

Elin Org: mikrobioomi uurimisega avanes mulle uus maailm

Meie fookuseks on uurida, kuidas mikrobioom võiks aidata hinnata inimese tervislikku seisundit ja kuidas oleks võimalik neid teadmisi rakendada meditsiinis, rääkis mikrobioomika professor ja mikrobioomi uurimisgrupi juht Elin Org, kelle tööühm pälvis tänavu riigi teaduspreemia, Med24 toimetajale Madis Filippovile.

Pälvisite koos Kreete Lülli, Oliver Aasmetsa ja Kertu Liis Kriguliga riigi teaduspreemia tööde tsükli „Soole mikrobioomi seosed tervisega – uus perspektiiv terviseuuringutes“ eest. Mis ajendas teid uurima soole mikrobioomi seoseid tervisega?

Ma tegin oma doktoritöö Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituudis, valdkonnaks olid inimese genoomi uuringud. Kui läksin järel doktorantuuri, siis ma ei teinud seda teadmise, et hakkan mikrobioomi uurima, vaid see sattus mu tee ootamatult. Töötasin California Ülikoolis Los Angeleses (UCLA) ühes uurimisgrupis, kus oli pooleli erinevate hiireliinidega suur eksperiment, mille eesmärk oli leida geneetilisi faktoreid, mis mõjutavad rasvumist. Kuna mikrobioomi temaatika oli sel ajal haripunktis, siis minu tollane ülemus soovitas mul kogutud hiirte umbsoole proovidest analüüsida soole mikrobioomi. Hakkasin selle kohta lugema, ja olles inimese genoomi uuringute taustaga, avanes mulle uus maailm.

Lisaks inimese enda geenidele on igal inimesel tohtu suur hulk erinevaid mikroorganisme, kel kõigil on oma geneetiline materjal. Praeguseks teame, et neis mikroorganismides on üle saja korra rohkem geene kui meil endal. See maailm justkui avarus mu ees – inimese genoom on ainult üks osa suurest pildist. Me teame, et haiguste kujunemisel on vaja geneetilist riski ning ka elukeskkond ja elustiil on olulised. Nüüd tulid juurde mikroorganismid, kes meiega koos elavad. See teema köitis mind nii palju, et kui ma viie aasta pärast Eestisse naasin, siis kutsuti mind geenivaramusse tööle, et luua oma teadusgrupp. Geenivaramu uurib inimese geene ja

nende seoseid tervisega, kuid puudus teine pool, mikrobioomika, ja mulle anti võimalus hakata seda temaatikat uurima.

Meie grupi fookuseks on uurida, kuidas mikrobioom võiks aidata hinnata inimese tervislikku seisundit ja kuidas oleks võimalik neid teadmisi rakendada meditsiinis. Näiteks prognoosida haigusriske, diagnoosida erinevaid haigusi või personaliseerida ravimeid. Selleks et neid uuringuid läbi viia, on vaja loomulikult andmeid. Sellised andmed Eestis puudusid.

Millest teie teadustööde tsükkel koosneb?

Kogu mikrobioomi uurimisvaldkond on viimase paarikümne aasta jooksul tohtult arenenud. Järjest suurenev teadustööde hulk ja andmete maht ning erinevate analüüsimeetodite kasutuselevõtt seavad uuringutele keerulisi väljakutseid. Kui ma Eestisse tagasi tulin, siis me lõime geenivaramu juurde suure andmestiku. Geenivaramul on olemas populatsioonipõhine valim, kuhu kuulub praegu üle 200 000 inimese. Kogusime paari aasta vältel 2500 geenidoonori suu ja väljaheite proovid, mis võimaldavad uurida nii suu kui ka soolestiku mikrobioomi kooslust. Me kutsume seda Eesti mikrobioomi kohordiks. Võib öelda, et see on maailma mõttes üsna unikaalne valim, sest lisaks nende proovidele, mida me oleme ise kogunud, on meil võimalus saada kõikide uuritavate kohta terviseinfot. Meil on võimalik elektrooniliste terviseandmete põhjal kaardistada nende inimeste tervisekulgu, vaadata, milliseid haigusi on nad põdenud või milliseid ravimeid tarvitanud. Oluline on ka see, et me näeme pärast proovi võtmist, milline on inimeste edaspidine tervisetekond. Lisaks on meil

olemas rikkalik elustiili ja elukeskkonna andmestik, mida kogusime koos proovidega. See võimaldab hinnata näiteks inimese toitmisharjumusi, elukeskkonda, tema muid elustiili valikuid nagu füüsilist aktiivsust, stressitaset jne. Selles mõttes on tegemist unikaalse kohordiga, mis võimaldab väga erinevates tahkudes uurida, kuidas mikrobioom mõjutab inimese tervist.

