



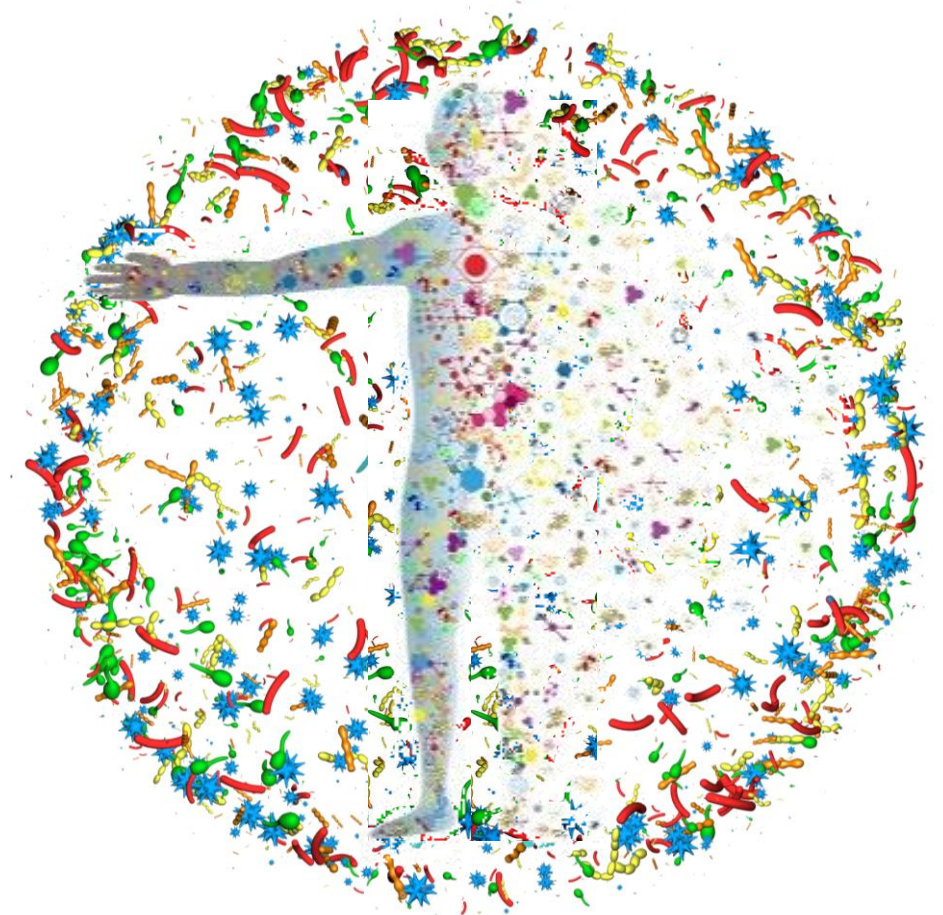
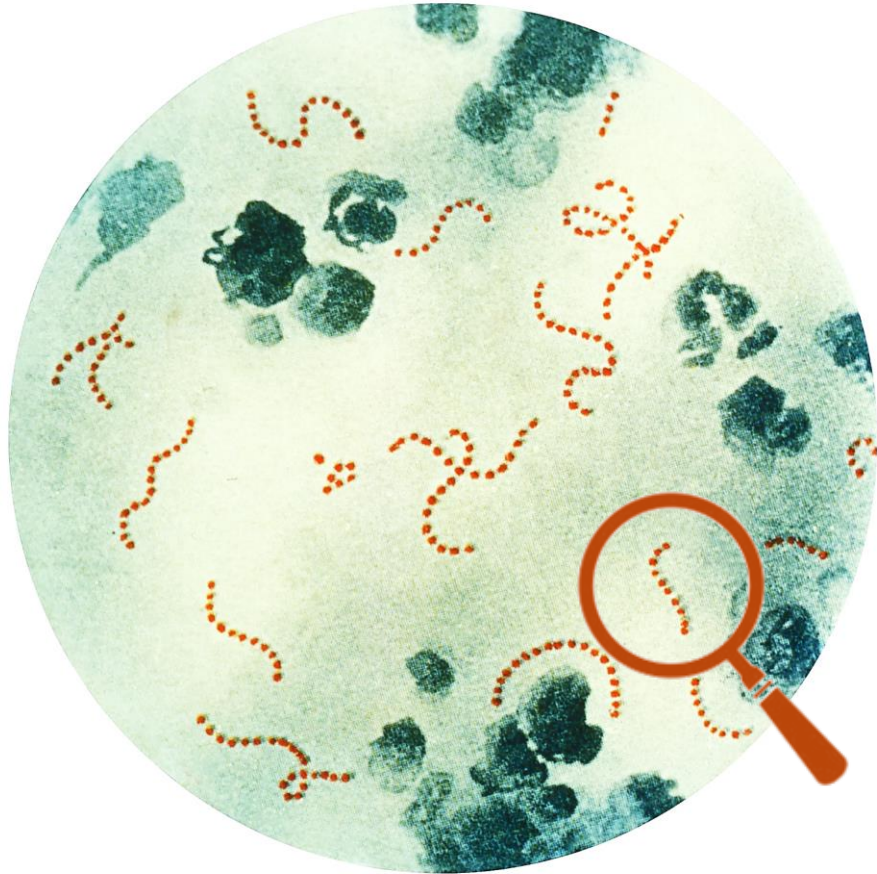
# **Analiza kompleksnih mikrobnih združb kot pomoč v diagnostiki**

Aleksander Mahnič

12. Likarjev simpozij

Ljubljana, 2024

# Kompleksne mikrobne združbe



# Kompleksne mikrobne združbe

## Vnetja

- Kronične vnetne črevesne bolezni
- Sindrom razdražljivega črevesa
- Avtoimune bolezni

