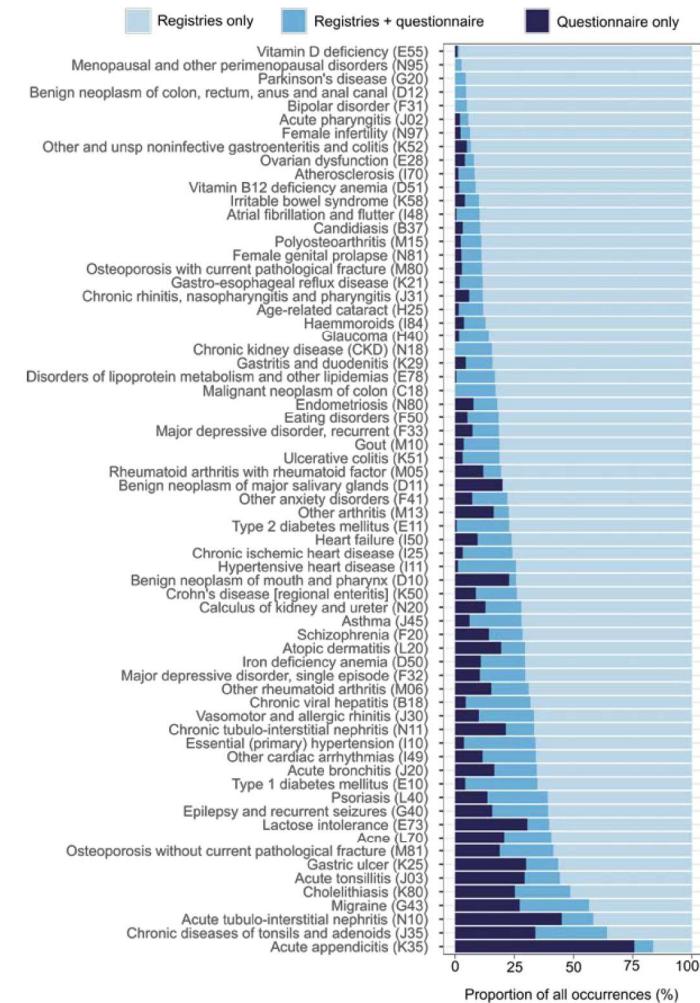
## Erinevad andmestikud

- Antropomeetrilised mõõtmised
- Väljaheite proovide kirjeldused
- Spetsiaalsed küsimustikud:
  - Tervis & haigused, ravimite kasutamine
  - Elustiili andmed (e.g. toit, stress, füüsiline aktiivsus jne.)