Teaduspreemiaks esitasime viimase nelja aasta jooksul avaldatud üheksa teadusartiklit. Kirjeldasime Eesti mikrobioomi kohorti, seda, milline on eestlaste mikrobioomi kooslus ja mis mõjutab soolestiku mikrobioomi varieeruvust. Siia maani oleme keskendunud soolestiku mikrobioomi komponendist peamiselt bakteritele. Oleme väga täpselt analüüsinud kogu valimi geneetilist materjali ja sekveneerinud sügavalt proovis esinevad bakterigenoomid. See võimaldab meil küsida, millised mikroobid seal elavad ja millised on nende mikroorganismide funktsioonid. Näitasime, et mikrobioomi mõjutavad väga mitmed faktorid: sugu, vanus, ravimid, haigused, elustiilivalikud jm.

Meie üks märkimisväärsim leid oli see, et korduv antibiootikumide tarvitamine viimase kümne aasta jooksul mõjutas väga olulisel määral soolestiku mikrobioomi. Traditsiooniliselt on arvatud, et antibiootikumid mõjutavad mikrobioomi koosseisu ainult lühiajaliselt, kuid meie analüüs näitas, et juba 3–4 antibiootikumikuuri viimase 10 aasta jooksul viib oluliste muutusteni, isegi kui viimasel kuuel kuul antibiootikume tarvitatud ei ole.

Sellest tööst lähtudes soovisime edasi uurida, millist mõju võib see avaldada soole kaitsebarjäärile, kui inimesed on tarvitanud korduvalt antibiootikume ja nende soole mikrobioom on muutunud. Valisime Eesti mikrobioomi kohordist väga põhjalike kriteeriumite järgi kaks gruppi inimesi. Esimeses olid geenidoonorid, kes olid viimase viie aasta jooksul läbinud üle viie antibiootikumikuuri, kuid ei olnud antibiootikume tarvitanud viimase kuue kuu jooksul enne proovi andmist ning teine oli kontrollgrupp, kes viimase kümne aasta jooksul ei olnud üldse antibiootikume tarvitanud. Viisime inimese mikrobioomi üle kahele hiiregrupile ning näitasime, et nendel hiirtel, kes said korduvalt antibiootikume tarvitanud inimeste mikroobikoosluse, olid väga selged muutused soole limaskestas.



Elin Org

Lima on väga oluline kaitsebarjääri tekkeks, et patogeenid ei läheks soole limaskestast läbi vereringesse. Nägime, et nendel hiirtel, kes said korduvalt antibiootikume tarvitanud inimeste mikroobikoosluse, vähenes lima tootvate karikrakkude arv ning vähenes ka limakihi paksus ja läbilaskvus. Neil hiirtel muutus mikrobioomi kooslus soolestikus väga selgelt, suurenes limakihti lagundavate bakteriliikide arvukus. Lisaks muutus metaboliitide profiil ning esines suurem kõhurasva protsent, mis viitas muudele füsioloogilistele muutustele.

Tsüklis oli lisaks veel erinevaid töid ja mitmeid koostööartikleid. Näiteks oli meie fookus naistehaigustel, mille puhul võiks soole mikrobioom olla seotud selliste haigustega nagu polütsüstiline munasarjade sündroom (PCOS) ja endometrioos. Lisaks oli kaks suuremat koostööprojekti, kus me vaatasime, kuidas mikrobioomi kooslus võiks olla seotud inimese geneetikaga ning kuidas me saame suuremate kohortide puhul arvutuslikke mudeleid või meetodeid välja arendada.

Millistest tulemustest võiks veel rääkida?

Näiteks ühes töös vaatasime, kas on võimalik kasutada Eesti jämesoolevähi söeluuringu proove mikrobioomi määramiseks. Vähki haigestumine on kogu maailmas üsna

suures kasvutrendis ja üks vähk, mille sagedus rahvastikus väga kiiresti suureneb ning mille kasv on märkimisväärne just nooremate täiskasvanute seas, ongi jämesoolevähk. Jämesoolevähi sõeluuringu käigus uuritakse väljaheiteproovist, kas seal esineb peitverd. Kui peitveri tuvastatakse, siis saadetakse inimene edasisteks uurin-guteks koloskoopiasse. See on ebameeldiv ja kulukas protseduur. Me teame, et igal aastal tuvastatakse Eestis niimoodi üle saja uue vähijahu. Soolevähk on pikaajaline protsess – algul tekivad polüübid, ja kui need sõeluuringu raames tuvastatakse ja eemaldatakse, siis on elulemus väga kõrge.