## Okužbe

- *Clostridioides difficile*

## Metabolne težave

- Debelost
- Sladkorna bolezen tipa 2
- Nealkoholna maščobna bolezen jeter



## Nevro-fiziološke težave

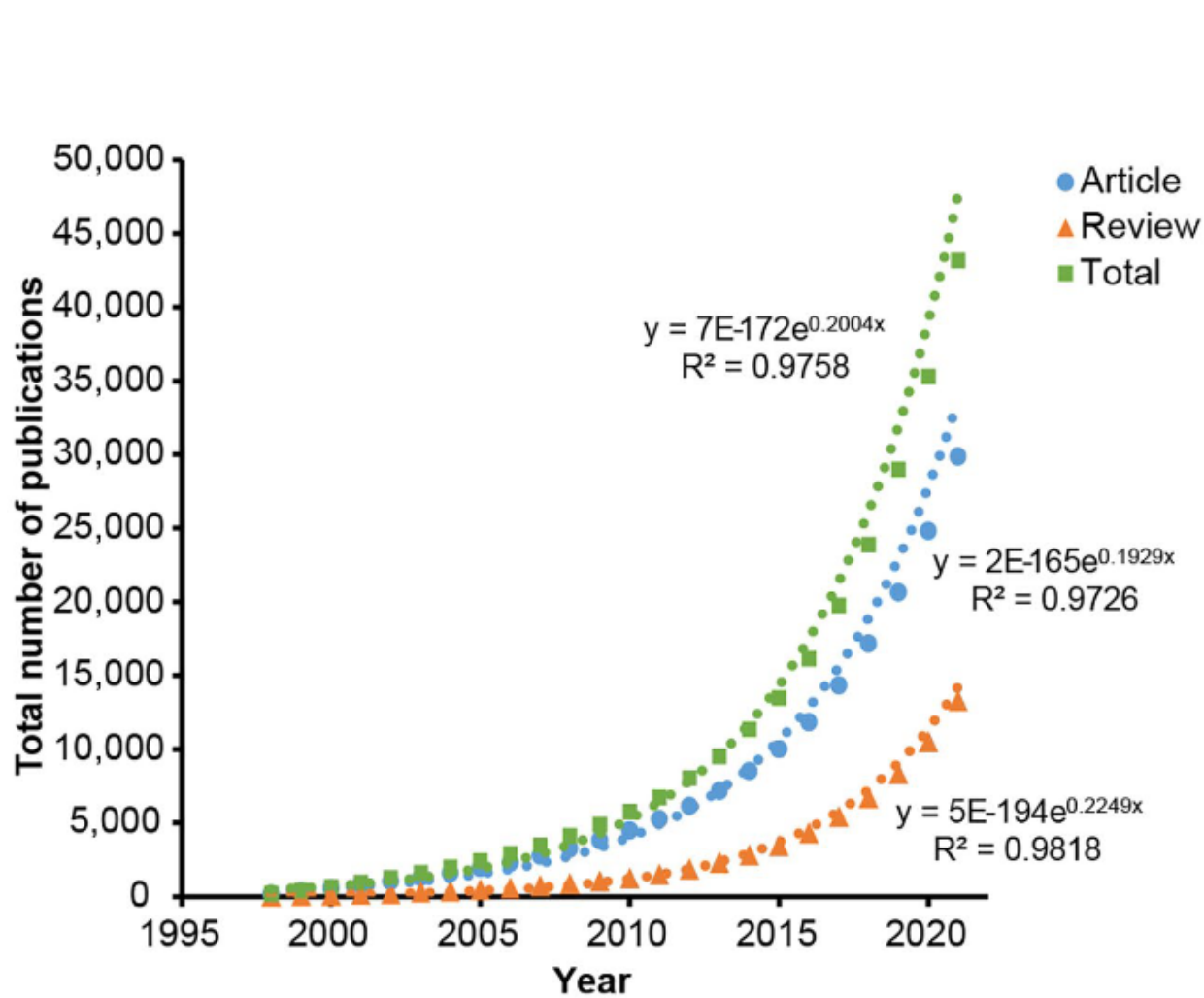
- Alzheimerjeva bolezen
- Parkinsonova bolezen
  - Depresija
- Motnje avtističnega spektra