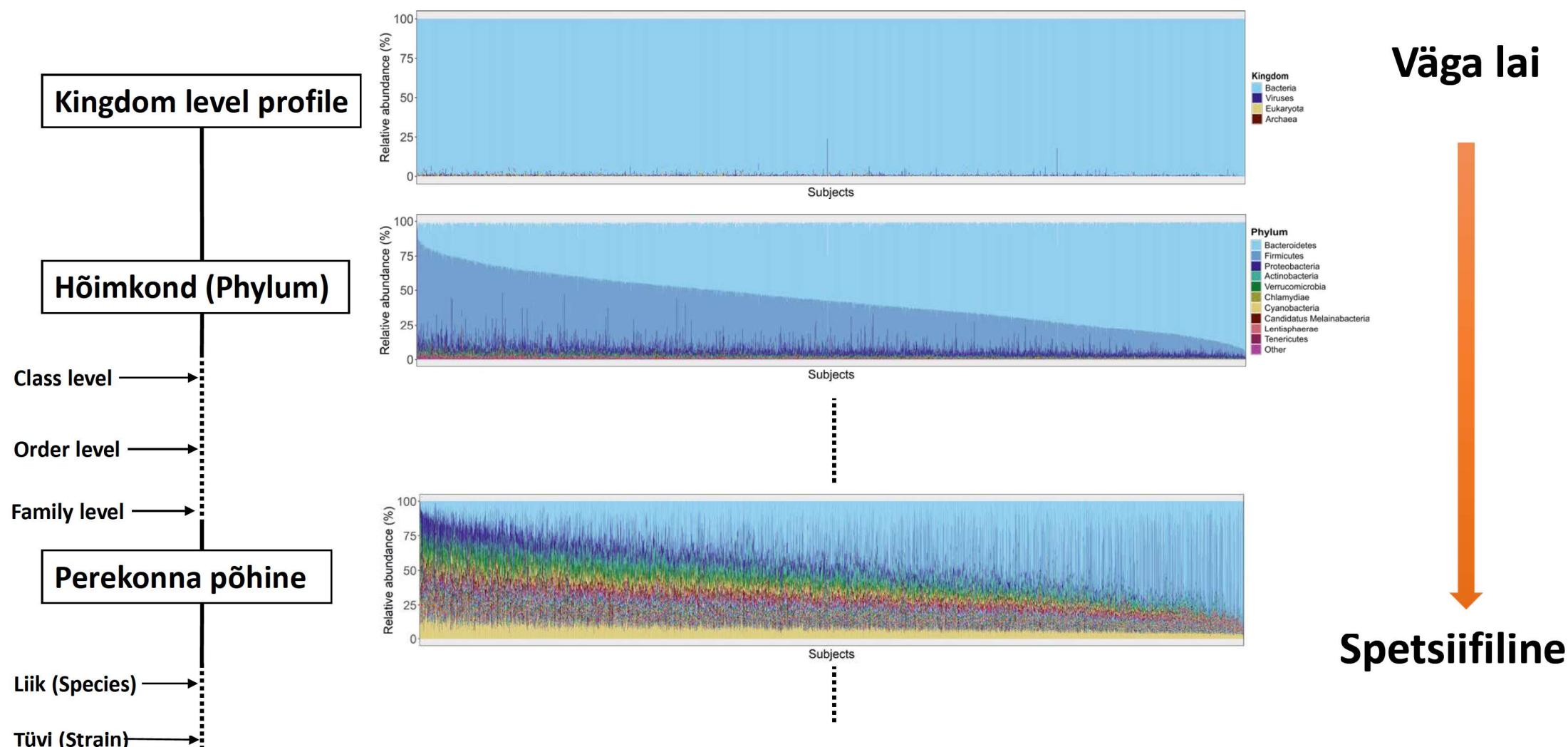
- Linkimine elektooniliste terviseandmetega(EHRs):**
- Eesti Haigekassa (ravimite info, protseduurid, ICD10-10 koodid)
  - Haiglate info
  - Registrid (vähi, surma; sõeluuringud)



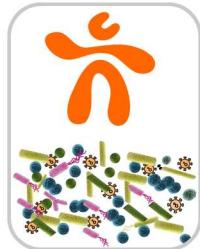
Võimalik jälgida inimese tervist ajas



# Soolestiku mikrobioom on väga varieeruv ja unikaalne



