

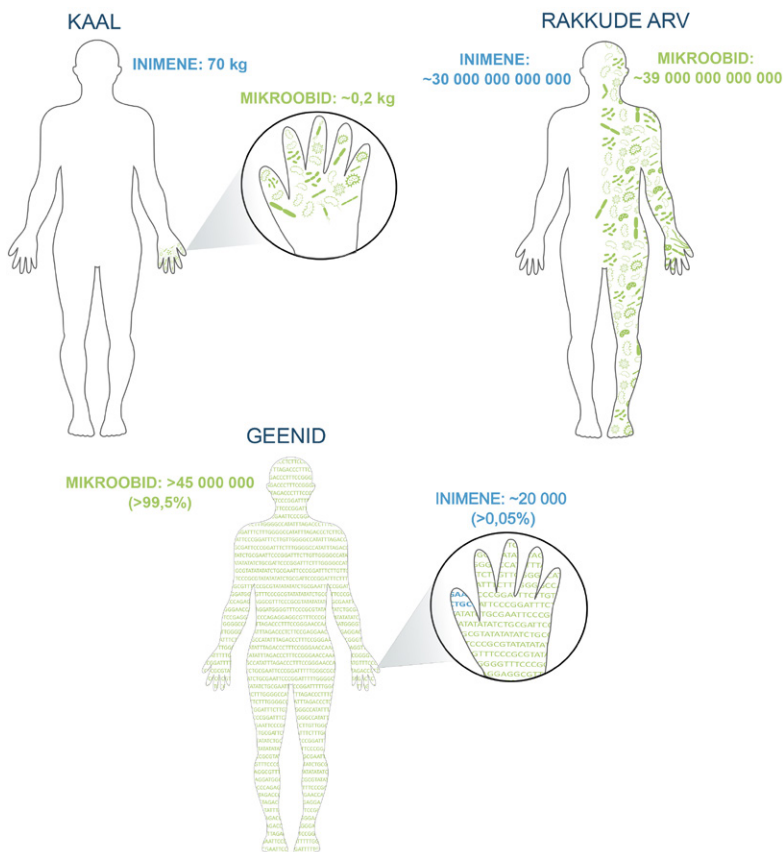
SOOLE MIKROBIOOMI SEOSSED TERVISEGA – UUS PERSPEKTIIV TERVISEUURINGUTES

Elin Org (töörühma juht), Kreete Lüll, Oliver Aasmets,
Kertu Liis Krigul (Tartu Ülikool)

*Teaduspreemia arsti- ja terviseteaduste valdkonnas tööde tsükli
„Soole mikrobioomi seosed tervisega – uus perspektiiv
terviseuuringutes“ eest*

Sõna „mikrobioom“ viitab mikroorganismide kogumile, mis elab inimese (või muu organismi) kehas ja selle pinnal. Mikroorganismid – bakterid, viirused, seened ja arhed – moodustavad keerulise ökosüsteemi, mis mõjutab märkimisväärselt inimese tervist. Mikrobioomikooslus on seotud seedimise, immuunsüsteemi, ainevahetuse ja isegi vaimse tervisega.

Mikrobioomi uurimine sai alguse juba 17. sajandil, kui Antoni van Leeuwenhoek vaatas mikroskoobi all oma hambakaabet ning kirjeldas seal olevaid objekte, mida ta nimetas sõnaga *animalcules*, mida võiks tõlkida kui „väikesed loomakesed“. Leeuwenhoek kirjeldas, et mõned isendid olid liikuvad, ning märkis, et osa neist olid pulgasarnased, osa spiraalsed. Mikrobioomika ehk mikroorganismi kogumite pärilikkusaine (DNA) uurimine sai uue hoo sisse 21. sajandi alguses seoses sekveneerimise tehnoloogiate arenguga, mis võimaldas hakata mikrobioomi uurima täpsemalt ja süsteemsemalt. Neist tehnoloogilistest edusammudest lähtuvalt olemegi saanud teada mikroobide kriitilisest rollist nii inimese tervises kui ka globaalsetes ökosüsteemides. 2007. aastal algatas USA National Institute of Health ambitsioonika inimese mikrobioomi projekti (Human Microbiome Project, HMP), mille eesmärk oli kaardistada inimkeha mikrobioomid ja hakata lahti harutama nende rolli tervises ja haigustes. Tänu sellele ja teistele sarnastele projektidele on mikrobioomist saanud üks olulisemaid ja juhtivamaid uurimisvaldkondi kaasaegses biomeditsiinis, millel on potentsiaal muuta arusaama inimese tervisest, haiguste väljakujunemisest ning ravist. Öeldakse, et inimese mikrobioomi koosseis võib olla sama isikupärane kui sõrmejälgi. Mikrobioomi mõjutavad eluea jooksul dünaamiliselt toitumine, keskkond, eluviis, ravimid (eriti antibiootikumid) ning eelnimetatud faktorite mõju on sageli kahesuunaline. Näiteks mõjutab toitumine meie mikrobioomi koosseisu, aga samas mõjutab mikrobioom ka seda, kui hästi (või halvasti) inimene suudab toitaineid lagundada. Samasugune kahesuunalisus on näha ka



Joonis 1. Inimese erinevate tunnuste, nagu kaalu, rakkude ning geenide arvu suhe mikroobide vastavate parameetritega (modifitseeritud Krigul, 2024).

ravimite puhul: ravimite tarbimine võib viia muutusteni soolestiku mikrobioomi koosluses, kuid samal ajal võivad erineda bakterid meie soolestikus mõjutada ravimite metabolismi.

Mikrobioomika uurimine on kaasa toonud ka uusi ravivõimalusi. Näiteks kasutatakse soolebakterite siirdamist (FMT – fekaalmikrobioota siirdamine) raskete sooleinfektsioonide, nagu *Clostridium difficile*, raviks. Samuti uuritakse, kuidas mikrobioomi kasutada ülekaalu, diabeedi, autoimmuunhaiguste ja isegi depressiooni raviks ja ennetamiseks. Kuigi mikrobioomi uurimine on alles arenemisjärgus, kasvab valdkond kiiresti. Uute tehnoloogiate abil suudetakse järjest paremini mõista, kuidas mikroobid suhtlevad nii omavahel kui ka peremeesorganismiga. Tulevikus võib mikrobioomi analüüs saada tavameditsiini lahutamatuks osaks, pakkudes personaalseid toitumis- ja ravisoovitusi ning aidates kaasa tervise hoidmisele.

