

Vanane mine ja seedetrakti mikrobiota

Epp Sepp MD, PhD

Tartu Ülikool

3.04.2019

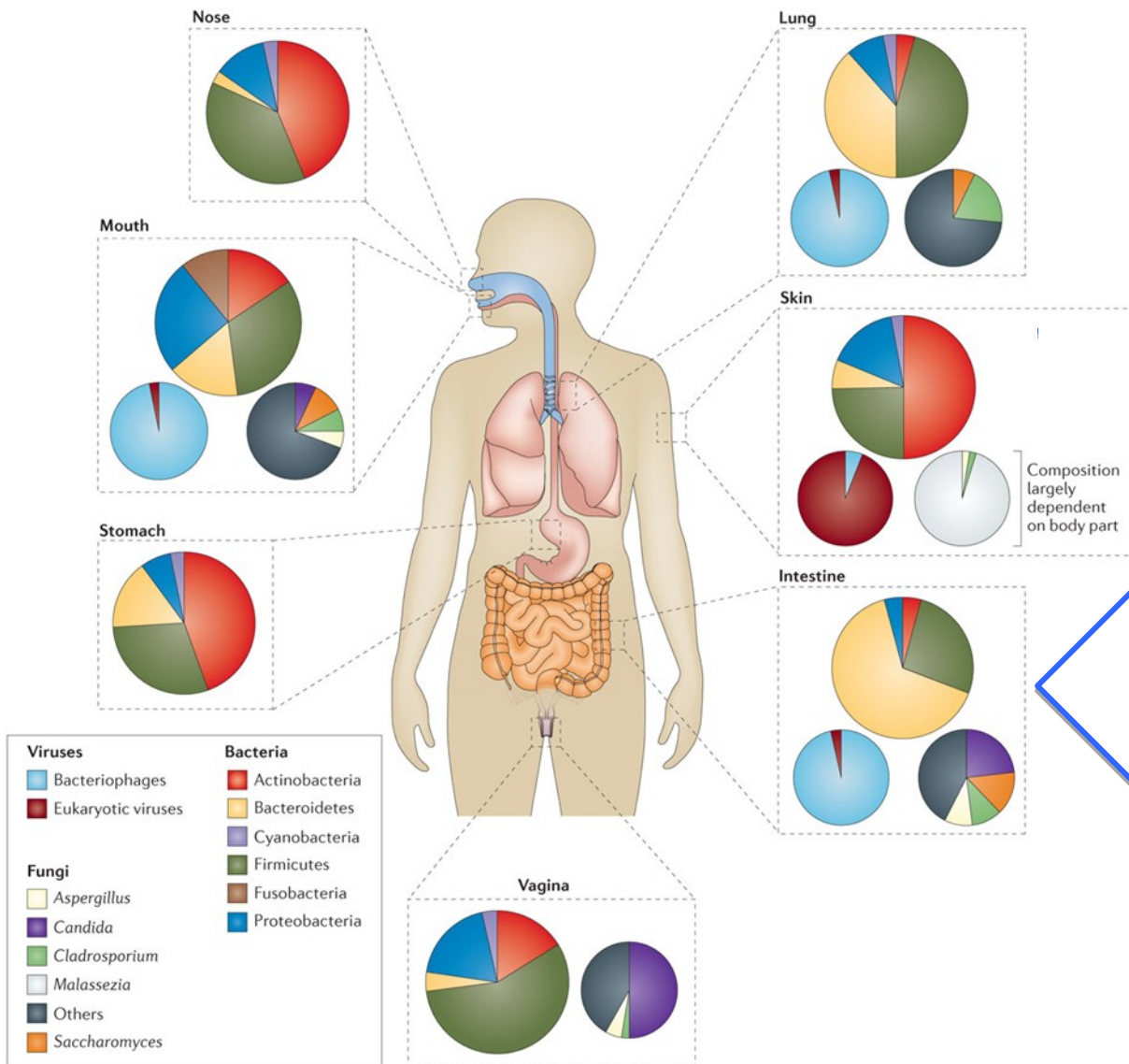
Loengu plaan

- Mõisted
- Inimese seedetrakti mikrobioota:
 - tähtsus
 - kujunemine ja vanusega seotud muutused
- Vanusega seotud haigused
 - neurodegeneratiivsed haigused
- Kuidas elada 100 aastaseks?

Mõisted

- **Mikrobioota** - mikroobide populatsioon, mis elab koos inimesega ja ei põhjusta tavaolukorras tema haigestumist
 - **Mikrobioota liigirikkus**- mikroobiliikide arv
 - **Mikrobioota mitmekesisus** (*diversity*) liikide arv ja arvukus või osakaal
- **Eubioos** on tasakaalustatud mikrobiobikooslus
- **Düsbioos** - mikrobioota kvantitatiivne ja kvalitatiivne muutus, mis mõjutab ainevahetust ning soole läbilaskvuse tõusu

Inimese mikrobiota



Hõimkonnad:
Bacteroidetes (Gram-)
Sugukonnad: *Bacteroidaceae*
Prevotellaceae jne
Firmicutes (Gram+/-)
Clostridiaceae,
Christensenellaceae,
Eubacteriaceae,
Lachnospiraceae,
Ruminococcaceae,
Streptococcaceae,
Lactobacillaceae jne
Proteobacteria (Gram-)
Enterobacteriaceae,
Pseudomonaceae,
Pasteurellaceae jne
Actinobacteria (Gram+)
Bifidobacteriaceae,
Coriobacteriaceae,
Eggerthellaceae jne