# Mikrobioomi mitmokesitus oli seotud üle 100 erineva faktoriga-elustiil, toit, haigused, meditsiinilised protseduurid, ravimid



## Alfa mitmokesitus

Palju on unikaalseid liike?



180



200



90

## Beta mitmokesitus

Kui sarnane on mikrobioomi profiil?



90%



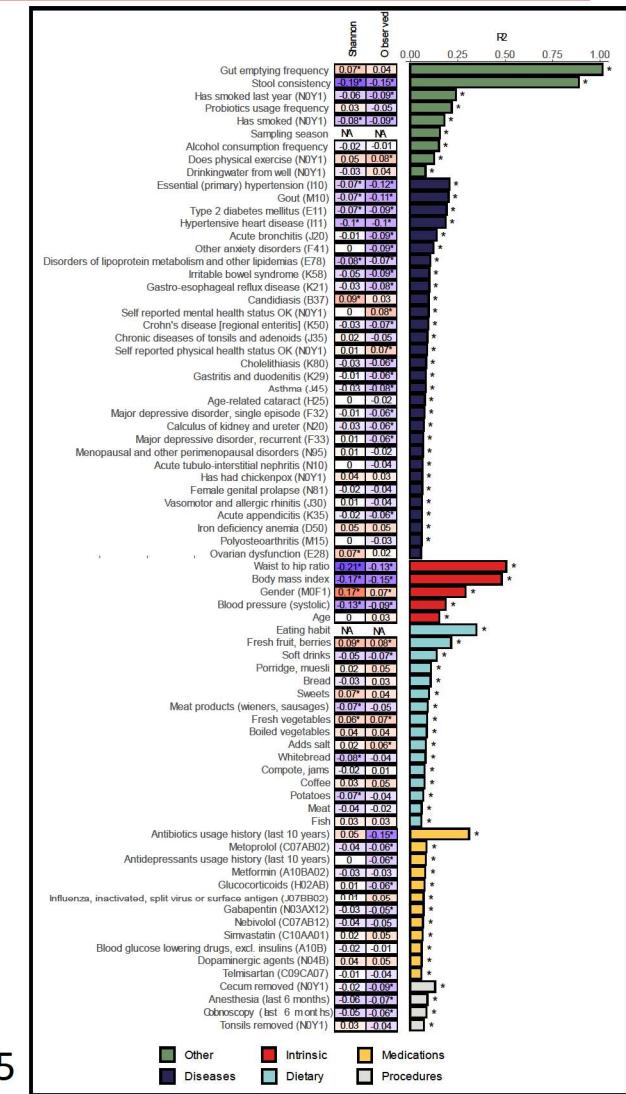
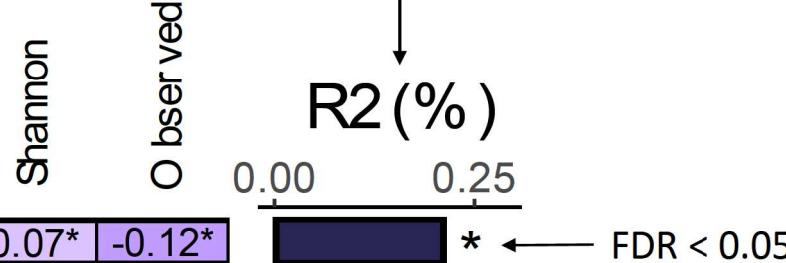
30%