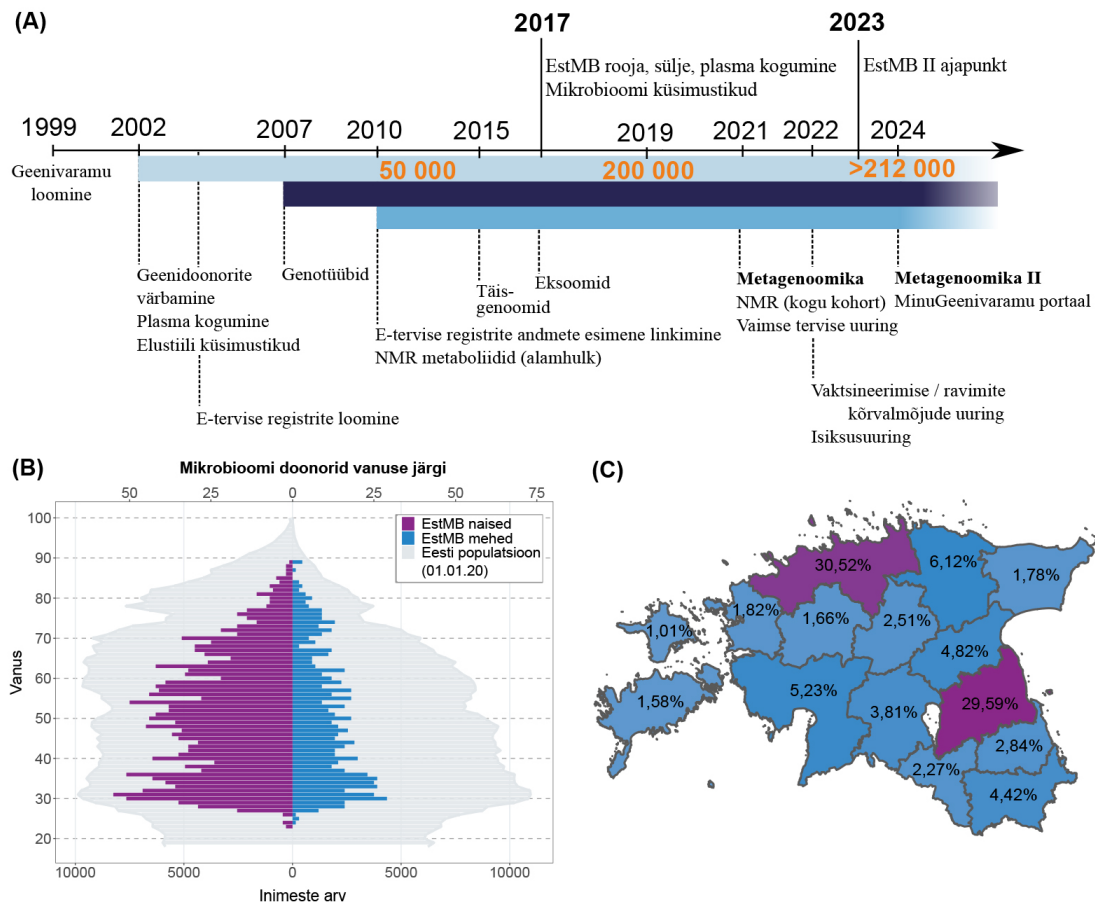
Mikrobioomi roll inimese tervises

Kuigi kaalult pole inimese mikrobioom väga kogukas, on mikroorganismide arv ning geneetiline potentsiaal üüratu. Hinnanguliselt on inimese kehas iga raku kohta 1,3 mikroobirakku, ületades sellega inimese enda rakkude hulga. Erinevaid geene võib mikroobidel olla inimkehas aga enam kui 100 korda rohkem inimeste geenidega võrreldes (joonis 1). Kõige mitmekesisem mikrobioomikooslus inimkehas asub seedetrakti jämesoole osas.

Need mikroskoopilised kaaslased ei aita ainult toidu seedimisel, vaid mõjutavad meie immuunsüsteemi, ainevahetust ning haiguste teket ja kulgu. Tartu Ülikooli genoomika instituudi mikrobioomi töögrupi teadustöö fookuseks on mikrobioomi mustrite abil inimese tervisliku seisundi hindamine, haiguste riski prognoosimine ja ravimite tarvitamise mõjude kirjeldamine. Nende küsimuste lahendamine eeldab mitmekihilise andmestiku olemasolu. Soolestiku mikrobioomi kirjeldamiseks kogutakse ja analüüsitakse peamiselt väljaheiteproove. Täiendav vereproovi võtmine võimaldab lisaks uurida mikrobioomi elutegevuse käigus tekkinud ainevahetusprodukte (metaboliite) ning määrata erinevaid tervist hindavaid biomarkereid (nt põletikunäitajad, immuunvastused jne). Mikrobioomi ja tervise vaheliste seoste analüüs eeldab rikkalikku andmestikku, mis sisaldab teavet nii inimese tervise (nt meditsiiniline ajalugu, haigusseisundite info, ravimikasutus, vanus, kehamassiindeks) kui ka elustiili ning keskkonnategurite (nt toitumine, füüsiline aktiivsus, elukoht, kokkupuude lemmikloomadega, stressitase, suitsetamine, alkoholitarbimine) kohta. Kõigi nende andmetüüpide integreeritud analüüs loob teadlastele võimaluse uurida kompleksseid mikrobioomi ja tervise vahelisi keerukaid seoseid.

Eesti mikrobioomi kohort

2016. aastal lõi vastset Los Angelesest California Ülikooli järel doktorantuurst naasnud Elin Org Tartu Ülikooli genoomika instituudi mikrobioomi uurimisgrupi, mille esimesteks liikmeteks olid doktorandid Kreete Lüll, Oliver Aasmets ja Kertu Liis Krigul. Töögrupp asutati eesmärgiga uurida soolestiku mikroobikoosluste mõju inimese tervisele. See oli Eestis seninägematu lähene mine, mis nõudis uut tüüpi andmestikku – põhjalikku kogu Eesti elanikkonda hõlmavat mikrobioomi kohorti, mis ühendaks mikroobikoosluste suurandmed inimeste terviseandmetega. Mikrobioomi valdkonna arendamiseks Eestis koguti teekaardi projekti raames aastatel 2017–2019 kokku 2509 Eesti geenivaramu geenidoonori vere, suu ja soolestiku mikrobioomi proovid, pannes sellega aluse Eesti mikrobioomi kohordile (EstMB) (joonis 2). Kõigepealt määrati soolestiku mikrobioom väljaheiteproovidest, kasutades sügava kogu proovi DNA kaardistamise ehk metagenoomi sekveneerimise meetodit. Lisaks proovide andmisele täitsid kõik uuritavad põhjaliku uuringuküsimustiku, mis kajastas nii geenidoonorite elustiili (nt toitumisharjumusi, füüsilist aktiivsust, stressitaset jm) kui ka elukeskkonda. Tänu osalusele Eesti geenivaramus on võimalik iga uuritava kohta kasutada ka elektroonilisi registriandmeid, mis võimaldavad detailselt