## Motnje v pregradni funkciji

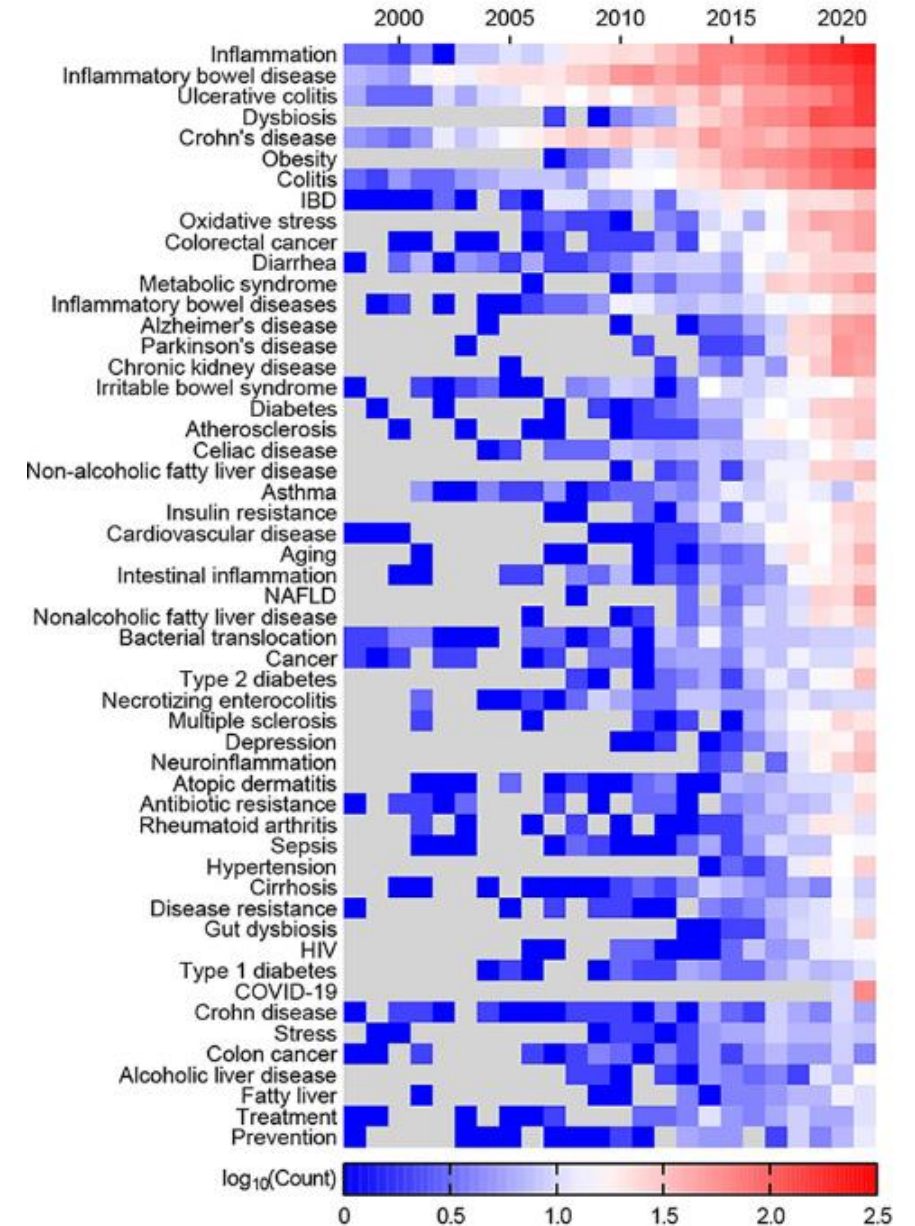
- Akne
- Atopični dermatitis
- Sindrom puščajočega črevesja



# Študije črevesne mikrobiote v povezavi z boleznimi



Huang et al., 2022; Frontiers in Microbiology



## Raziskave



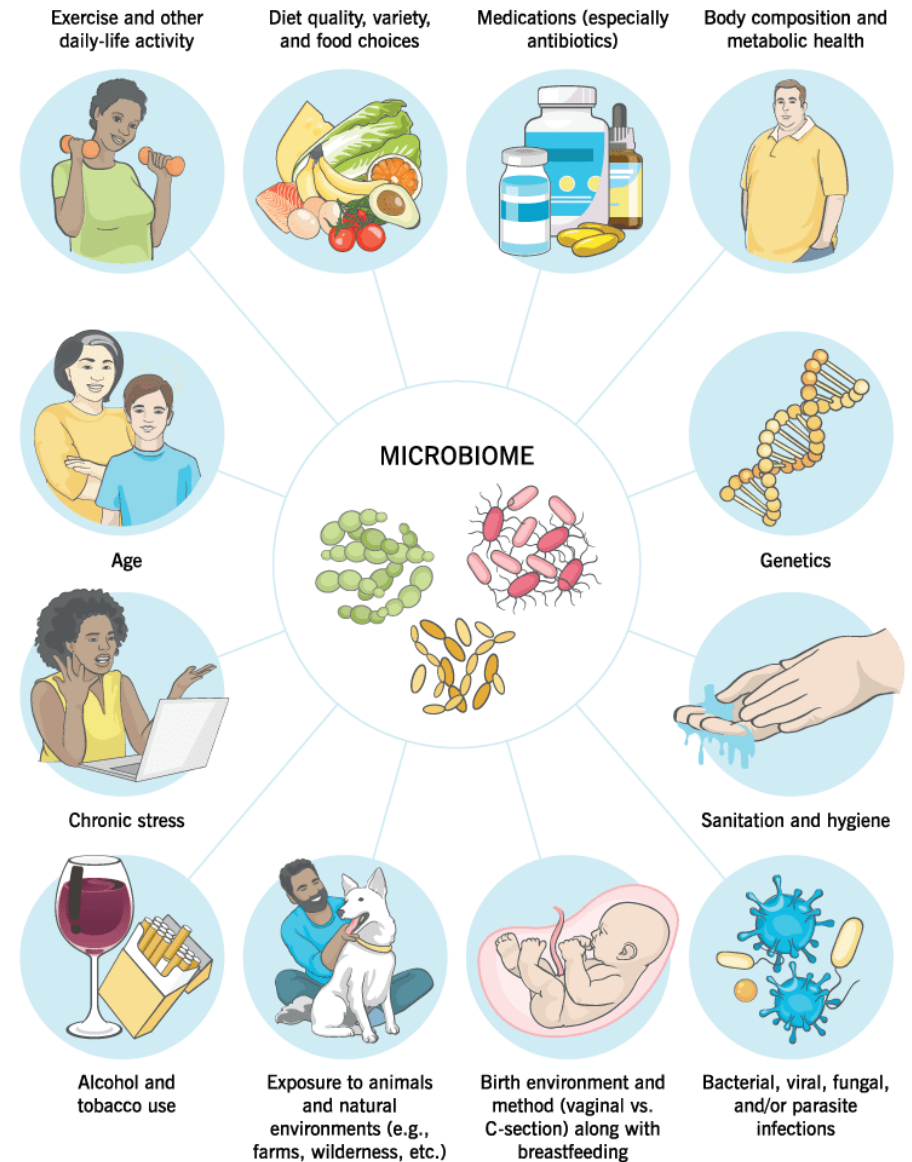
- **Aplikacije za namen diagnostike**
- **Smernice za optimizacija terapevtskih pristopov**