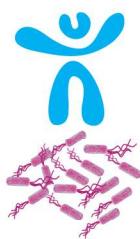
42%

Kuidas alfa mitmokesitus korreleerub uuritava tunnusega?

Kui suure osa mikrobioomi varieeruvusest määrab uuritav tunnus?

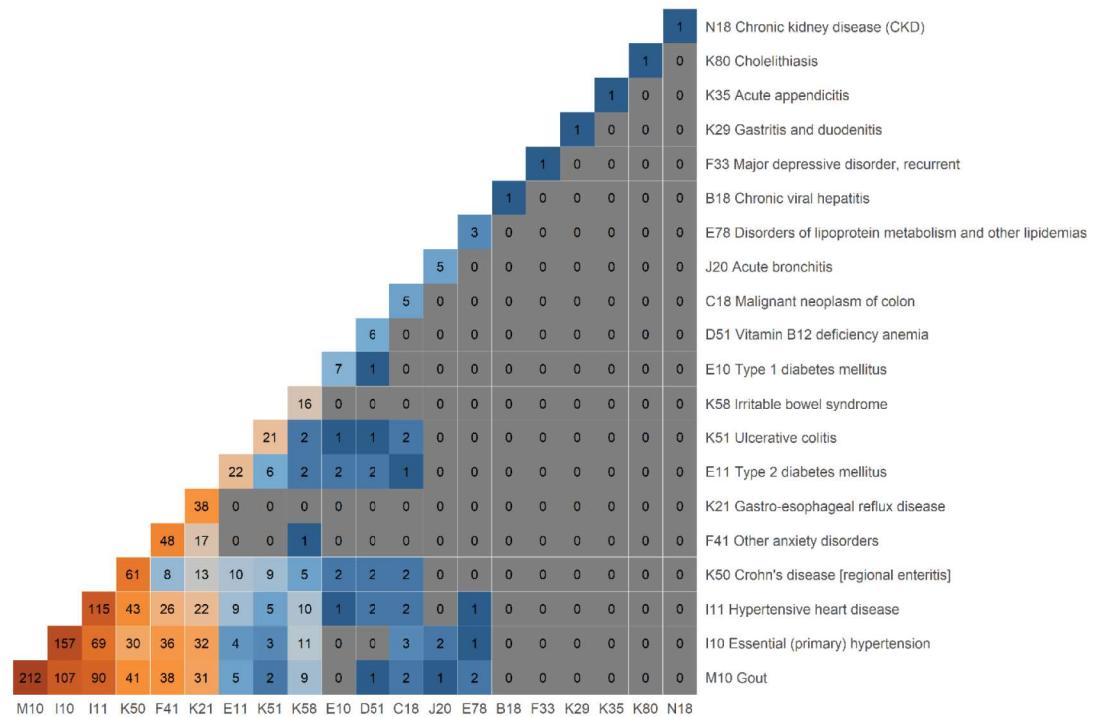


# Kuidas spetsiifilise liigi sagedus on seotud erinevate haigustega?



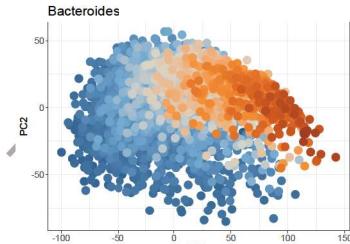
*bakter ~ ... + haigus*

Kokku tuvastasime 1335 seost 20 erineva haiguse, 18 ravimi ja 11 toiduga

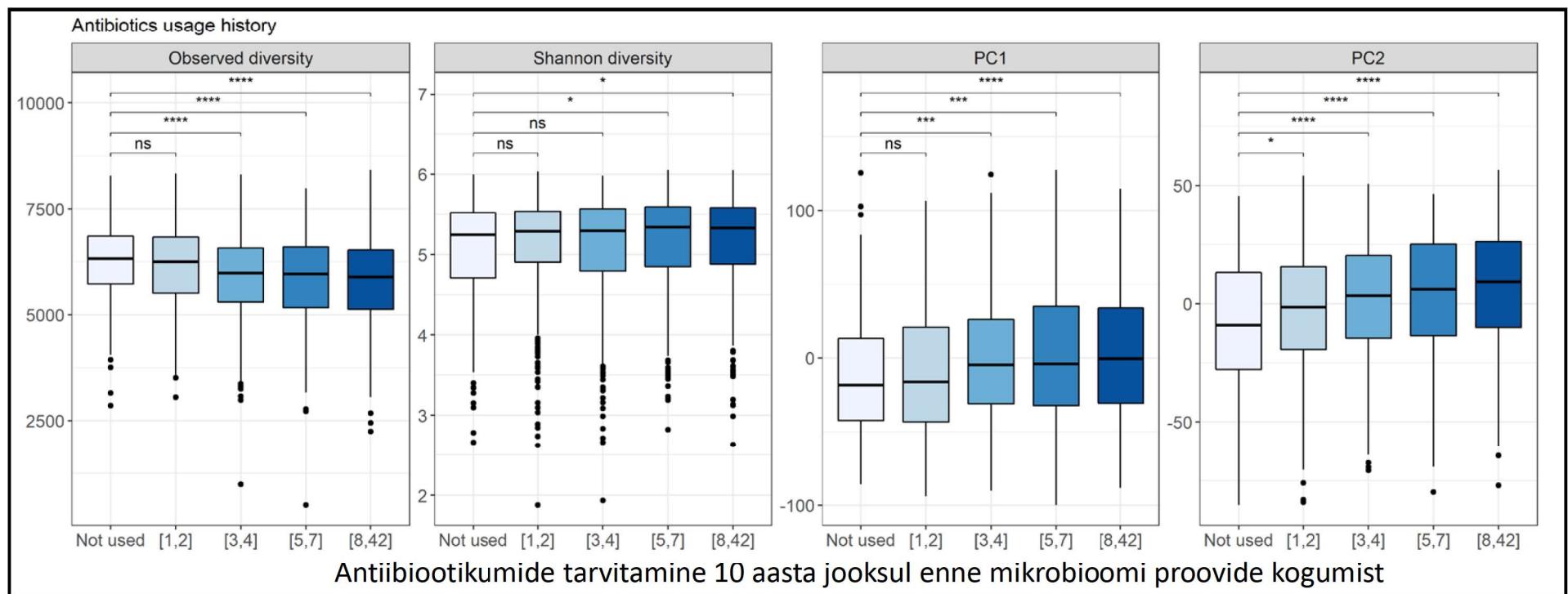


Seosed haigustega (diagonaal) ja sarnaste seoste arv erinevate haigustega (väljaspool diagonaali)