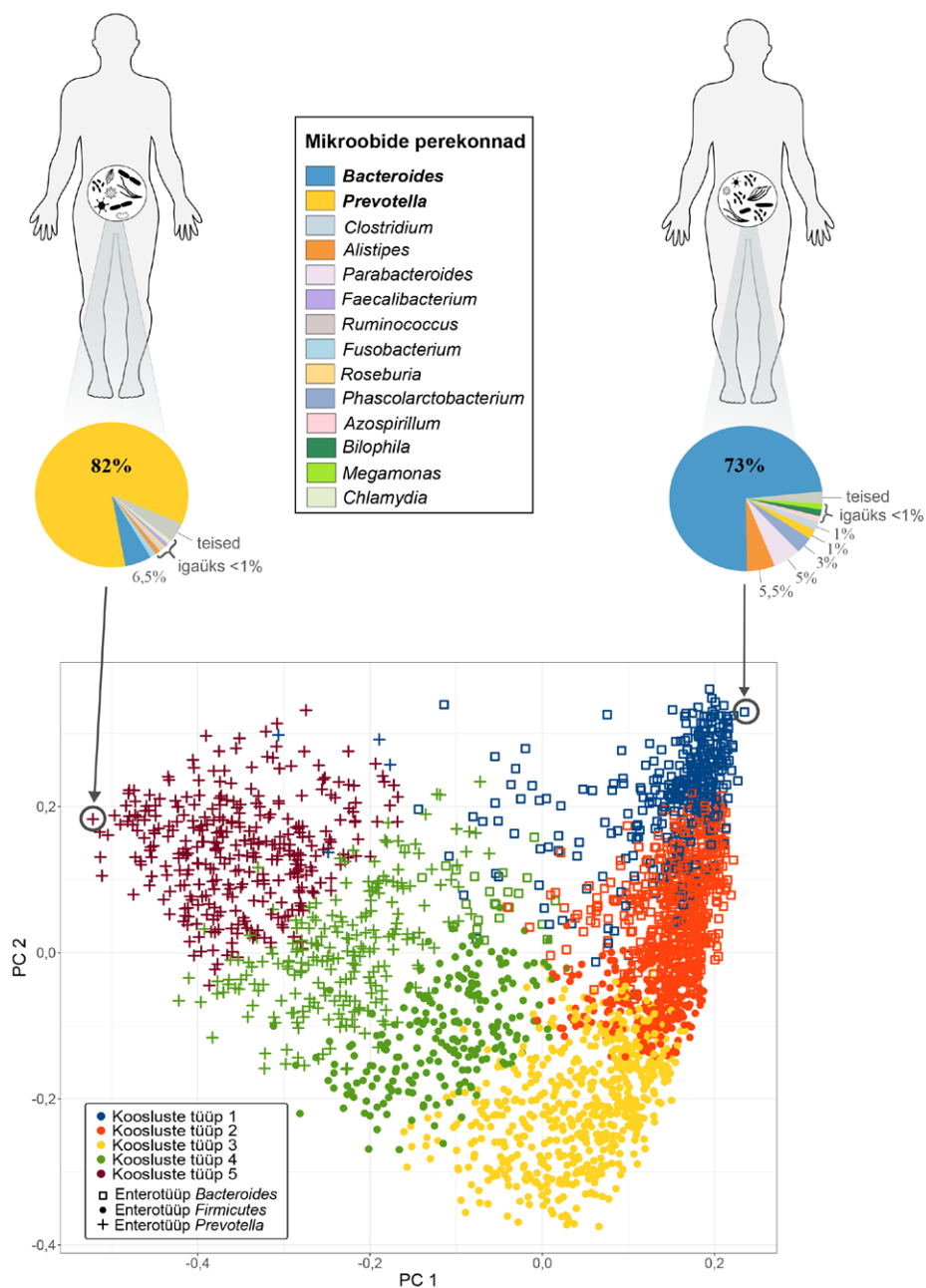


Joonis 2. Eesti mikrobioomi (EstMB) kohort. (A) Geenivaramu ja mikrobioomi kohordi ajatelg. (B) Eesti mikrobioomi kohordi vanusegrupid võrreldes Eesti üldpopulatsiooniga. (C) EstMB projektis osalejate elukoht maakondade lõikes, lilla värviga on tähistatud uuringukeskused.

jälgida inimese tervist ja ravimite tarbimist nii proovi kogumise hetkel kui ka tagasiulatuvalt ning tulevikus. Just rikkalik terviseandmestik on tugevaks eeliseks võrreldes seniste suuremate mikrobioomi kohortide ja uuringutega, mis tihti võimaldavad analüüsida vaid küsimustikel põhinevaid andmeid. Kasutades mahukat tervise- ja elustiiliandmestikku, analüüsisime kokku 252 erinevat tunnust, mis hõlmasid inimese elustiili kirjeldavaid tunnuseid, nagu suitsetamine ja alkoholitarbimine, haiguste esinemist, tarvitatavaid ravimeid, toidueelistusi ning muid inimest kirjeldavad tunnuseid, nagu sugu, vanus ning kehamassiindeks. Sarnaselt mitmes varem publitseeritud töös näidatuga olid enim mikrobioomi varieeruvust kirjeldavad tunnused Eesti kohordis soole tühjendamise sagedus, kehamassiindeks, suitsetamine ning inimese sugu. Samuti nägime, et märkimisväärselt mitmekesisem soole mikrobioomi kooslus esines inimestel, kes järgisid tervislikku eluviisi – toitusid teadlikult ning olid füüsiliselt aktiivsed. Lisaks tuvastasime olulisi muutusi soole mikrobioomis 50 haigusdiagnoosi (nt erinevad kardiometaboolsed haigused, soolehaigused, närvisüsteemiga seotud haigused) ning 47 ravimi tarvitamise korral.

Kõige märkimisväärsem leid oli antibiootikumide pikaajalise kasutamise akumulerev mõju mikrobioomi kooslusele. Traditsiooniliselt on arvatud, et antibiootikumid mõjutavad mikrobioomi koosseisu ainult lühiajaliselt, kuid meie analüüs näitas, et juba kolm-neli antibiootikumikuuri viimase kümne aasta jooksul viib oluliste muutusteni, isegi kui viimasel kuuel kuul antibiootikume tarbitud ei ole. Võrreldes inimestega, kes antibiootikume tarvitanud ei ole, on antibiootikume kasutanud isikutel mikroobsete liikide arv oluliselt väiksem ja nende mikroobikooslus on muutunud. Lisaks näitasime, et analüüsides pikaajalise antibiootikumide mõju arvesse võtmine võimaldab omakorda täpsustada haiguspetsiifilisi muutusi mikrobioomis. Eesti mikrobioomi kohorti kirjeldav töö ning mikrobioomi mõjutavate tunnuste analüüs publitseeriti ajakirjas *Nature Communications* (Aasmets, Krigul jt, 2022). Eesti mikrobioomi kohordi andmetega oleme täiendavalt uurinud, kas inimeste grupeerimine mikrobioomi sarnasuse põhjal oleks kliiniliselt kasulik. On tõendatud, et soolestiku mikrobioomi põhjal võib inimesed domineerivate bakteriperekondade alusel jagada laias laastus kolme gruppi, n-õ enterotüüpi, mis on ajas võrreldes liigilise kooslusega võrdlemisi stabiilsed (joonis 3). Ajakirjas *Frontiers in Genetics* (Aasmets jt, 2022) avaldatud töös näitasime, et kuigi selline grupeerimine oli erinevate tervisefaktoritega seotud, siis haiguste diagnostikat ning ennetust taoline lähenemine siiski ei võimalda.

Loodud mikrobioomi kohort on samuti võimaldanud luua kõrgetasemelisi koostöid mikrobioomi valdkonna ekspertidega ning oluliselt laiendada rahvusvahelisi võimalusi Eesti teadlastele. Eesti mikrobioomi kohordi andmeid on kasutatud muuhulgas mainekas ajakirjas *Cell* avaldatud artiklis, mille eesmärk oli luua sekveneerimisel põhinevate soolestiku mikrobioomi andmetel masinõppe mudel, mis võimaldaks hinnata mikroobide hulka (Nishijima jt, 2024). Töös näidati muuhulgas, et mikroobide hulga arvesse võtmine on oluline haiguste ja mikrobioomi seoste mõistmiseks.



Joonis 3. Entero- ja koosluste tüübid ning inimestevahelised mikrobiomikoosluse erinevused (Krigul, 2024; Aasmets jt, 2022 alusel).

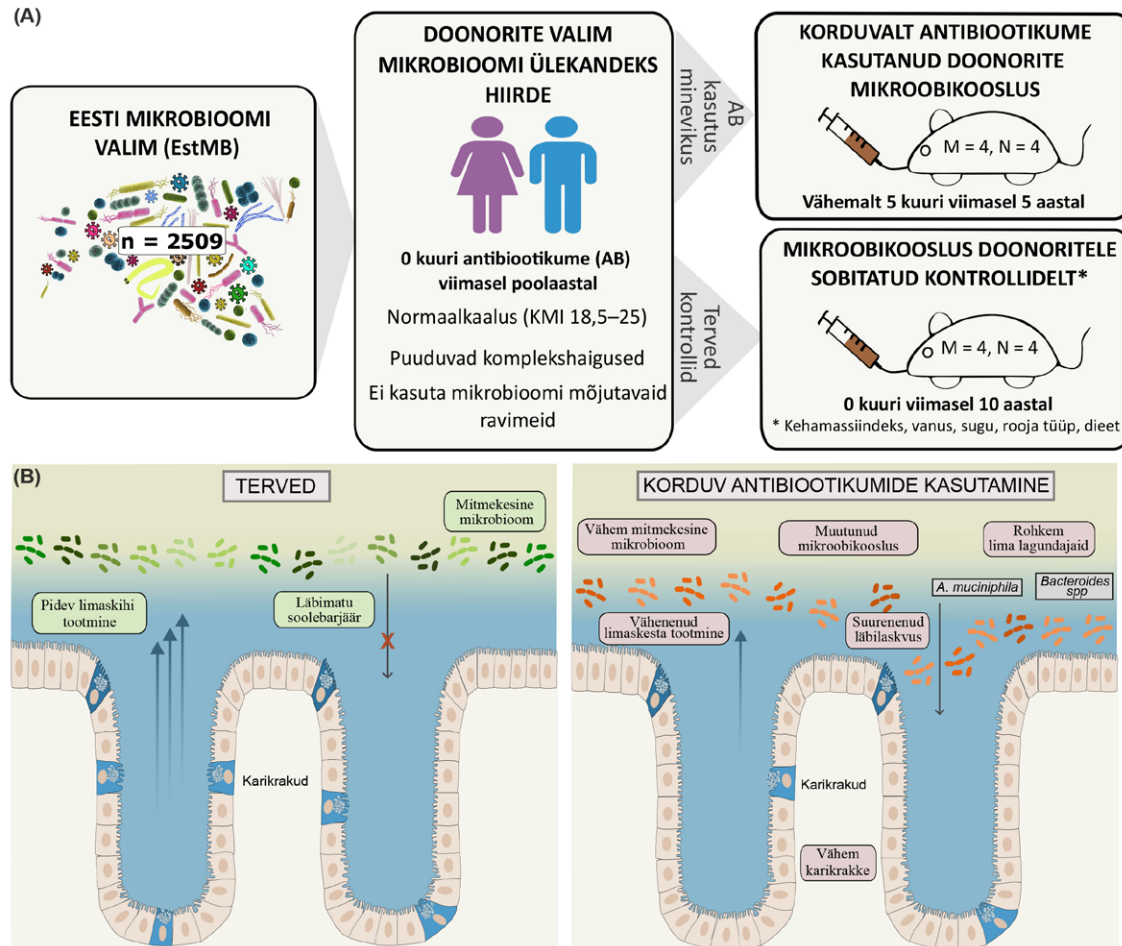
Pikaajaline antibiootikumide kasutamine mõjutab mikrobioomi kaudu soole kaitsebarjääri