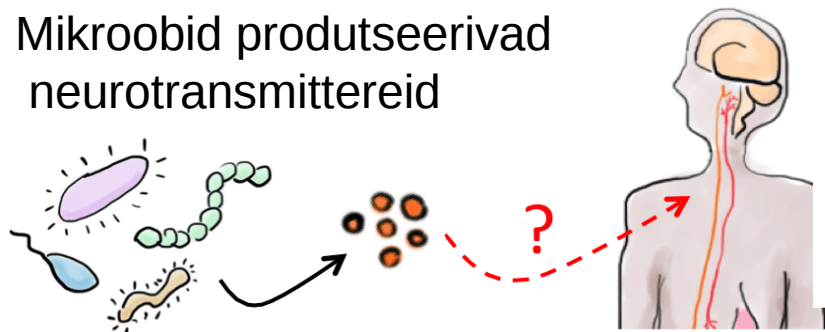
Seedetrakti mikrobiota

- **Kaitsefunktsioon, barjäärifunktsioon** ehk kolonisatsiooniresistentsus
 - Blokeerib retseptorid
 - Bakteriotsiinide ehk anti-mikroobsete ainete tootmine
- Osaleb **ainevahetuses**
 - Lühikese ahelaga rasvhapped (butüraat ehk võihape, propinaat, piimhape, äädikhape jne)
 - Vitamiinide tootmine (K-vitamiin, biotiin, folaat jne)
 - Muud jne
- Mõjutab **immuunsüsteemi**
 - Tsütokiinid
 - Antikehad

Aju-sool “telje” hüpotees

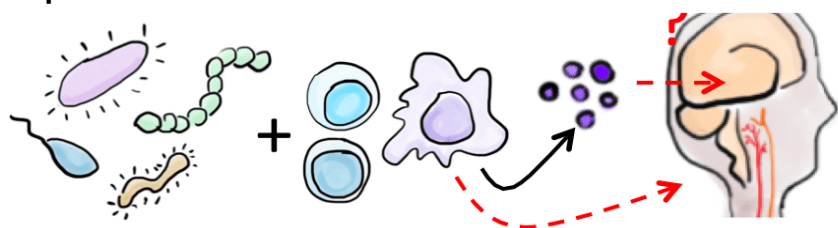
mikroobid mõjutava tuju, tunnetust ja emotsiooni

Mikroobid produtseerivad neurotransmittereid



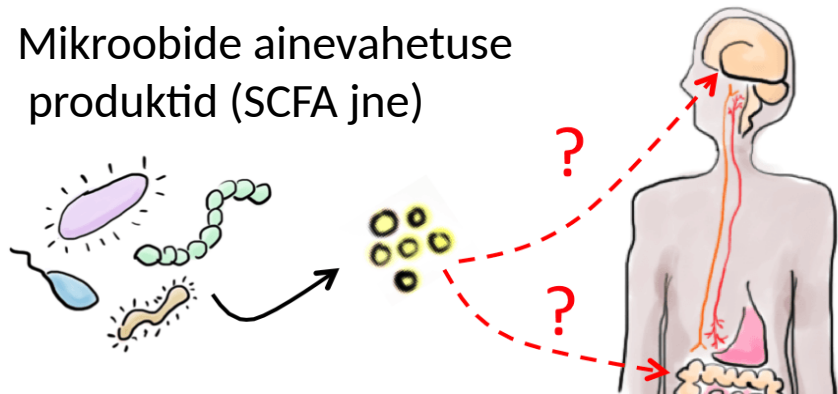
Signaalid
Nervus vagus'e
kaudu

^G Mikroobid stimuleerivad immuunrakke
^t produtseerima tsütokiine



Läbivad
hematoentsefaal-
barjääri

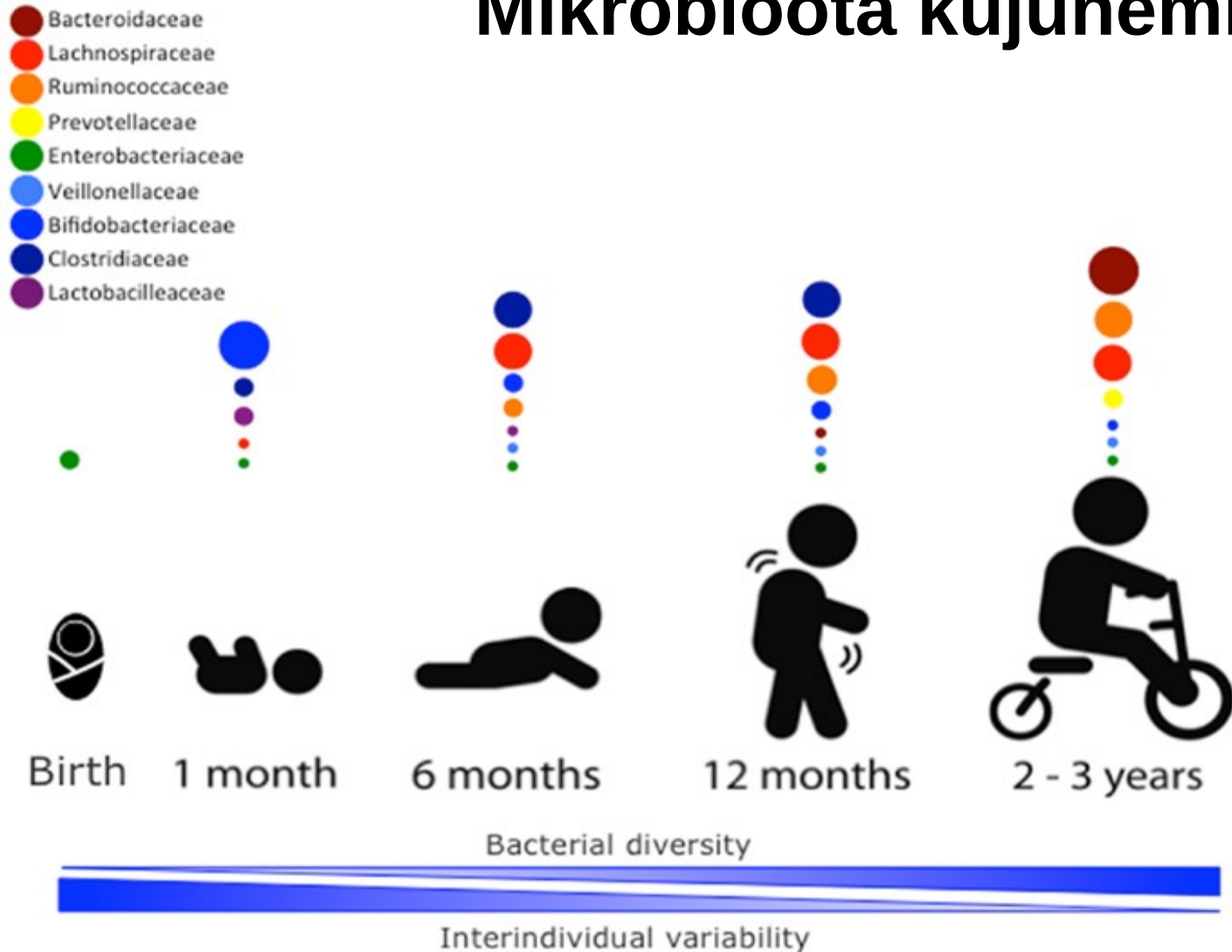
Mikroobide ainevahetuse
produktid (SCFA jne)