# Pikaaegne antibiootikumide tarvitamine mõjutab mikrobioomi mitmekesisust



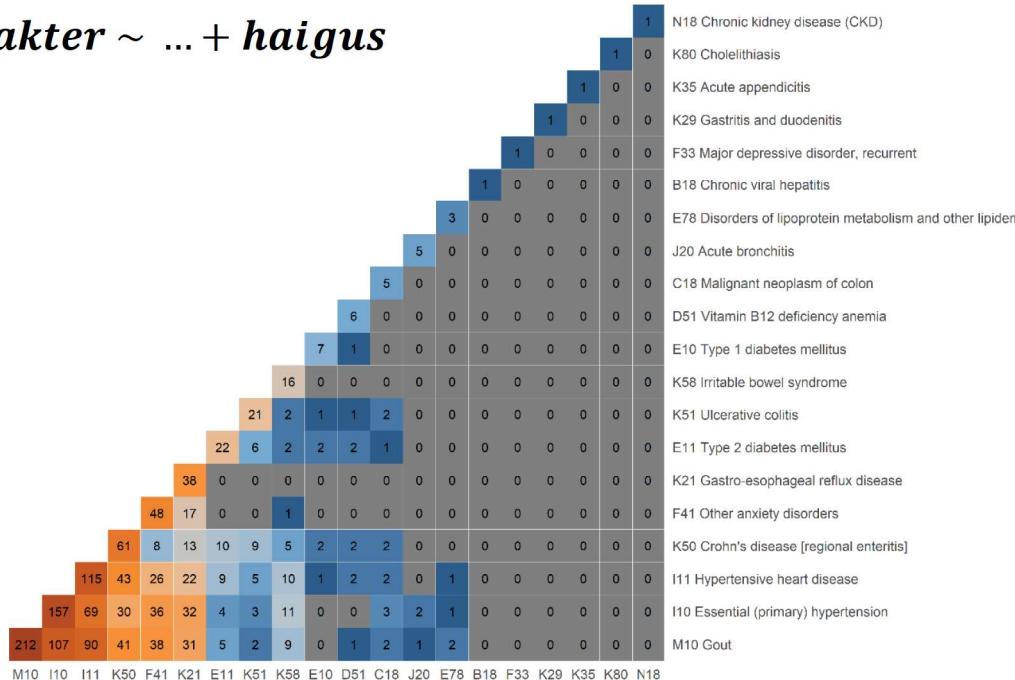
PCA on species abundance profile



# Pika-aegne antibiootikumide tarvitamine mõjutab haiguste-mikrobioomi seoseid

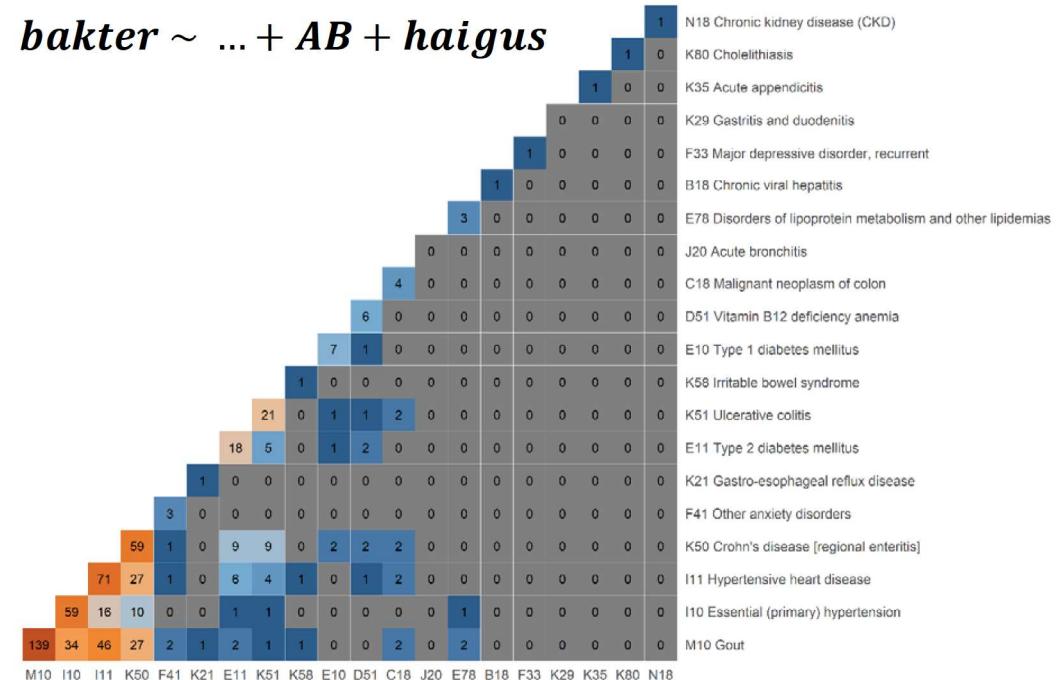
Ilma ravimeid arvestamata

**bakter ~ ... + haigus**



Ravimite efekti arvesse võtmine

**bakter ~ ... + AB + haigus**

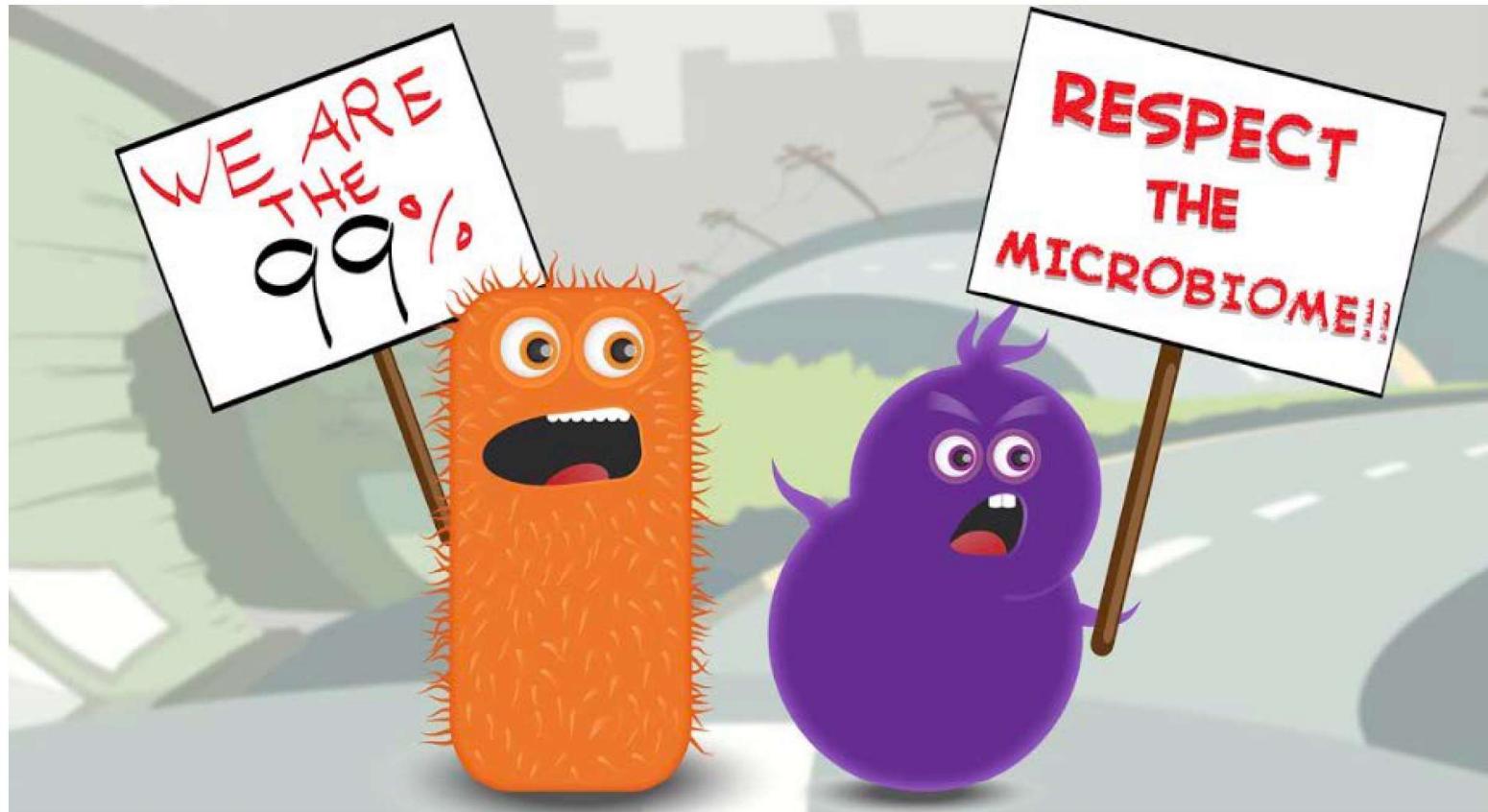


Bakterite ja haiguste vahelised seosed enne ja pärast antibiootikumide kuuri arvestamist

## Kokkuvõte:

- Meil kõigil on unikaalne mikrobioomi kooslus, mida mõjutavad erinevad tegurid (sh. toit, vanus, sugu, tervis, ravimite kasutamine)
- Mitmekesine mikrobioomi kooslus mõjutab meie tervist: immuunsüsteemi, ainevahetust, närvisüsteemi
- Mikrobioomi kooslust on võimalik enda elustiiliga mõjutada (toit, elukeskkond)
- Pikaajne ravimite tarvitamine mõjutab soolestiku mikrobioomi mitmekesisust, mis omakorda mõjutab tervist
- Mikrobioomi muutused on seotud paljude erinevate haigustega, kuid täpseid mehanisme on hetkel teada vähe

# Tänan kuulamast !



Kontakt: Elin.Org@ut.ee