Lähtudes meie varasematest tulemustest, mis näitasid, et korduv antibiootikumide kasutamine muudab soole mikrobioomi koostlust, soovisime edasi uurida, millist mõju võivad need muutused avaldada soole olulisele kaitsebarjäärile – soole limaskestale, mis hoiab baktereid eemal soolestiku seina epiteelist. Tegime katse, kus valisime kindlate kriteeriumide järgi Eesti mikrobioomi kohordist välja kaks gruppi inimesi: 1) geenidonorid, kes on viimase viie aasta jooksul läbinud üle viie antibiootikumikuuri, kuid ei ole antibiootikume tarvitanud viimasel kuuel kuul enne proovi andmist; 2) kontrollgrupi, kes pole viimase kümne aasta jooksul antibiootikumikuuri läbi teinud. Seejärel viisime läbi nende kahe grupi mikrobioomi siirdamise hiiremudelisse (joonis 4A). Erinevate mõõtmiste ja analüüside tulemused näitasid, et kui antibiootikume tarvitanud inimeste mikrobioom kanda üle hiirtele, tekivad neil soolestikus limakihi toimimise häired. Näitasime, et inimeselt pärit antibiootikumide tarvitamise poolt mõjutatud mikrobioom põhjustab hiirtel lima tootvate karikrakkude arvu vähenemist, aeglasemat limakihi kasvu ja suurendab selle läbilaskvust (joonis 4B). Peale selle esines nende hiirte mikrobioomikoosluses sagedamini soole limakihti lagundavaid bakteriliike, mis omakorda mõjutab limakihi läbilaskvust. Lisaks muutustele soole limaskestas ja mikrobioomis oli antibiootikumide rühmas olevatel hiirtel ka kõrgem kõhurasva protsent, viidates ka muudele füsioloogilistele muutustele (Krigul, Feenery, 2024). Meie töö näitas esmakordselt, et antibiootikumide varasem korduvkasutamine on seotud füsioloogiliste muudatustega.

Mikrobioomi võimalused vähidiagnostika parandamiseks

Vähki haigestumine on kahjuks kogu maailmas kasvutrendis ning viimastel aastatel on eriti suurenenud jämesoolevähi juhtumite arv, olles kolmas kõige sagedamini diagnoositud vähivorm maailmas ning mõjutades enam kui viit miljonit inimest (Xi jt, 2021).³⁷ Epidemioloogiliste andmete põhjal hinnatakse, et jämesoolevähi uute diagnooside hulk kasvab 2030. aastaks 60% ning haiguse leviku kasv on eriti märkimisväärne just nooremate (< 50-aastaste) täiskasvanute seas (Sung jt, 2020). Seetõttu on oluline tuvastada uusi varajasi biomarkereid, mis võimaldaks täpsemat ning varasemat diagnoosimist, viies omakorda varasema sekkumise ja tõhusama ravini. Jämesoolevähi kujunemine on astmeline protsess, mil soolestiku healoomulistest kasvajatest ehk polüüpidest ja adenoomidest arenevad ajapikku pahaloomulised kasvajad ehk kartsinoomid. Haiguse varajane diagnoos on kriitilise tähtsusega, et parandada patsientide elulemust. Jämesoolevähi tekke tõenäosust saab vähendada polüüptide varase tuvastamise ja eemaldamise abil ning sel põhjusel on kogu Euroopas ning üle maailma käivitatud sõeluuringuprogrammid, mille käigus skriinitakse jämesoolevähi haigestumise riski üle 50 aasta vanustel inimestel. Sõeluuringus määratakse proovidest silmaga märkamatuks jäävaid vere jääke ning peitvere leiu korral tehakse invasiivne koloskoopia analüüs, tuvastamaks sooleseinal võimalikke

³⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34243011/>



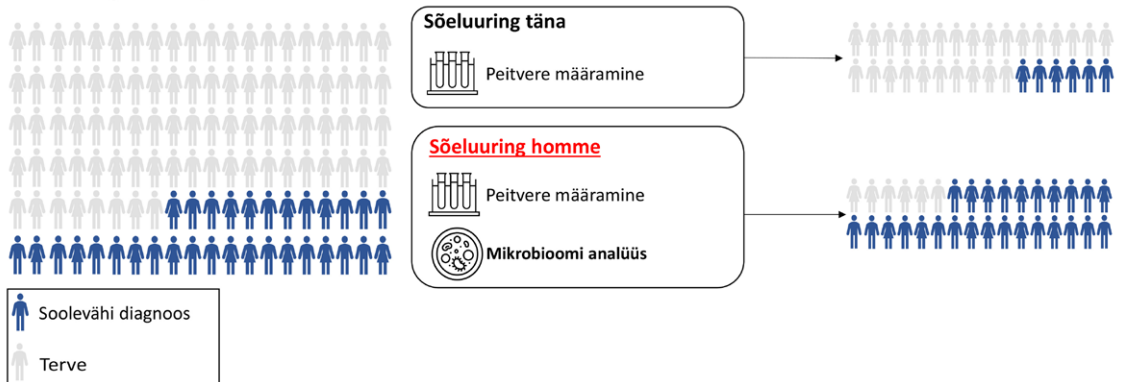
Joonis 4. Korduva antibiootikumide tarvitamise mõju soolestiku limasihile. (A) Uuringuplaan inimeselt hiirele tehtava mikroobioosluise siirdamine kohta. (B) Jämesoole limaskesta barjääri ja soole mikroobioomi kahepoolsed koostoimed (modifitseeritud Krigul, 2024).

kasvajaid. Kuigi sõeluuringu käigus tuvastatakse Eestis igal aastal üle 100 uue vähijahu ja ligikaudu 600 vähieelset polüüpi, jäävad paljud haigusjuhud avastamata. Seetõttu otsitakse võimalusi, kuidas diagnostikat parandada.