Läbivad hemato-
entsefaalbarjääri;
Stimuleerivad
neurotransmitterite
produksiooni

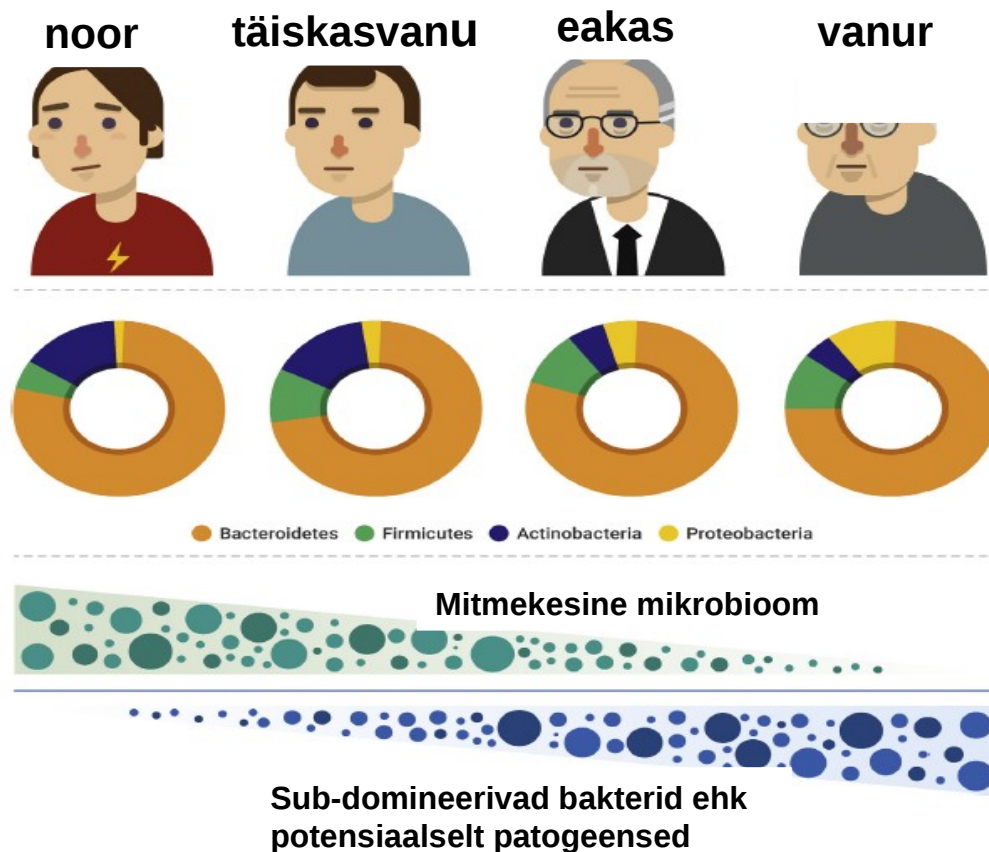
Neurotransmitter	Bacterial Strain	
Serotonin	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> (MG 1363)	
	<i>L. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> (IL1403)	
	<i>Lactobacillus plantarum</i> (FI8595)	
	<i>Streptococcus thermophilus</i> (NCFB2392)	
	<i>Escherichia coli</i> K-12	
	<i>Morganella morganii</i> (NCIMB, 10466)	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCIMB, 673)	
	<i>Hafnia alvei</i> (NCIMB, 11999)	
	Dopamine	<i>Bacillus cereus</i>
		<i>B. mycooides</i>
<i>B. subtilis</i>		
<i>Proteus vulgaris</i>		
<i>Serratia marcescens</i>		
<i>S. aureus</i>		
<i>E. coli</i>		
<i>E. coli</i> K-12		
<i>M. morganii</i> (NCIMB, 10466)		
<i>K. pneumoniae</i> (NCIMB, 673)		
Noradrenaline	<i>H. alvei</i> (NCIMB, 11999)	
	<i>B. mycooides</i>	
	<i>B. subtilis</i> ,	
	<i>P. vulgaris</i>	
	<i>S. marcescens</i>	
GABA	<i>E. coli</i> K-12	
	<i>L. brevis</i> DPC6108	
	<i>B. adolescentis</i> DPC6044	
	<i>B. dentium</i> DPC6333	
	<i>B. dentium</i> NFBC2243	
	<i>B. infantis</i> UCC35624	
	<i>L. rhamnosus</i> YS9	
Acetylcholine Histamine	<i>L. plantarum</i>	
	<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> (MG 1363)	
	<i>L. lactis</i> subsp. <i>lactis</i> (IL1403)	
	<i>L. plantarum</i> (FI8595)	
	<i>S. thermophilus</i> (NCFB2392)	
	<i>M. morganii</i> (NCIMB, 10466)	
	<i>K. pneumoniae</i> (NCIMB, 673)	
	<i>H. alvei</i> (NCIMB, 11999)	