Viimastel aastatel tehtud teadustööd näitavad selgelt ka seda, et jämesoolevähi kujunemisega kaasnevad muutused soole mikroobioomis ning neid muutusi on võimalik tuvastada ja seeläbi soolevähi avastamist paremaks teha. Kui haiguse tuvastamiseks saaks kasutada lisaks peitverele muutusi mikroobioomi koosluses, kasutada integreeritud testi, siis see aitaks muuta vähieelsete seisundite diagnoosimise palju täpsemaks. Me näitasime, et Eesti jämesoolevähi sõeluuringu peitveretestide proovidest on võimalik mikroobioomi edukalt analüüsida ning see annaks võimaluse kasutada neid proove varajaseks diagnostikaks ja täiendavateks uuringuteks ilma lisakoormuseta patsiendile. Nende muutustega, mida me mikroobioomis näeme, saaksime tegelikult prognoosida ka teisi soolehaigusi.

Järgmise sammuna oleme alustanud Tartu Ülikooli sisekliiniku ja hematoloogia-onkoloogia kliinikuga koostööd, mille eesmärk on tuvastada soolevähi tekkega seotud muutusi mikroobioomis.

Kui kaugel me sellest oleme, et arstid saaksid mikroobioomi andmeid kasutada diagnostikas?

Kuigi mikroobioomi uurimises on väga aktiivne teadustöö käinud üle kümne aasta, ei ole me tegelikult veel väga lähedal sellele, et saaksime seda praegu reaalses diagnostikas kasutusele võtta, aga meil on võimalik prognoosida haiguste, kaasa arvatud vähi teket. Ilmunud on ulatuslikke teadustöid, mis näitavad mikroobioomi analüüsi kui prognostilist markerit. Üks, mis on esirinnas, ongi jämesoolevähk. Ka pankreasevähi puhul on avaldatud paar väga head tööd, kus on näidatud soole mikroobioomi rolli prognostiliseks ennustamiseks. Need kõik

on teaduslikus mõttes usaldusväärsed tööd, mis põhinevad erinevatel valimitel ja andmetel.

Teadustulemuste tervishoidu rakendamine on väga pikk protsess, millele eelneb põhjalik teadustöö. Me sooviksime erinevate osapooltega koostööd teha, et jõuda samm-sammult sinnani, et saaksime piisavalt teadustöö läbiviimiseks proove ja andmeid, mis aitaks tuvastada senisest täpsemaid prognostilisi markereid ning lõpuks neid meditsiinis rakendada. Aga praegu ühtegi sellist testi, mis oleks meditsiinisüsteemis ära hinnatud, minu teada veel pole. Mikroobioomist rääkides on kõige suuremad edasimineked põletikuliste soolehaiguste osas, kus on tehtud väga palju uuringuid ja otsitakse lähenemisi, kuidas mikroobioomi on võimalik muuta. Üks muutmise viis on fekaaltransplantatsioon ehk põhimõtteliselt see, mida tegime inimeselt hiirtele, aga siis inimeste puhul, kus ravi eesmärgil viiakse fekaalne materjal tervelt inimeselt haigele inimesele. Näiteks on fekaaltransplantatsioon efektiivsem viis *Clostridium difficile* raviks.

Ütlesite, et uurisite lisaks antibiootikumidele ka teiste ravimite mõju mikroobioomile?

Vaatasime kõiki ravimeid, mida 2500 geeni-doonorit, kes meil valimis on, tarvitavad ja on varem tarvitanud. Nägime sama nagu antibiootikumide puhul, et väga paljudel ravimitel on meie soole mikroobioomile suur mõju. Näitetena võib tuua täiesti tavalised ravimid nagu prootonpumba inhibiitorid, antipsühhootikumid, depressiooniravimid. Kui mõtleme sellele, kui palju on tänapäeval suurenenud antidepressantide tarvitamine ja me teame, et neil on mõju mikroobioomile, siis me tegelikult ei tea täpselt, missugune on tulevikus nende efekt meie tervisele. Näiteks oli antibiootikumidel mõju soolebarjäärile, mille häiritus võib mõjutada mitmete haiguste teket. Antidepressantide, depressiooni ja mikroobioomi seoste selgitamine on üks teema, millega tegeleme.

Kas vaatasite ka käsimüügiravimeid?

Ei, käsimüügiravimitega on väga keeruline, kuna tervise infosüsteemist näeme vaid väljaostetud retseptiravimeid. Ehk siis vaatasime põhimõtteliselt kõiki neid ravimiklasse, mis seal olid. Näiteks teame, et teist tüüpi diabeedi ravimid ja vererõhku alandavad ravimid mõjutavad soole mikroobioomi.

Lisaks, kui kõigepealt vaatasime antibiootikumide üldiselt, siis nüüd läksime natuke sügavamale, vaadates, kuidas antibiootikumide erinevad klassid mikrobioomile mõjuvad. Tegelikult on näha, et kõik nad mõjutavad, aga teatud antibiootikumiklassid on natuke suurema mõjuga.

Mida võiks veel välja tuua, mis mikrobioomi kooslust mõjutab?