Viimaste aastate teadustööd on selgelt kinnitanud, et jämesoolevähi kujunemisega kaasnevad muutused soole mikrobioomis, mis arvatakse mängivat olulist rolli nii vähi tekkes kui ka progresseerumises (White jt, 2024). Varem oli näidatud, et peitvere analüüsiks kasutuses olevaid proovide kogumise katsuteid on võimalik kasutada ka mikrobioomiproovide kogumiseks täiendavate uuringute tarbeks. Seetõttu soovisime välja selgitada, kas Eestis sõeluuringus kasutatavatest peitvere analüüsi tarbeks võetud väljaheiteproovidest on võimalik määrata ka mikrobioomi. See looks väärtusliku võimaluse tuvastada lisaks peitverele ka mikrobioomi muutusi ning integreerida mikrobioomi analüüs soolevähi sõeluuringusse. Selline integreeritud test aitaks muuta vähieelsete seisundite diagnoosimine täpsemaks ning võimaldaks senisest paremini suunata tervishoiuresurse. Ajakirjas Scientific Reports avaldatud töös (Krigul jt, 2021) demonstreerisime, et Eesti jämesoolevähi sõeluuringu peitvere testi proovidest on võimalik edukalt analüüsida ka mikrobioomi, avades uusi võimalusi varajaseks diagnostikaks. See võimaldab kasutada riiklikus sõeluuringus kogutud proove täiendavateks uuringuteks ilma lisakoormuseta patsiendile. Järgmise sammuna oleme alustanud koostööd Tartu Ülikooli sisekliiniku ja hematoloogia-onkoloogia kliinikuga, kus viime läbi pilootprojekti, mille eesmärk on tulevikus parandada soolevähi sõeluuringu efektiivsust mikrobioomi analüüsi abil (joonis 5).

Riiklik jämesoolevähi sõeluuring

Iga-aastaselt enam kui 50 000
sõeluuringus osalejat



Joonis 5. Mikrobioomi kaasamine riiklikusse jämesoolevähi sõeluuringu programmi.

Rahvusvaheline koostöö

Mikrobioomi uurimises ja teaduses laiemalt on äärmiselt olulisel kohal rahvusvaheline koostöö, mis aitab teadlastel jagada oma teadmisi, andmeid ja tehnoloogiaid. Rahvusvahelised projektid võimaldavad uurida mitmekesisemat populatsiooni ja suuremaid valimeid, mis kõik soodustab uute avastusteni jõudmist ning nende võimalikku rakendamist meditsiini. Mikrobioomi uurimisgrupiga oleme osalenud ning osaleme aktiivselt mitmetes rahvusvahelistes koostööprojektides.

Enne EstMB valimi kogumist Eesti geenivaramus oli meil võimalik koostöös professor Markku Laaksoga Soome Kuopio Ülikoolist analüüsida Soomes kogutud METabolic Syndrome In Men (METSIM) kohordi mikrobioomi andmeid. METSIM-i kohorti kuulub enam kui 10 000 Soome meest ning erinevaid proove (k.a mikrobioomi) on kogutud ligi 20 aasta jooksul mitmest ajapunktist (Laakso jt, 2017). Selle andmestikuga osalesime näiteks rahvusvahelise MiBioGen konsortsiumi töös, kus analüüsiti inimese geneetilise varieeruvuse mõju soole mikrobioomile, kasutades selleks 18 340 inimese mikrobioomi andmeid kokku 24 erinevast kohordist ja 11 riigist. Töö tulemused avaldati ajakirjas Nature Genetics (Kurilshikov jt, 2021). Töös tuvastati sooles esinevate bakterite perekondade ja inimese genoomi erinevate piirkondade vahelisi seoseid ning kinnitati muuhulgas seos *LCT* geeni ning bakteriperekonna *Bifidobacterium* vahel. *LCT* vastutab ensüümi laktaasi tootmise eest, mis on inimorganismis vajalik laktoosi lagundamiseks. Leitud seos oli tugevam populatsioonides, kellel esineb laktoositalumatust, viidates sellele, et neil inimestel on suurenenud *Bifidobacterium*'i arvukus soolestikus, mis on vähemalt osaliselt võimeline üle võtma laktoosi lagundamise soolestikus. Lisaks leiti uuringus *Oxalobacteraceae* perekonna potentsiaalne kaitsev toime reumatoidartriidi vastu. Samas näitas see töö ka seda, et kuna inimese geneetilise varieeruvuse mõju soole mikrobioomile on väike, siis vajaliku uuringuvõimsuse saavutamiseks on vaja märkimisväärselt suuremat andmestikku. Veel näitas uuring selgelt, et mikrobiomivaheliste seoste valideerimiseks teistes andmestikes ja populatsioonides on oluline ühtlustada standardid mikrobioomi proovide kogumiseks ja analüüsimiseks. METSIM-i kohordiga oleme läbi viinud ka diabeedi uuringuid. Ajakirjas mSystems avaldatud töös (Aasmets jt, 2021) näitasime, et mikrobioomi muutused aitavad prognoosida teist tüüpi diabeedi arengut, kasutades mikrobioomi analüüsi mitmest erinevast ajapunktist. Soome METSIM-i kohordi andmeid analüüsid suudeti ennustada diabeediga seotud muutusi insuliinitundlikkuses. See avab uusi võimalusi diabeedi varajaseks tuvastamiseks ja ennetamiseks.

Oleme uurinud soolestiku mikrobioomi seoseid naistehaigustega, nagu polütsüstiliste munasarjade sündroom (PCOS) ja endometriooos. Mõlemad haigused on tänapäeval naiste seas väga laialdaselt levinud, mõjutades nii nende elukvaliteeti kui ka viljakust. Koostöös professor Terhi Piltoneniga analüüsisime Põhja-Soome 1966. aasta sünnikohordi (Northern Finland Birth Cohorts, NFBC1966) mikrobioomi andmeid, et uurida võimalikke seoseid PCOS-i ja soolestiku mikrobioomi vahel. Artikkel ilmus ajakirjas The Journal of Clinical Endocrinology & Metabo-

lism (Lüll jt, 2021) ning selle töö põhitulemusena leidsime, et PCOS-iga naistel on mikrobioomi muutused suuresti seotud kaasnevate ainevahetushäiretega, nagu näiteks eel- ehk prediabeet ja rasvumine. Artikli publitseerimise ajal oli tegemist seni suurima PCOS-i valimiga mikrobioomi uuringutes. Lisaks tõstis ajakiri uurimistööd esile kui üht olulisemat endokriinsüsteemi ja mikrobioomi seoseid käsitlevat uurimust. Naiste tervise teemadel oleme uurinud veel ka endometrioosi. Ajakirjas BMC Medical (Pérez-Prieto jt, 2024) ilmunud teadustöö eesmärk oli välja selgitada, kas ja kuidas erineb soolestiku mikrobioomi koosseis endometrioosiga inimestel võrreldes tervete kontrollisikutega. Uuringus ei leitud endometrioosiga ja tervete naiste soolestiku mikrobioomis statistiliselt olulisi erinevusi mitmekesisusanalüüsides ega eristatud ühtegi liiki, mis gruppide vahel erineks. Sellest järeldati, et puudusid piisavad tõendid, toetamaks soolestiku mikrobioomist sõltuva mehhanismi olemasolu, mis on otseselt seotud endometrioosi patogeneesiga.

Tulevikusuunad mikrobioomiteaduses

Mikrobioomi valdkonnas võib esile tõsta kolme suuremat arengusuunda, mis aitavad mikrobioomiteadust tervise edendamiseks ning ravi ja toitumise personaliseerimiseks praktikasse viia. Esiteks on jätkuvalt oluline mõista, mis on need bioloogilised mehhanismid, mille kaudu mikrobioom mõjutab haiguse teket või mislābi muudab mikrobioom näiteks ravimi efektiivsust. Teiseks – praegu teame, et muutused mikrobioomi koosluses on seotud mitmete haiguste esinemisega. See loob võimaluse mikrobioomil põhinevate testide loomiseks, mis võimaldaksid senisest efektiivsemalt haigusi diagnoosida või haiguste teket prognoosida. Samal põhimõttel on võimalik mikrobioomi põhjal ette näha, milline on kasutatava ravimi efektiivsus või toitumise mõju inimese organismile. Kolmas suurem valdkond on seotud mikrobioomi koosluse muutmisega, mille eemärk on parandada inimese tervist (Gilbert jt, 2025). Kōiki arengusuundi iseloomustab omakorda liikumine soolestiku mikrobioomilt laiemale holistlikule vaatele, mis arvestab samaaegselt erinevate kehapaikade mikrobioomikooslust, interaktsioone keskkonna ja teiste kooslustega ning nende mõju tervisele.