## Raziskave



- Interpretacija podatkov / validacija

- Aplikacije za namen diagnostike
- Optimizacija terapevtskih pristopov



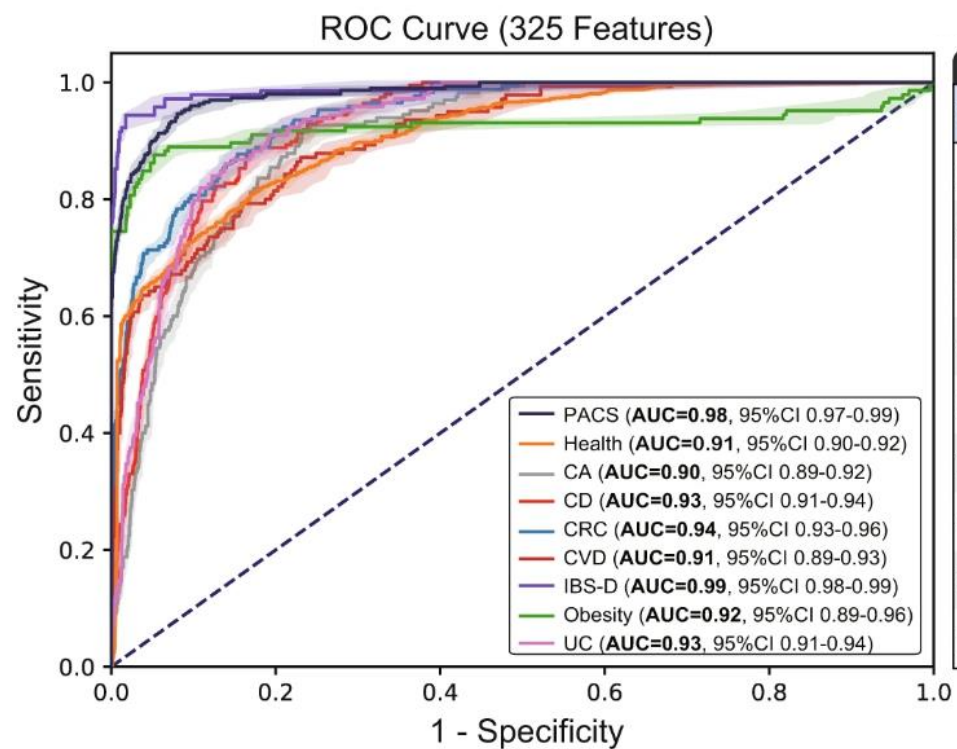
## Raziskave



- Aplikacije za namen diagnostike
- Optimizacija terapevtskih pristopov

# Diagnostika

Na podlagi meta-omičnih podatkov lahko ločujemo med številnimi bolezenskimi stanji



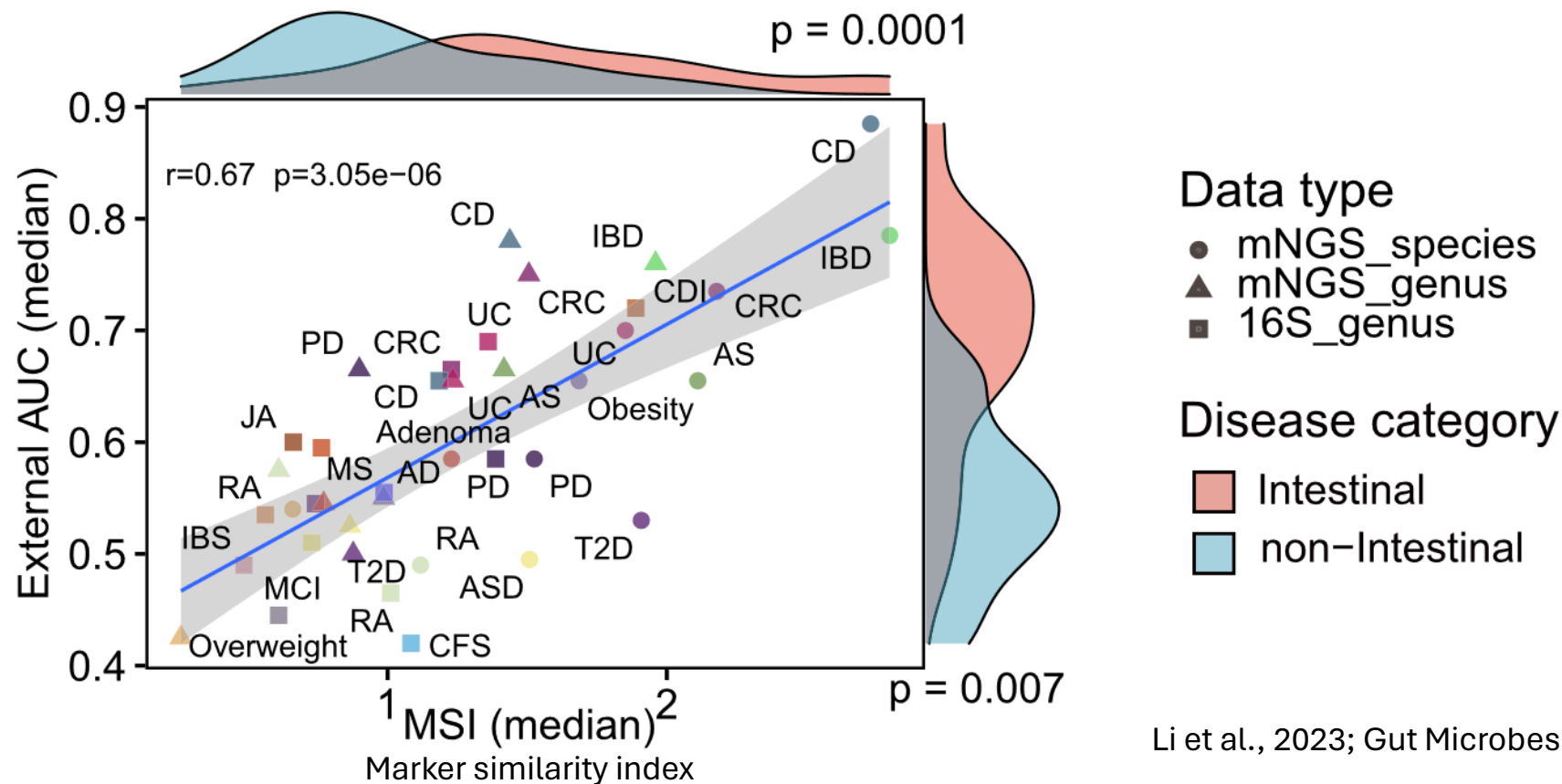
Thresholds at highest Youden index					
Phenotype	Threshold	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Youden index
Health	0.36586	0.81	0.83	0.82	0.64
CA	0.08028	0.93	0.76	0.77	0.69
CD	0.09361	0.88	0.83	0.83	0.71
CRC	0.09666	0.88	0.85	0.85	0.72
CVD	0.06786	0.87	0.77	0.78	0.64
IBS-D	0.12423	0.94	0.98	0.98	0.93
Obesity	0.10805	0.88	0.95	0.94	0.82
PACS	0.15348	0.95	0.92	0.92	0.87
UC	0.09891	0.86	0.86	0.86	0.72