Mikrobiota kujunemine



kujuneb välja tasakaalustatud liigirikas ja mitmekesine mikrobiota

Mikrobioota muutused seoses vananemisega

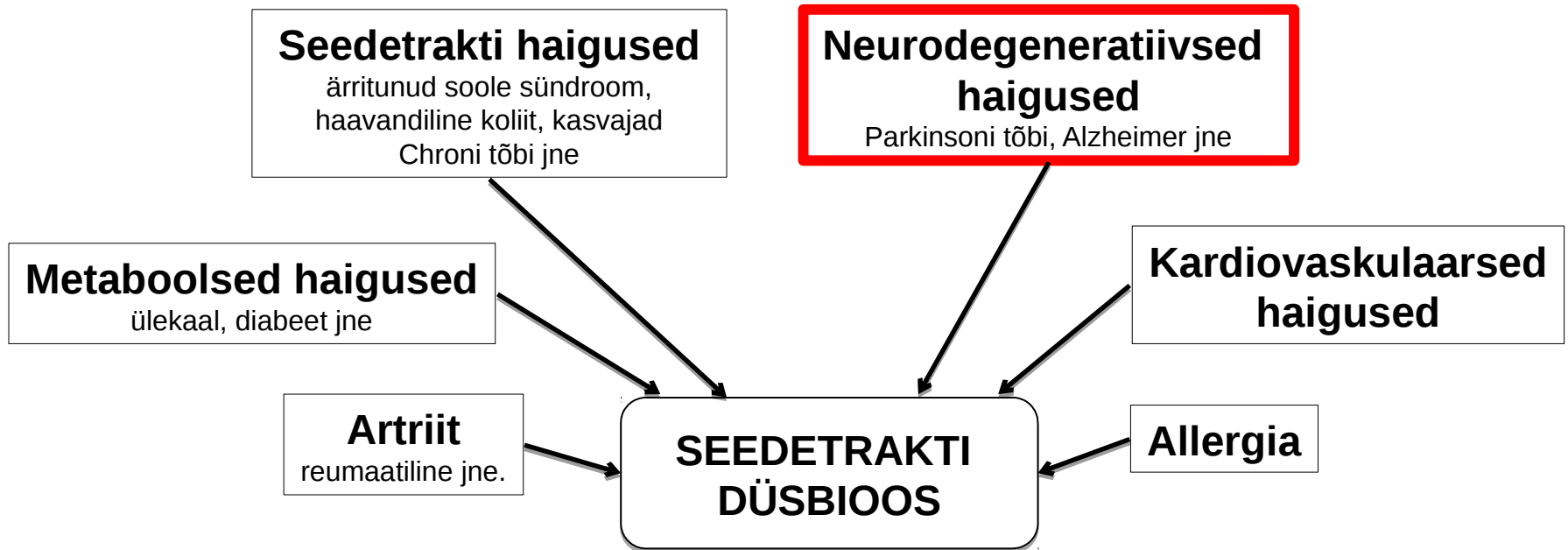


Mitmekesine
Bacteroidaceae, *Prevotellaceae*
Firmicutes hõimkonna butüraadi produtseerijad

Vaiserman jt 2017; Vemuri jt 2018; Nagpal jt 2018

Mitmekesisuse langus
Potentsiaalsed patogeenid: enterobakterid,
stafülokokid, enterokokid
Clostridioides difficile

Seedetrakti düsbioosiga seotud haigused



Neurodegeneratiivsed haigused

Parkinsoni tõbi

Esinemissagedus

- üle 60 aastastest 1%

Eestis 152-178/100000 elaniku kohta
(2500-3000 haiget)

Muutused ajus

- Musttuuma neuronites ladestub alfa-sünukleiin, dopamiini puudus

Kliinilised sümptomid

- Motoorsed: kõhukinnisus, jäsemete värin, liigutuste aeglus ja kohmakus, kõnnaku ja tasakaaluhäired (tippiv kõnnak)
- Mitte-motoorsed: mälu-, meeleolu ja unehäired

Alzheimeri tõbi

Esinemissagedus

- üle 65 aastastest 1%
- Üle 80 aastastest 50%

Eestis ligi 13000 haiget

Muutused ajus

- Ladestub beeta-amüloid (atroofia frontaal ja temporaalsagaras), kahjustub koliinergiline süsteem,