Selleks et mõista mehhanisme, mille kaudu mikrobioom meie tervist toetab, käib töö omakorda mitmel suunal. Oluline on märkida, et kuigi on teada antud seostest mikrobioomikoosluse ja paljude haiguste, sh diabeedi, depressiooni, soolehaiguste ja erinevate vähivormide vahel, siis teame praegu üsna vähe haiguste teket põhjustavatest muutustest. On teada, et seose taga võib olla näiteks haigusega kaasnev ravimite tarvitamine, mistōttu ei pruugi mikrobioomil haiguse tekkele mõju olla. Et leida põhjuslikke seoseid ning täpsemini mõista mehhanisme, kasutatakse loomudeleid ning üha enam ka süsteeme, mis võimaldavad mikrobioomikooslust laboritingimustes kasvatada ja mõōta. Teisalt aga on teada, et replitseeruvate haiguse ja mikrobioomi seoste leidmine on keeruline puhtalt andmeanalüüsi poolest. Selle probleemi lahendamiseks on käimas mitmeid algatusi, mille eesmärk on andmeanalüüsi praktikate standardiseerimine ja parimate praktikate väljaselgitamine (nt Human Microbiome Action). Lisaks on oluline tulemuste replitseerimine erinevates kohortides ja populatsioonides,

mis saab võimalikuks uute suurte andmekogude loomise teel. Mikrobioomi uurimisgrupis tegeleme aktiivselt andmeanalüüsi metoodika arendamisega (Karwowska, Aasmets jt, 2025) ja oleme osalised suurtes koostööprojektides, mis andmeanalüüsi metoodikat standardiseerivad. Oleme panustanud ka statistilise metoodika arendusse, mis võimaldaks otse andmete põhjal mikrobioomi põhjuslikke mõjusid hinnata (Taba jt, 2025).

Kuigi põhjuslike mõjude ja toimetehhanismide mõistmine on oluline haiguste raviks, siis nähtud seoseid mikrobioomi ja haiguste vahel on võimalik rakendada haiguste diagnostikaks ning prognostikaks olenemata sellest, kas nad on põhjuslikud või mitte. Seetõttu tegeletakse aktiivselt mikrobioomi andmete põhjal diagnostiliste ja prognostiliste meetmete väljatöötamisega. Enim on uuritud mikrobioomi kasutamist soolevähi diagnostikaks, mis võimaldaks keerukat diagnostikat lihtsustada. Sarnaselt uuritakse mikrobioomi kasutamist näiteks pankreasevähi diagnostikaks. Meie töörühm on praegu seotud EU Horizon programmi projektiga, mille eesmärk on kolme raskesti mõistetava vähi (jämesoole-, pankrease- ja neeruvähk) põhjuste avastamine Euroopas.³⁸ Sellegipoolest on praegusel ajal mikrobioomil põhinevate diagnostiliste testide arendused alles algusjärgus ning kliinilisse praktikasse jõudmine eeldab edasist tööd nii andmete kogumise, analüüsimise kui ka tulemuste replitseeritavuse tagamisega. On oluline märkida, et n-ö „tervet mikrobioomi“ ei ole praegu võimalik üheselt defineerida ning puuduvad referentsvahemikud bakterite arvukusele, mistõttu saame rääkida vaid haigusspetsiifilisest diagnostikast, mitte üldisest „tasakaalustamata mikrobioomist“ või „düsbioosist“ (Porcari jt, 2025). Oluline arengusuund on ka mikrobioomi kasutamine haiguse tekke prognoosimiseks. On juba tõestatud, et mikrobioomis esinevad muutused, mis aitavad ennustada näiteks teist tüüpi diabeedi teket tulevikus (Aasmets jt, 2021; Ruuskanen jt, 2022). Täna on maailmas üksikuid mikrobioomi andmestikke (sh Eesti mikrobioomi kohort), mis võimaldavad sellist tüüpi analüüse läbi viia. Analüüsi eeldusteks on, et mikrobioomi proov oleks kogutud aastaid enne haiguse teket ja et inimese tervis on tulevikus jälgitav. Võib eeldada, et mikrobioomil põhinevate prognostiliste mudelite loomine areneb lähiaastatel jõudsalt, sest mikrobioomi andmetike hulk Põhjamaades, kus on terviseandmed elektrooniliselt jälgitavad, on järsult kasvanud.

Lisaks haigusseostele on teada, et mikrobioom aitab metaboliseerida mitmeid ravimeid ning ka toitumise efekt inimesele sõltub mikrobioomi kooslusest (Zeevi jt, 2015; Zimmermann jt, 2021). Nendest teadmistest lähtuvalt arendatakse viise, kuidas saaksime mikrobioomi põhjal hinnata, milline ravim on inimesele personaalselt sobivaim. On teada näiteid, kus sõltuvalt soolestiku mikrobioomi kooslusest võib sama ravim olla inimesele efektiivne või hoopiski toksiline (Zimmermann jt, 2021). Töötatakse selle nimel, et seda efekti oleks võimalik andmetelt prognoosida mitmete ravimite kohta. Näeme, et ka Eesti geenivaramu andmetele tuginedes saame sinna panustada oma mikrobioomi uurimisgrupiga. Eesmärk on tulevikus anda personaalseid ravimisoovitusi, mis võtavad arvesse nii inimese enda genoomi kui ka mikrobioomi eripärasid.

³⁸ <https://discern.iarc.who.int/>

Oluline arendussuund on ka mikrobioomi muutmine ja mikrobioomil põhinevad teraapiad. Praeguseks on turul kolm mikrobioomil põhinevat teraapiat, mille on ravimina heaks kiitnud Ameerika ravimiamet, neist esimese aastal 2022. Kõik kolm ravimit on mõeldud *Clostridium difficile* raviks, kuid käimasolevate uuringute põhjal võib eeldada, et erinevate haiguste hulk, mille vastu toimib mikrobioomil põhinev ravim, lähiajal kasvab.

Sinna alla käib lisaks probiootikumide, prebiootikumide, postbiootikumide ja sünbiootikumide arendus. Uue generatsiooni probiootikumide ning modifitseeritud probiootikumide tulekuga võib eeldada, et turule jõuavad tooted, millel on senisest suurem efektiivsus haiguse raviks või ennetuseks ning mis on määratletud kui ravimid. Aina olulisemaks kujuneb uute antibiootikumide ning antimikroobsete toodete arendus. On selge, et koos antibiootikumide kasutamise kasvuga kaasneb antibiootikumiresistentsete mikroobide arv. Seetõttu pannakse suurt rõhku lahendustele, mis võimaldaksid patogeene või infektsiooni põhjustajaid mõjutada, jättes mõjutamata ülejäänud koosluse. Eesti mikrobioomi kohordi andmestik annab võimaluse analüüsida ka antibiootikumide resistentsusega seotud küsimusi.

Kokkuvõtteks saab öelda, et mikrobioomi kui keeruka ökosüsteemi uurimine on viimasel aastakümnel olnud väga kiirelt arenev teadusvaldkond. Järjest suurenev teadustööde hulk, andmete maht ning uute analüüsimeetodite kasutuselevõtt on aidanud meil üha selgemini mõista mikrobioomi ja tervise vahelisi seoseid. Need teadmised loovad aluse mikrobioomi rakendamiseks meditsiinis, võimaldades tulevikus senisest efektiivsemalt haiguste diagnoosimist, haigusriskide prognoosimist ja ravimi mõju hindamist. Geenivaramu ning personaalmeditsiini programm on seni keskendunud inimese genoomi uuringutele, kuid mikrobiomialaste teadmiste kiiret arengut arvestades võib arvata, et mikrobioomi rakendamine personaalmeditsiinis on vaid aja küsimus.