Su et al., 2022; Nature Communications



# Diagnostika

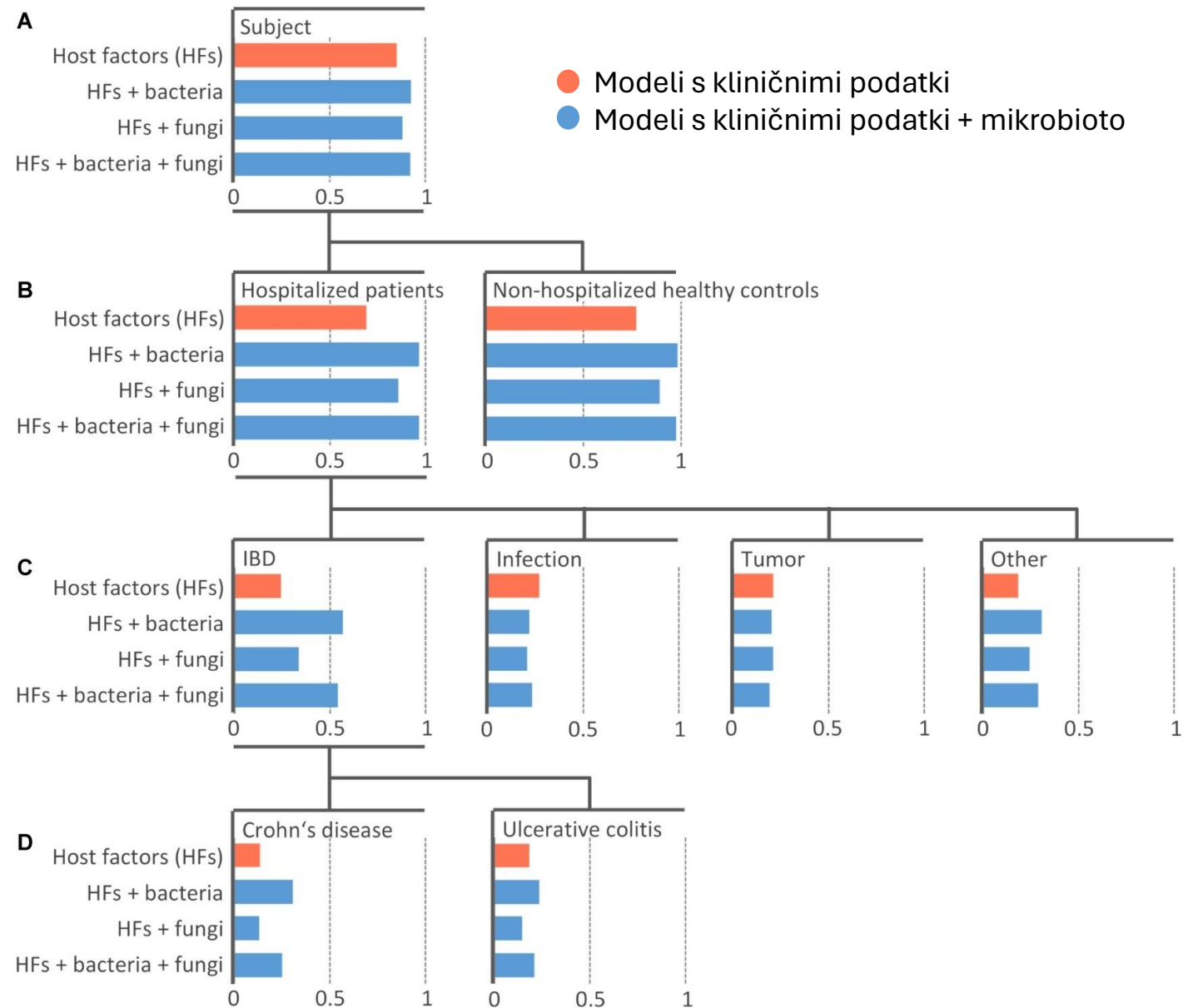
Iskanje za bolezni specifičnih biomarkerjev v mikrobiomu je različno učinkovito med različnimi bolezenskimi stanji