Kliinilised sümptomid

- Mälu-, kõne-, ruumitaju- ja unehäired jne
- Igapäevaste oskuste kadumine

Mikrobioota muutused neurodegenratiivsete haiguste korral

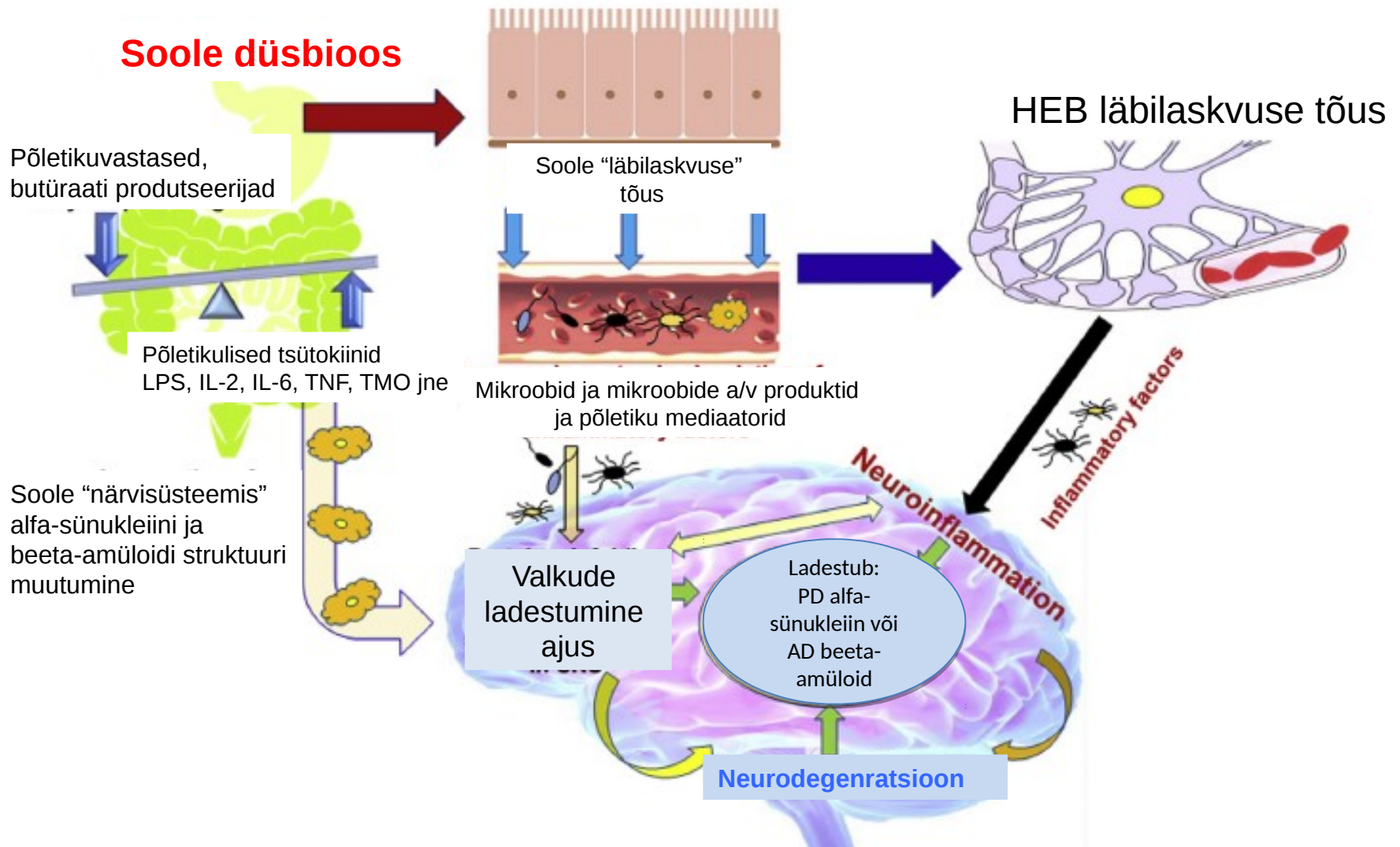
Vähenenud osakaal

- **Butüraati ehk võihapet** produtseerivaid baktereid (klostriidide klastrid VI ja XIV)
 - Indutseerivad põletikuvastaste tsütokiinide produktsiooni
 - Tagavad soole limaskestesta töö
- ***Prevotalla***, (PD) seotud kiudainete tarbimisega (B1 ja B9 vitamiinid)

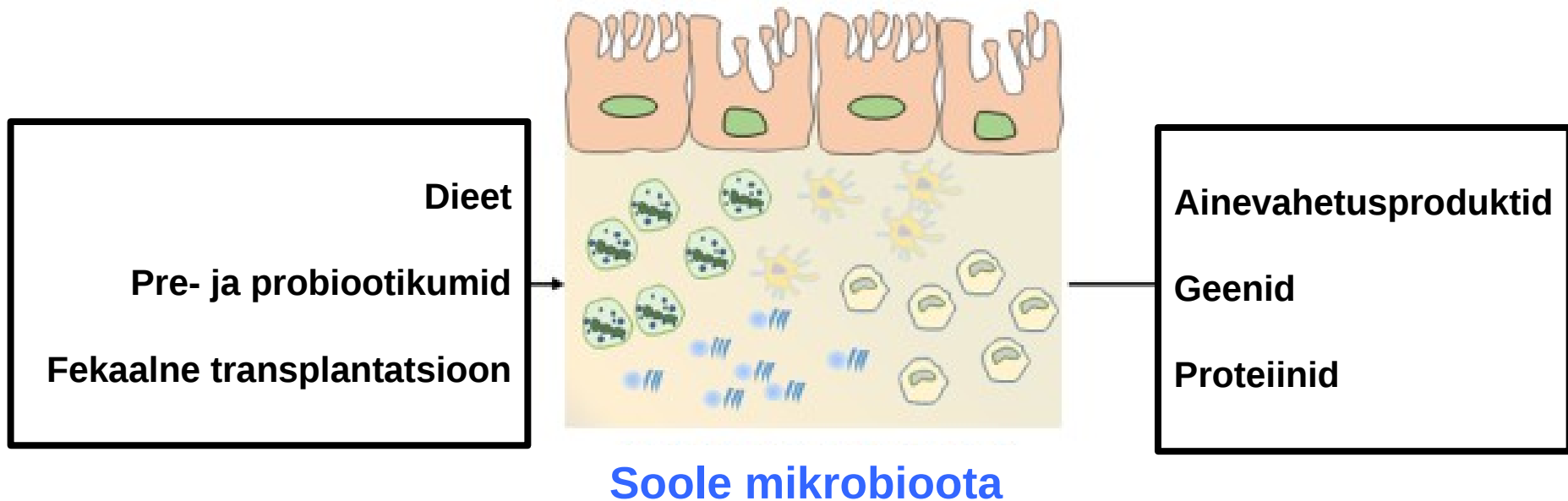
Suurenenud osakaal

- ***Enterobacteriaceae*** (LPS, lipopolüsahhariid)
 - indutseerib põletikuliste tsütokiinide produktsiooni (IL-1, IL-6, TNF-alfa)
- **beeta-amüloid** (AD) prod bakterid (*B. subtilis*, *E. coli*, *M. tuberculosis*, *S. enteritica*, *S. typhimurium*, *S. aureus*)
- ***H. pylori*** kolonisatsioon

Parkinsoni ja Alzheimeri haiguste seos seedetrakti düsbioosiga



Kas mikrobiota mõjutamisega saab muuta neurodegenratiivsete haigusete kulgu?



Prebiootikum - ained mida mikroobid kasutavad toiduks

Probiootikum - elusad baktereid, mis manustatuna sobivates kogustes avaldavad kasulikku toimet inimese tervisele

Fekaalne transplantatsioon (FT) – soolesisu (rooja) ülekanne

Dieet

Research Article

Role of Diet and Nutritional Supplements in Parkinson's Disease Progression

Association between dietary practices and Parkinson's disease progression

Food item (serving size)	Mean change in PRO-PD score (SE)*	P value (95% CI)*
Fresh vegetables (1/2 cup)	-53.2 (7.9)	<0.000 (-68.7 to -37.6)
Fresh fruit (1/2 cup)	-44.1 (8.5)	<0.000 (-60.7 to -27.5)
Nuts (1/4 cup or 2 tbsp spread)	-38.5 (7.5)	<0.000 (-53.2 to -23.7)
Fish (4 oz)	-37.1 (8.9)	<0.000 (-54.6 to -19.5)
Olive oil (1 tsp)	-34.1 (6.8)	<0.000 (-47.4 to -20.8)
Wine (6 oz)	-23.6 (5.3)	<0.000 (-34.1 to -13.1)
Turkey (4 oz)	-20.2 (18.7)	0.281 (-57.1 to 16.7)
Coconut oil (1 tsp)	-18.6 (5.5)	0.001 (-29.3 to -7.8)
Fresh herbs (1 tsp)	-14.9 (6.4)	0.02 (-27.4 to -2.4)
Spices (1/4 tsp)	-14.2 (6.4)	0.027 (-26.7 to -1.6)

Antioksidandid vähendavad Alzheimeri haigusrisiki:
3-5 tassi kohvi *versus* alla 2 tassi (Eskelinen jt 2009)

Kuidas elada saja aastaseks?