VIITED

1. Aasmets, O., Krigul, K. L., Lüll, K., Org, E. 2021. Gut metagenome associations with extensive digital health data in a volunteer-based Estonian microbiome cohort. *Nature Communications*, 18(869), doi: 10.1038/s41467-022-28464-9
2. Aasmets, O., Krigul, K. L., Org, E. 2022. Evaluating the clinical relevance of the enterotypes in the Estonian Microbiome cohort. *Frontiers in Genetics*, Aug 17; 13:917926, doi: 10.3389/fgene.2022.917926
3. Aasmets, O., Lüll, K., Lang, J. M., Pan, C., Kuusisto, J., Fischer, K., Laakso, M., Lusi, A. J., Org, E. 2021. Machine learning reveals time-varying microbial predictors with complex effects on glucose regulation. *mSystems*, doi: 10.1128/mSystems.01191-20

4. Gilbert, J. A., Azad, M. B., Bäckhed, F., Blaser, M. J., Byndloss, M., Chiu, C. Y., Chu, H., Dugas, L. R., Elinav, E., Gibbons, S. M., Gilbert, K. E., Henn, M. R., Ishaq, S. L., Ley, R. E., Lynch, S. V., Segal, E., Spector, T. D., Strandwitz, P., Suez, J., Tropini, C., Whiteson, K., Knight, R. 2025. Clinical translation of microbiome research. *Nature Medicine*, Apr 11, doi: 10.1038/s41591-025-03615-9. Epub ahead of print. PMID: 40217076
5. Karwowska, Z., Aasmets, O. 2025. Estonian Biobank research team; Kosciolk T, Org E. Effects of data transformation and model selection on feature importance in microbiome classification data. *Microbiome*, 13(1): 2, doi: 10.1186/s40168-024-01996-6
6. Krigul, K. L. 2024. The gut microbiome at the interface of human health and disease. Tartu. (Dissertationes biologicae Universitatis Tartuensis; 439), <https://hdl.handle.net/10062/102892>
7. Krigul, K. L., Aasmets, O., Lüll, K., Org, T., Org, E. 2021. Using fecal immunochemical tubes for the analysis of the gut microbiome has the potential to improve colorectal cancer screening. *Scientific Reports*, 11, 19603, doi: 10.1038/s41598-021-99046-w
8. Krigul, K. L., Feeney, R. H., Wongkuna, S., Aasmets, O., Holmberg, S. M., Andreson, R., Puértolas-Balint, F., Pantiukh, K., Sootak, L., Org, T., Tenson, T., Org E., Schroeder, B. O. 2024. A History of repeated antibiotics usage leads to microbiota-dependent mucus defects. *Gut Microbes*, 16(1), doi: 10.1080/19490976.2024.2377570
9. Kurilshikov, A., Medina-Gomez, C., Bacigalupe, R., Radjabzadeh, D., Wang, J., Demirkan, A., Le Roy, C. I., Raygoza Garay, J. A., Finnicum, C. T., Liu, X., Zhernakova, D. V., Bonder, M. J., Hansen, T. H., Frost, F., Rühlemann, M. C., Turpin, W., Moon, J. Y., Kim, H. N., Lüll, K., Barkan, E., Shah, S. A., Fornage, M., Szopinska-Tokov, J., Wallen, Z. D., Borisevich, D., Agreus, L., Andreasson, A., Bang, C., Bedrani, L., Bell, J. T., Bisgaard, H., Boehnke, M., Boomsma, D. I., Burk, R. D., Claringbould, A., Croitoru, K., Davies, G. E., van Duijn, C. M., Duijts, L., Falony, G., Fu, J., van der Graaf, A., Hansen, T., Homuth, G., Hughes, D. A., Ijzerman, R. G., Jackson, M. A., Jaddoe, V. W. V., Joossens, M., Jørgensen, T., Keszthelyi, D., Knight, R., Laakso, M., Laudes, M., Launer, L. J., Lieb, W., Lusi, A. J., Masclee, A. A. M., Moll, H. A., Mujagic, Z., Qibin, Q., Rothschild, D., Shin, H., Sørensen, S. J., Steves, C. J., Thorsen, J., Timpson, N. J., Tito, R. Y., Vieira-Silva, S., Völker, U., Völzke, H., Vösa, U., Wade, K. H., Walter, S., Watanabe, K., Weiss, S., Weiss, F. U., Weissbrod, O., Westra, H. J., Willemssen, G., Payami, H., Jonkers, D. M. A. E., Arias Vasquez, A., de Geus, E. J. C., Meyer, K. A., Stockholm, J., Segal, E., Org, E., Wijmenga, C., Kim, H. L., Kaplan, R. C., Spector, T. D., Uitterlinden, A. G., Rivadeneira, F., Franke, A., Lerch, M. M., Franke, L., Sanna, S., D'Amato, M., Pedersen, O.

2021. A Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nature Genetics*, 53(2), 156–165, doi: 10.1038/s41588-020-00763-1
10. Laakso, M., Kuusisto, J., Stančáková, A., Kuulasmaa, T., Pajukanta, P., Lusis, A. J., Collins, F. S., Mohlke, K. L., Boehnke, M. 2017. The Metabolic Syndrome in Men study: a resource for studies of metabolic and cardiovascular diseases. *Journal of Lipid Research*, 58(3):481–493, doi: 10.1194/jlr.O072629
 11. Lüll, K., Arffman, R. K., Sola-Leyva, A., Molina, N. M., Aasmets, O., Herzig, K-H., Plaza-Díaz, J., Franks, S., Morin-Papunen, L., Tapanainen, J. S., Salumets, A., Altmäe, S., Piltonen, T. T., Org, E. 2021. The gut microbiome in polycystic ovary syndrome and its associations with metabolic traits. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(3), 858–871, doi: 10.1210/clinem/dgaa848
 12. Nishijima, S., Stankevic, E., Aasmets, O., Schmidt, T. S. B., Nagata, N., Keller, M. I., Ferretti, P., Juel, H. B., Fullam, A., Robbani, S. M., Schudoma, C., Hansen, J. K., Holm, L. A., Israelsen, M., Schierwagen, R., Torp, N., Telzerow, A., Hercog, R., Kandels, S., Hazenbrink, D. H. M., Arumugam, M., Bendtsen, F., Brøns, C., Fonvig, C. E., Holm, J-C., Nielsen, T., Pedersen, J. S., Thiele, M. S., Trebicka, J., Org, E., Krag, A., Hansen, T., Kuhn, M., Bork, P., GALAXY and MicrobLiver Consortia. 2024. Fecal microbial load is a major determinant of gut microbiome variation and a confounder for disease association. *Cell*, 188(1), 222–236.e15, doi: 10.1016/j.cell.2024.10.022
 13. Pérez-Prieto, I., Vargas, E., Salas-Espejo, E., Lüll, K., Canha-Gouveia, A., Pérez, L. A., Fontes, J., Salumets, A., Andreson, R., Aasmets, O., Estonian Biobank research team, Whiteson, K., Org, E., Altmäe, S. 2024. Gut microbiome in endometriosis: a cohort study on 1000 individuals. *BMC medicine*, 22(1), 294, doi: 10.1186/s12916-024-03503-y
 14. Porcari, S., Mullish, B. H., Asnicar, F., Ng, S. C., Zhao, L., Hansen, R., O'Toole, P. W., Raes, J., Hold, G., Putignani, L., Hvas, C. L., Zeller, G., Koren, O., Tun, H., Valles-Colomer, M., Collado, M. C., Fischer, M., Allegretti, J., Iqbal, T., Chassaing, B., Keller, J., Baunwall, S. M., Abreu, M., Barbara, G., Zhang, F., Ponziani, F. R., Costello, S. P., Paramsothy, S., Kao, D., Kelly, C., Kupcinskis, J., Youngster, I., Franceschi, F., Khanna, S., Vehreschild, M., Link, A., De Maio, F., Pasolli, E., Miguez, A. B., Brigidi, P., Posteraro, B., Scaldaferri, F., Stojanovic, M. R., Megraud, F., Malfertheiner, P., Masucci, L., Arumugam, M., Kaakoush, N., Segal, E., Bajaj, J., Leong, R., Cryan, J., Weersma, R. K., Knight, R., Guarner, F., Shanahan, F., Cani, P. D., Elinav, E., Sanguinetti, M., de Vos, W. M., El-Omar, E., Dorè, J., Marchesi, J., Tilg, H., Sokol, H., Segata, N., Cammarota, G., Gasbarrini, A., Ianaro, G. 2025. International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 10(2):154–167, doi: 10.1016/S2468-1253(24)00311-X