# Diagnostika

Na slovenski kohorti smo na podlagi analize črevesne mikrobiote najbolje ločili bolnike s kroničnimi črevesnimi boleznimi, natančneje Crohnovo boleznijo, od ostalih gastrointestinalnih bolnikov

- Slodelovanje z UKC Maribor (prof. dr. Pavel Skok) in Institutom Jožef Stefan (prof. dr. Sašo Džeroski)



# Optimizacija terapevtskih pristopov

- Personalizirano zdravljenje
- Učinkovitost farmacevtikov
  - Metabolizem farmacevtikov
  - Tip farmaceutika in doziranje
- Učinkovitost imunoterapije in obsevanja

## Prehranske intervencije

- Personalizirana dieta
- Prebiotiki

## Dodajanje mikroorganizmov z namenom izboljšanja zdravstvenega stanja

- Probiotiki
- Sinbiotiki
- Postbiotiki
- Fekalna transplantacija
- Bioterapevtski pripravki

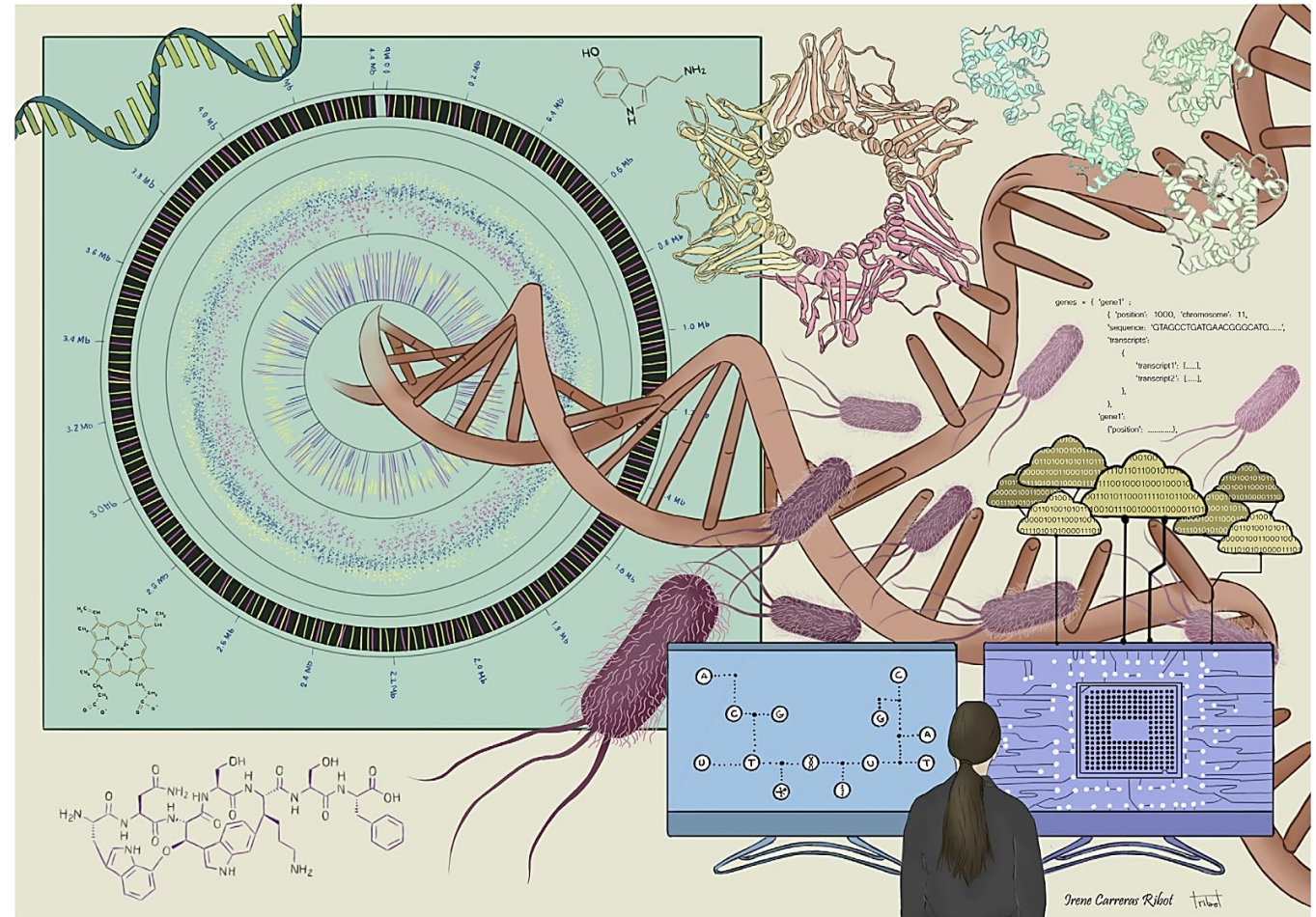
## Uničevanje ali kontrola bakterijskih populacij z dokazanim negativnim učinkom na zdravje človeka

- Antibiotiki
- Bakteriofagna terapija

# Študije izvedene na OMR, NLZOH

Na oddelku za mikrobiološke raziskave (NLZOH, Maribor) izvajamo:

- Sekvenciranje kompleksnih mikrobnih združb z metodama ampikon sekvenciranja ter metagenomskega sekvenciranja celokupne DNA v vzorcu
- Bioinformacijsko analizo sekvenčnih odčitkov ter statistične pristope usmerjene v:
  - Iskanje bolezenskih biomarkerjev
  - Povezav med mikrobiomom ter kliničnih podatkov