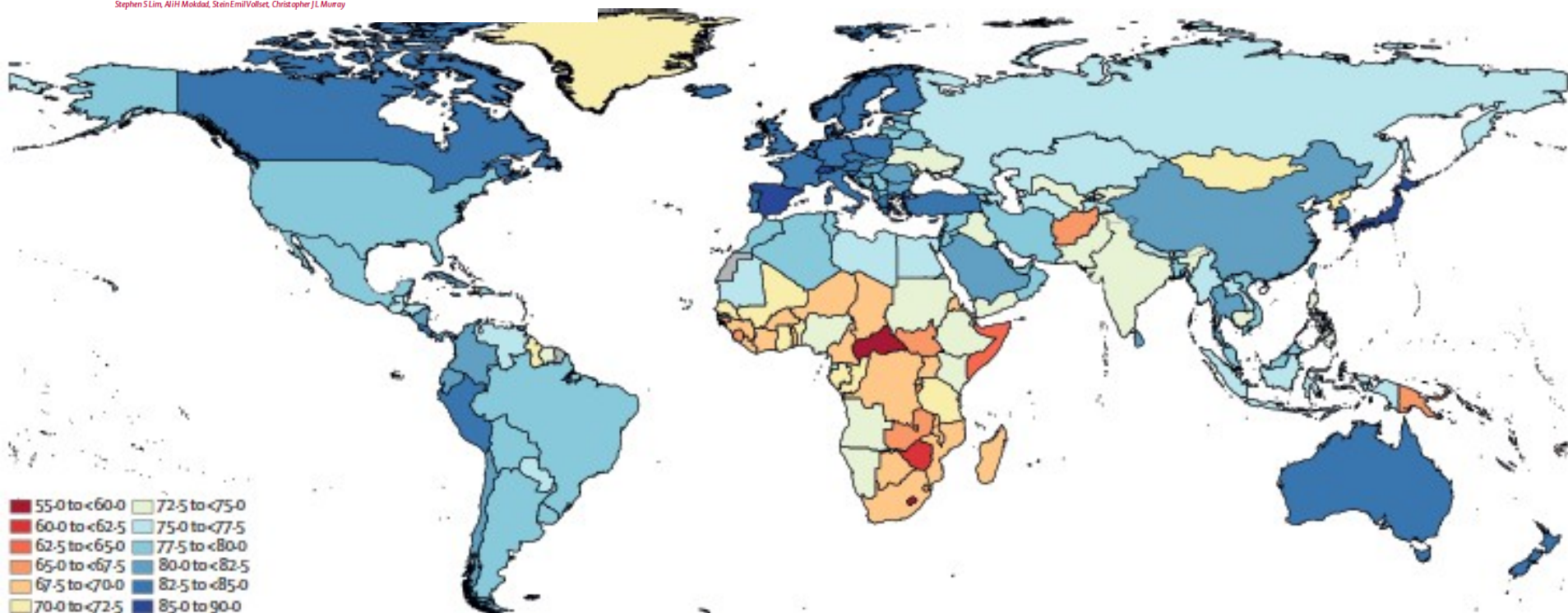
geneetika, elukeskkond, elustiil, dieet, haigused



Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories



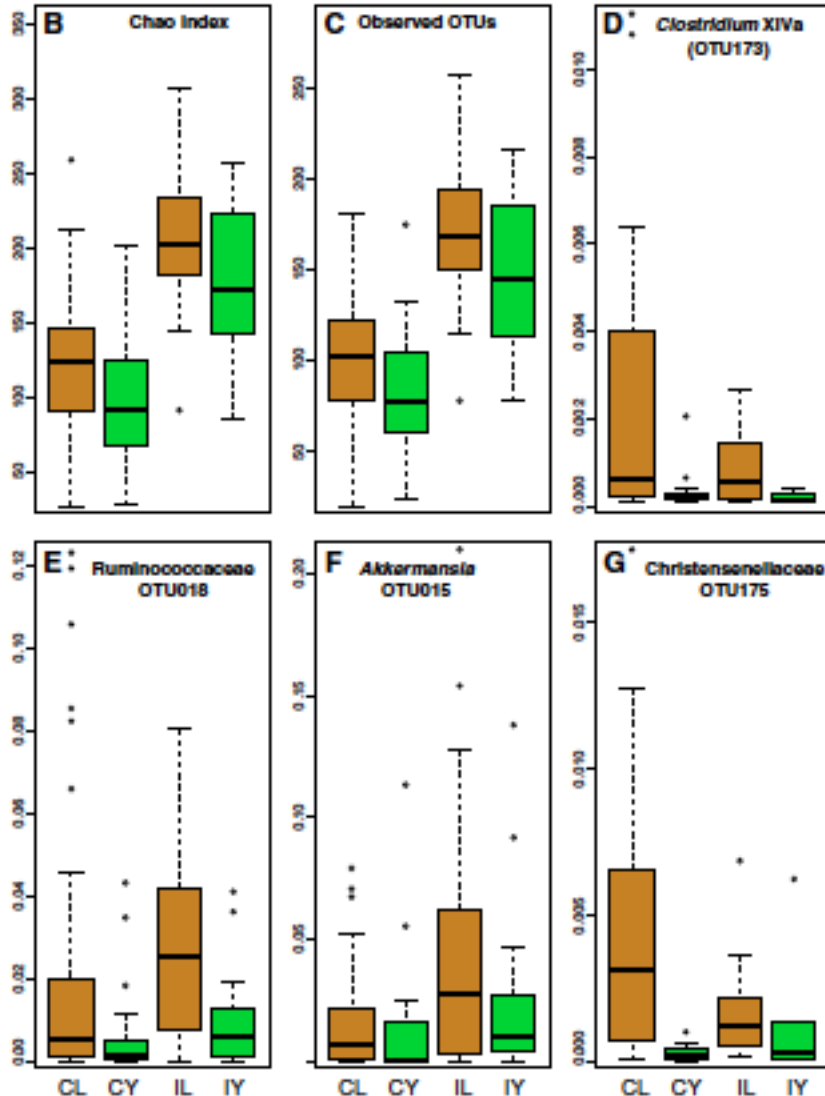
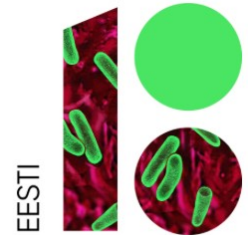
Kyle Foreman, Neal Marquet, Andrew Dalgert, Kai Fukutaki, Nancy Fullman, Madeline McGaughey, Martin A Pletcher, Amanda E Smith, Kendrick Tang, Chun-Wei Yuan, Jonathan C Brown, Joseph Friedman, Jiawei He, Kyle R Heuton, Mollie Holmberg, Disha Patel, Patrick Reidy, Austin Carter, Kelly Cery, Abigail Chapin, Dirk Daurwes-Schultz, Tahvi Frank, Falko Goettsch, Patrick Y Liu, Vishnu Nandakumar, Marissa B Retsma, Vince Revirie, Nafis Saikat, Reed J D Sorensen, Vinay Srivastava, Rachel L Updike, Hunter York, Alan D Lopez, Rafael Lora, Stephen S Lim, AHH Mokdad, Stein Emil Vollset, Christopher J L Murray