Iga inimese mikrobioom on sama isikupärane nagu sõrmejalg. Mikrobioomi kooslust mõjutavad läbi elu paljud tegurid. Soole mikrobioomi puhul on toitumine number üks. Samuti on olulised elukeskkond ja meie eluviis ehk füüsiline aktiivsus, stressitase, alkoholi tarvitamine, suitsetamine. Lisaks siis ravimid.

Nende tegurite mõju on kahesuunaline. Näiteks toitumine mõjutab meie mikrobioomi koosseisu, aga samas mõjutab mikrobioom seda, kui hästi või halvasti suudame toitaineid lagundada. Ka ravimite puhul on väga selgelt teada, et ravimite tarvitamine muudab soole mikrobioomi, aga ka vastupidi, see, milline on meie mikrobioomi kooslus, mõjutab ravimite metabolismi ja ravivastust. See on üks suur küsimus, mis mind isiklikult väga huvitab: kuidas meie mikrobioomi kooslus aitab metaboliseerida ravimeid?

Kas või mis ulatuses on võimalik mikrobioomi taastada, kui näiteks on olnud pikem ravikuur?

Praegune konsensus on, et me tegelikult ei teagi, mis on terve mikrobioom. Pole referentsväärtusi. Me saame rääkida mikrobioomi muutustest teatud haiguste korral, kui võrdleme neid tervete inimestega. Näiteks rasvumise, põletikulise soolehaiguse või vaimse tervise häire korral. Kuidas saab mikrobioomi muuta? Ilmselt on hetkel parim lahendus tervislik toitumine. See mõjutab soole mikrobioomi väga suurel määral. On selge, et inimestel, kes söövad mitmekesist ja kiudainerikast toitu, on mikrobioomi kooslus mitmekesisem. Kui me hävitame antibiootikumidega selle koosluse korraks ära – sest peame vajaduse korral antibiootikume ikkagi võtma –, siis teadus proovib liikuda sinna poole, et meil oleks võimalik tulevikus sihtida ravimitega ainult patogeenne, hävitamata kogu ökosüsteemi.

Siin oleme teaduslikus mõttes aga üsna lapsekingades. Ühe võimalusena kasutatakse

mikrobioomi taastamiseks ka fekaaltransplantatsiooni, aga selle selget efekti on suudetud näidata praegu ainult *Clostridium difficile* raviks. Selline transplantatsioon eeldab, et meil on arusaam, milline on üks terve mikrobioom, sest me peame välja valima sobiva doonori. Loomulikult on olemas ka pre-, pro- ja postbiootikumid ning ka selles osas areneb teadus väga kiiresti.

Kuidas teema uurimisega edasi lähte ja milliste uuringute järele näete vajadust?

Meil on vaja rohkem ja pikaajalisi andmeid. Kui me teame, et mikrobioomi mõjutavad väga paljud faktorid terve eluea jooksul, siis kahjuks ei piisa ühest mikrobioomi andmekogumise punktist. Meil oleks vaja neid proove võtta eri ajal, et välja selgitada, milline on dünaamiline muutus. Seejuures on soole mikrobioom ainult üks osa. Pilt peaks olema laiem. Me peaksime arvestama ka inimese teisi kehapaikmeid ning peale bakterite uurima teisi proovis olevaid mikroorganisme nagu arhead ja viirused. Oleme küll kogunud suuproove, aga vahendite puuduse tõttu oleme neid saanud vähe analüüsida. Näiteks teame juba, et suupatogeenidel võib olla oluline seos mitmete haiguste, sh soolevähi puhul.

Me jätkame kindlasti ravimite mõju uurimist. Osaleme ühes hiljuti alustatud suuremas uuringus, kus hinnatakse ennetava statiinravi tõhusust inimestel, kel on kõrge geneetiline risk südame-veresoonkonna haiguste tekkeks. Selles uuringus tahame vaadata, kuidas mikrobioom mõjutab statiinravi. Antidepressandid on kindlasti ravimid, mis meid väga huvitavad.

Tööpöld on tohutult lai ja kõigis sellistes uuringutes on vaja teha koostööd. Meil on käimas mitmed uuringud, kus koostöös arstidega vaatame mikrobioomi mõju erinevatele haigustele nagu näiteks põletikulised soolehaigused, reumatoidartriit, Parkinsoni tõbi. Viimase kümne aasta jooksul on loodud üha suuremaid populatsioonikohorte. Kui meie kohort oli viis aastat tagasi üks suuremaid, siis Põhjamaades on kohortide suurused viimase mõne aasta jooksul kasvanud tohutult. Näiteks on Rootsis populatsioonipõhine kohort, kus on üle 30 000 inimese, ja Soomes kohort, kus on 10 000 inimest. Selliste kohortide ja uuringute tegemine nõuab aga suurt panust ja korralikku rahastust.