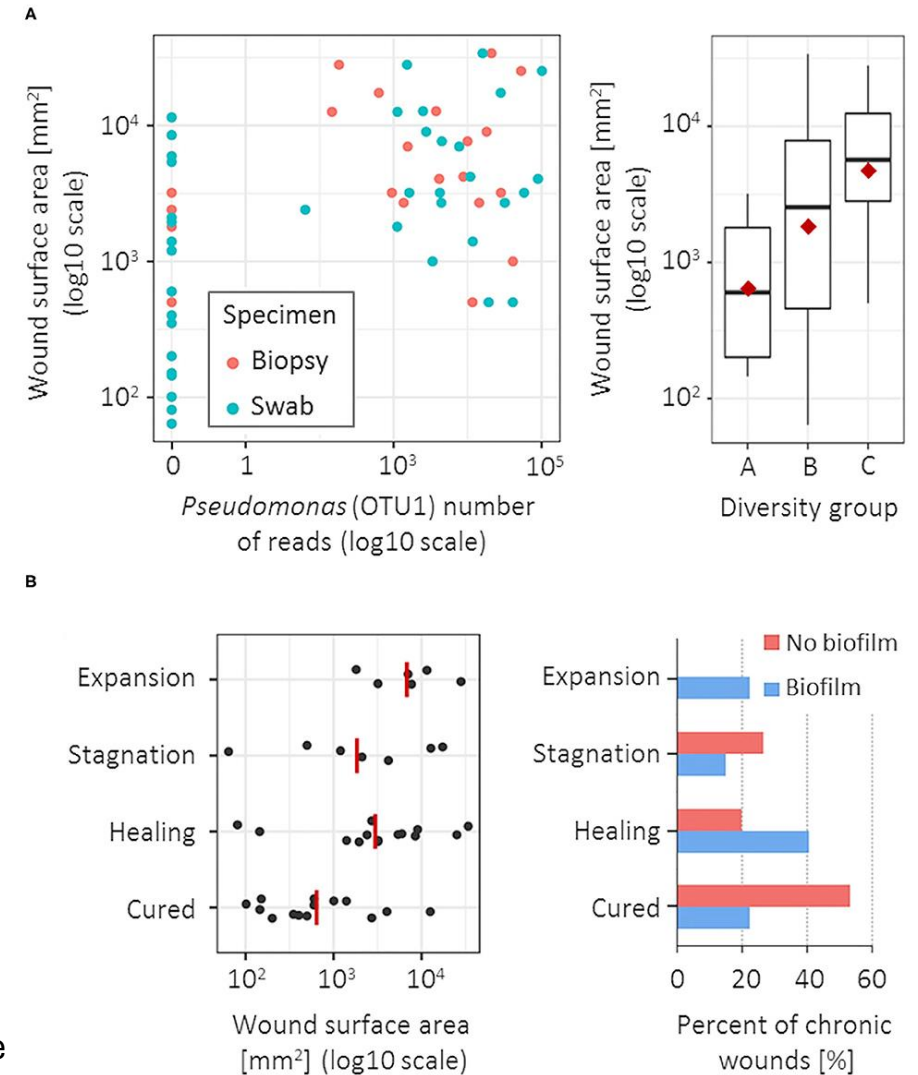


# Študije izvedene na OMR, NLZOH

## Analiza mikrobiote kroničnih ran

- Sodelovanje z UKC Maribor (dr. Vesna Breznik)
- Primerjava metod za učinkovito detekcijo bakterij v kroničnih ranah
- Korelacija sestave bakterijske združbe z kliničnimi podatki
  - Večja površina rane, povezana tudi s slabšim zdravljenjem, je bila povezana z večjo mikrobno pestrostjo, prisotnostjo biofilma in rodu *Pseudomonas*
- Prisotnost *Corynebacterium* je bil napovedni marker za slab klinični izid po enem letu

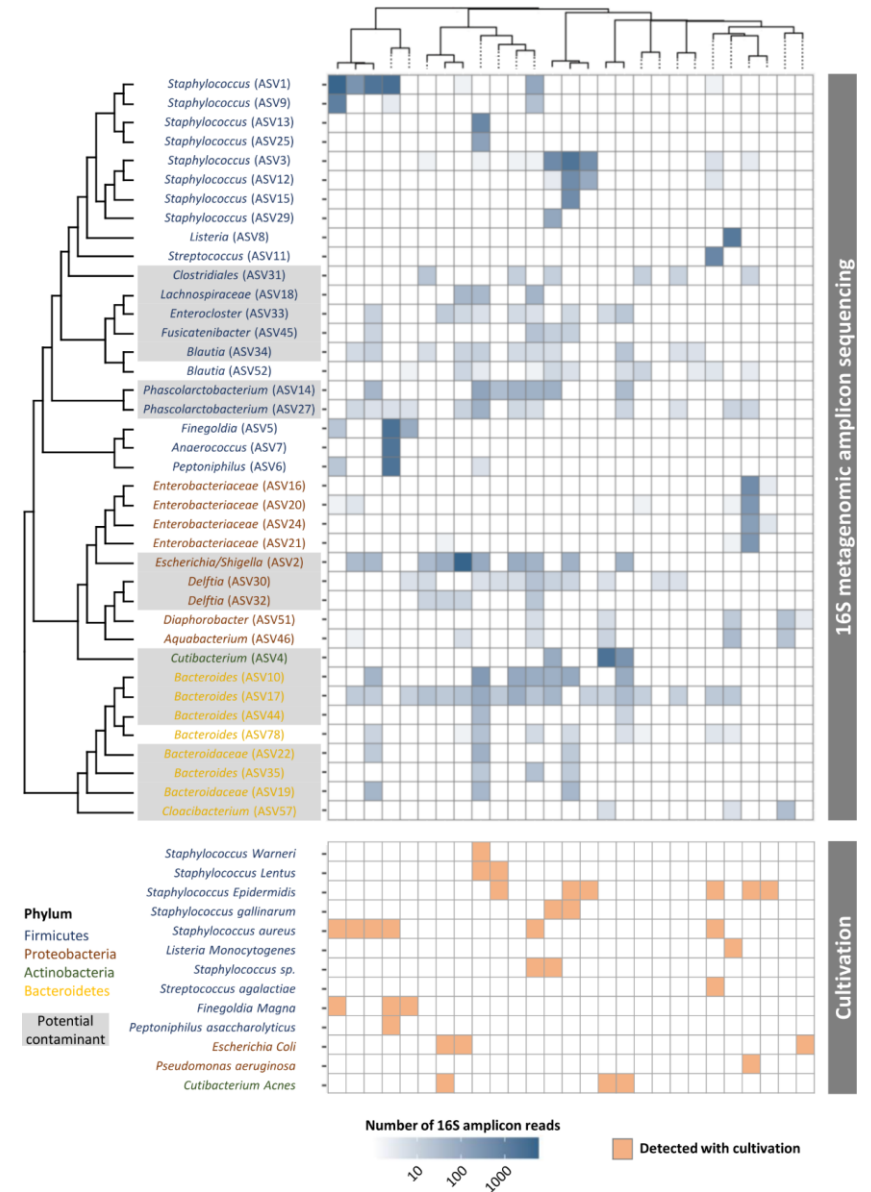
Mahnic et al., 2021; Frontiers in Medicine