2050 aastal elab maailmas 3,7milj 100 – aastast inimest (Itaalia, Hiina, Jaapan, India jne)

Jackson jt 2016; Matthew jt 2016; Vincent jt 2017; Kim ja Jazwinski 2018

100 aastaste mikrobiota



Võrreldi :

Hiina eakaid (CL) ja noori (CY)
Itaalia eakaid (IL) ja noori (IY)

B Suur mitmekesisus

C Palju erinevaid mikroobiliike

D Clostridium XIVa, butüraati ehk võihapet
produtseerivad bakterid

E *Ruminococcaceae* sugukond, butüraati
ehk võihapet produtseerivad bakterid

F *Akkermansia muciniphila*, mutsiini
lõhustav bakter

G *Christensenellaceae* sugukond on pärilik,
mida seostatakse madala KMI (*Goodrich jt 2016; Brooks jt 2018*)

THE PROLONGATION OF LIFE

OPTIMISTIC STUDIES

BY

ÉLIE METCHNIKOFF

SUB-DIRECTOR OF THE PASTEUR INSTITUTE, PARIS

1913

THE ENGLISH TRANSLATION

EDITED BY

P. CHALMERS MITCHELL

M.A., D.Sc. OXON., HON. LL.D., F.R.S.

Secretary of the Zoological Society of London: Corresponding Member
of the Academy of Natural Sciences of Philadelphia

G. P. PUTNAM'S SONS
NEW YORK & LONDON
The Knickerbocker Press

UNIV. OF CALIFORNIA
1908

LACTIC ACID AS INHIBITING INTESTINAL PUTREFACTION

The development of the intestinal flora in man—Harmlessness of sterilised food—Means of preventing the putrefaction of food—Lactic fermentation and its anti-putrescent action—Experiments on man and mice—Longevity in races which use soured milk—Comparative study of different soured milks—Properties of the Bulgarian *Bacillus*—Means of preventing intestinal putrefaction with the help of microbes

Ilja Metšnikovi hüpotees

pikaealised inimesed tarbivad igapäevaselt
hapendatud piimatoteid

Soole bakterid lõhustavad valke
produtseerides aineid, mis mõjutavad
inimese vananemist
("laibamürgid" putresiin ja kadaveriin)

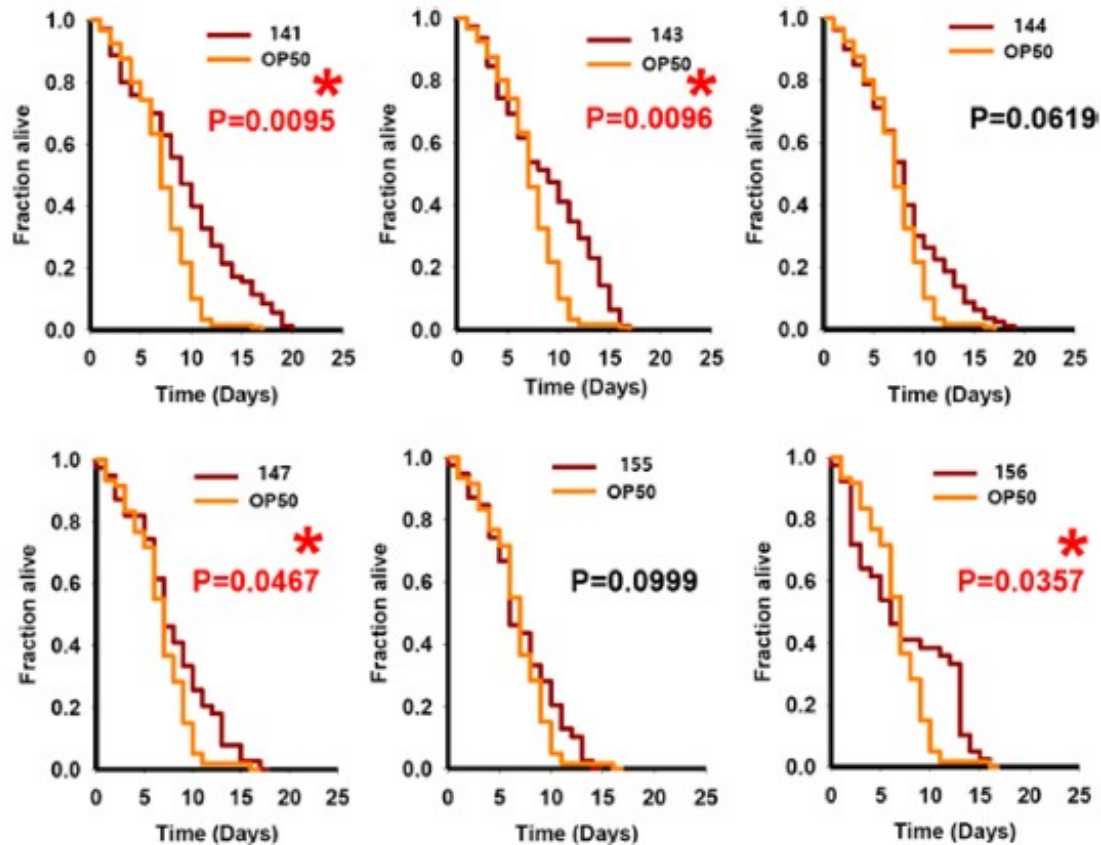
Hapendatud piimatoodetes olev
Lactobacillus delbrueckii subsp.
Bulgaricus takistab valku lagudavate
bakterite kasvu seedetraktis