15. Ruuskanen, M. O., Erawijantari, P. P., Havulinna, A. S., Liu, Y., Méric, G., Tuomilehto, J., Inouye, M., Jousilahti, P., Salomaa, V., Jain, M., Knight, R., Lahti, L., Niiranen, T. J. 2022. Gut Microbiome Composition Is Predictive of Incident Type 2 Diabetes in a Population Cohort of 5,572 Finnish Adults. *Diabetes Care*, 45(4):811–818, doi: 10.2337/dc21-2358
16. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3):209–249, doi: 10.3322/caac.21660
17. Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., Israeli, D., Rothschild, D., Weinberger, A., Ben-Yacov, O., Lador, D., Avnit-Sagi, T., Lotan-Pompan, M., Suez, J., Mahdi, J. A., Matot, E., Malka, G., Kosower, N., Rein, M., Zilberman-Schapira, G., Dohnalová, L., Pevsner-Fischer, M., Bikovsky, R., Halpern, Z., Elinav, E., Segal, E. 2015. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*, 163(5):1079–1094, doi: 10.1016/j.cell.2015.11.001
18. Zimmermann, M., Patil, K. R., Typas, A., Maier, L. 2021. Towards a mechanistic understanding of reciprocal drug-microbiome interactions. *Molecular Systems Biology*, 17(3):e10116, doi: 10.15252/msb.202010116
19. Taba, N., Fischer, K., Estonian Biobank Research Team, Org, E., Aasmets, O. 2025. A novel framework for assessing causal effect of microbiome on health: long-term antibiotic usage as an instrument. *Gut Microbes*, 17(1):2453616, doi: 10.1080/19490976.2025.2453616
20. White, M. T., Sears, C. L. 2024. The microbial landscape of colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*, 22(4):240–254, doi: 10.1038/s41579-023-00973-4
21. Xi, Y., Xu, P. 2021. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translation Oncology*. Oct;14(10):101174, doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174



Vasakult: Kreete Lüll, Elin Org, Kertu Liis Krigul ja Oliver Aasmets.
Foto: Arno Mikkor

Elin Org

Sündinud 5. märtsil 1974 Tartus

1992 Tartu Tamme Gümnaasium (hõbemedal)

1992 Tartu Ülikool, bioloogia-geograafia teaduskond, bioloogia eriala

1996 Tartu Ülikool, biomeditsiin (BSc)

2000 Tartu Ülikool, biotehnoloogia ja biomeditsiin (MSc)

2006 Tartu Ülikool, biomeditsiin (PhD)

2011–2015 Los Angeles, California Ülikool (UCLA), järel doktorantuur

Doktoritöö raames uurinud inimese genoomi varieeruvusi ja seost tervisega, töötanud külalisteadlasena Münchenis Helmholtz Zentrums professor Thomas Metingeri uurimisgrupis. Olnud aastast 2011 Marie Curie IOF stipendiumiga järel doktor UCLA ülikoolis Los Angeleses professor Aldons J. Lusise uurimisgrupis. Pärast järel doktorantuuri pöördus 2015. aastal tagasi Eestisse, kus rajas EMBO installatsioonigrandi ja ETAG-i stardigrandi toetustel Tartu Ülikooli genoomika instituuti uue uurimissuuna, mille fookuses on inimese mikrobioomi ja tervise vaheliste seoste uurimine. Aastatel 2021–2023 töötas Tartu Ülikooli

genoomika-mikrobioomika kaasprofessorina ning alates 2023. aastast on Tartu Ülikooli mikrobioomika professor. On osalenud mitmetes rahvusvahelistes koostööprojektides (Human Microbiome Action, Million Microbiome of Human Project, COST). Valitud naissoost tippteadlaste portaali AcademiaNet liikmeks ning olnud mitmel aastal Clarivate Analyticsi andmetel maailma 1% enim viidatud teadlaste hulgas.

Kreete Lüll

Sündinud 21. oktoobril 1992 Kuressaares

2005 Mustjala Põhikool

2008 Ardu Kool

2011 Noarootsi Gümnaasium (kuldmedal)

2014 Tartu Ülikool, bioloogia (BSc)

2016 Tartu Ülikool, geenitehnoloogia (MSc)

2021 Tartu Ülikool, geenitehnoloogia (PhD)

Alustas tööd Tartu Ülikoolis spetsialistina 2019. aastal. Pärast doktorantuuri lõppu 2022. aastal viibis vanemapuhkusel, mille järel naasis tööle Tartu Ülikooli genoomika instituuti mikrobioomika nooremteaduri kohale. On osalenud rahvusvahelistes konsortsiumide koostööprojektides nii geneetika (GIANT konsortsium) kui mikrobioomi (MiBioGen konsortsium) teemadel. Praegu keskendunud naiste tervise ning mikrobioomi vaheliste seoste uurimisele.

Oliver Aasmets

Sündinud 17. septembril 1993 Kosel

2012 Gustav Adolfi Gümnaasium (kuldmedal)

2015 Tartu Ülikool, matemaatiline statistika (BSc)

2018 Tartu Ülikool, matemaatiline statistika (MSc)

2022 Tartu Ülikool, biomeditsiin (PhD)

Eelnevalt töötanud kindlustuse ning ravimiuuringute valdkonnas. Aastatel 2018–2022 töötas Tartu Ülikoolis spetsialistina ning alates 2023. aastast statistilise metagenoomika teadurina. Oliver Aasmetsa uurimustöö keskendub mikrobioomi

valdkonna andmeanalüüsi metoodikate hindamisele ja väljatöötamisele ning mikrobioomi andmetel põhinevate riskimudelite loomisele ja valideerimisele. Osalenud mitmetes rahvusvaheliste koostööprojektides, mille eesmärk on analüüsistandardite loomine (COST, Human Microbiome Action).

Kertu Liis Krigul

Sündinud 9. detsembril 1992 Tallinnas

2006 Tabasalu Ühisgümnaasium

2009 Rocca al Mare Kool

2012 Vanalinna Hariduskolleeegium

2016 Tartu Ülikool, bioloogia (BSc)

2018 Norra Teadus- ja Tehnoloogiaülikool (MSc)

2024 Tartu Ülikool, geenitehnoloogia (PhD)

2018–2025 töötas Tartu Ülikooli genoomika instituudis mikrobioomika nooremteadurina. Doktoritöö raames uuris ravimite mõju mikrobioomile ning mikrobioomi kasutusvõimalusi jämesoolevähi sõeluuringus. Pälvinud 2017. aastal Vikipeedia aasta teadusfotograafi ja koos kaaslastega 2020. aastal riiklikult tunnustatud teaduse populariseerija tiitli, 2021. aastal Tartu Ülikooli aumärgi, 2023. aastal Eesti Teaduste Akadeemia „Teadus 3 minutiga“ laureaadi tiitli, L'Oréal-UNESCO noorte talentide Baltikumi programmi „Naised teaduses“ auhinna ning aastal 2024 Artur Linnu stipendiumi. Praegu jätkab tööd Tartu Ülikooli genoomika instituudis, kus keskendub jämesoolevähi mikrobioomile ning soolestiku mikrobioomis esinevate antibiootikumide resistentsusgeenide uuringutele.