# Študije izvedene na OMR, NLZOH

## Analiza mikrobiote prostetičnih vsadkov

- Sodelovanje z Ortopedsko bolnišnico Valdoltra (dr. Rihard Trebše)
- Vzorci z nizkim bakterijskih bremenom so problematični zaradi visoke možnosti kontaminacije
- Pred kratkim so slovenski raziskovalci predstavili fagni pripravek za zdravljenje ortopedskih okužb, ki je v predklinični fazi



# Študije izvedene na OMR, NLZOH

## Analiza črevesne mikrobiote in mikrobiote nazofarinksa pri otrocih z vnetjem srednjega ušesa

- Sodelovanje s splošno bolnišnico Celje (dr. Andrej Florjan)
- Rod *Turicibacter* je značilno povezan s pojavom ponovnih okužb srednjega ušesa
- Obiskovanje vrtca je bil najpomembnejši zunanji dejavnik, ki je vplival na sestavo mikrobiote

**a**

	ZOTU	LDA	p value
<i>Blautia</i> (ZOTU197)		2.860	0.040
<i>Bacteroides</i> (ZOTU213)		2.810	0.022
<i>Lachnospiraceae</i> (ZOTU289)		2.719	0.002
<i>Ruminococcaceae</i> (ZOTU192)		2.396	0.016
<i>Lachnospiraceae</i> (ZOTU122)		-2.053	0.003
<i>Veillonella</i> (ZOTU113)		-3.029	0.043

■ Increased in cases compared to controls

■ Decreased in cases compared to controls

■ Positively correlated with number of infections

■ Negatively correlated with number of infections

**b**

	Pearson's coefficient	p value
<i>Turicibacter</i> (ZOTU159)	0.497	0.002
<i>Ruminococcaceae</i> (ZOTU192)	0.433	0.009
<i>Phocaeicola</i> (ZOTU437)	0.419	0.012
<i>Enterocloster</i> (ZOTU295)	0.408	0.015
<i>Erysipelatoclostridium</i> (ZOTU34)	0.407	0.015
<i>Phocaeicola</i> (ZOTU246)	0.404	0.016
<i>Faecalibacillus</i> (ZOTU175)	0.400	0.017
<i>Monoglobus</i> (ZOTU314)	0.371	0.028
<i>Bacteroides</i> (ZOTU109)	0.357	0.035
<i>Blautia</i> (ZOTU363)	0.350	0.039
<i>Phocaeicola</i> (ZOTU102)	0.348	0.040
<i>Lachnospiraceae</i> (ZOTU140)	0.347	0.041
<i>Clostridioides</i> (ZOTU252)	0.344	0.043
<i>Bifidobacterium</i> (ZOTU48)	0.335	0.049
<i>Blautia</i> (ZOTU5)	-0.338	0.047
<i>Anaerostipes</i> (ZOTU24)	-0.374	0.027

# Študije v teku na OMR, NLZOH

## **Vpliv sestave črevesne mikrobiote na učinkovitost zdravljenja raka na vratu in glavi**

- Sodelovanje z Onkološkim inštitutom Ljubljana (dr. Gaber Plavc)

## **Vpliv astme in proti-astmatske terapije na ustno zdravje otrok**

- Sodelovanje z UKC Maribor in ZD Murska Sobota (dr. Boris Egič, Izr. prof. dr. Vojko Berce)

## **Analize ustne mikrobiote v povezavi z upadom kognitivnih sposobnosti pri ostarelih**

- Sodelovanje z Medicinsko fakulteto, UL (prof. dr. Martina Drevenšek, dr. Gorazd Drevešek)



# Zahvala

- **NLZOH – Oddelek za mikrobiološke raziskave**

- **Prof. dr. Maja Rupnik**

- Sandra Janežič
- Nejc Stopnišek
- Leon Marič
- Urša Miklavčič
- Tanja Žlender
- Tanja Vrabič
- Sabina Mlakar
- Kaja Tominc
- Maša Jarčič
- Urška Dobovišek



- **Univerzitetni klinični center Maribor**

- Prof. dr. Pavel Skok
- Izr. prof. dr. Vojko Berce



- **Institut Jozef Stefan**

- Prof. dr. Sašo Džeroski



- **Medicinska fakulteta UL**

- prof. dr. Martina Drevenšek
- dr. Gorazd Drevešek



- **Onkološki inštitut Ljubljana**

- Dr. Gaber Plavec



- **Splošna bolnišnica Celje**

- Dr. Andrej Florjan



- **Zdravstveni dom Murska Sobota**

- Dr. Boris Egič