Inimeste eluiga pikeneb

Bacillus licheniformis'e mõju elueale



Caenorhabditis elegans, mullas elav varbuss, (kasutatakse mudelina)



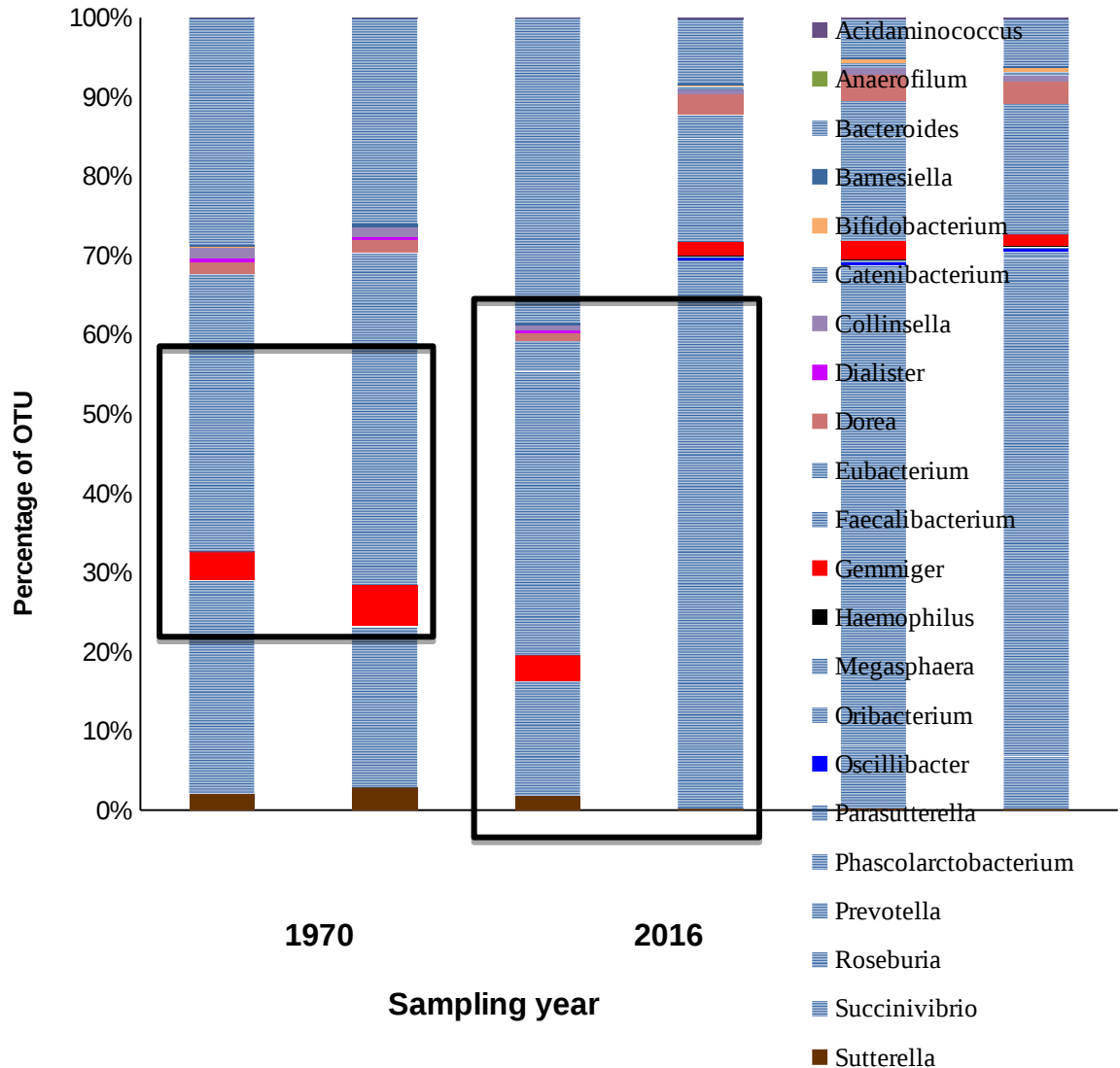
Bacillus licheniformis'e erinevad tüved (141, 143, 144, 147, 155, 156), mis isoleeriti Korea fermenteeritud toitudest OP50 on kontroll

Long-term stability in the gut microbiome over 46 years in the life of Billy Apple®

Being Billy Apple



Thilini N. Jayasinghe^a, Craig Hilton^b, Peter Tsai^c, Billy Apple^d, Peter Shepherd^{e,f},
Wayne S. Cutfield^a, Justin M. O'Sullivan^{a,f,*}



sündinud 1935. a.
1970. a., 35-aastane
2016. a., 81 aastane
35 aastaselt *Faecalibacterium spp*
81 aastaselt *Prevotella spp*

Täna tähelepanu eest!!!

100 aastane Linda Erika Kääramees:

*” ... naera ja naerata palju; ära vihka, vaid armasta,
tee tööd mida armastad.....”*