Eesti bioeetika ja inimuuringute nõukogule

**JÄTKUTAOTLUS nr 12**

1. **Uurimistöö täielik nimetus:**

 „Mikroobikoosluse ja tervise vaheliste seoste uurimine Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu kohordis“

* 1. **Uurimistöö põhiline eesmärk:**

Antud projekti eesmärk on välja selgitada geenidoonorite suu ja soolestiku mikroobikoosluse seoseid nende tervisenäitajatega, mikrobioota rolli erinevate haiguste kujunemisel ja ravimite metabolismis ja taluvuses. Käesoleva projekti raames plaanitakse tagasi kutsuda kuni 4000 geenidoonorit, kellelt kogutakse teise ajapunkti terviseandmed, määratakse verest metaboliitide kontsentratsioonid ning võetakse lisaks proovid suu ja soolestiku mikroobide määramiseks. Uurimistöö käigus määratakse geenidoonorite suus ja soolestikus olevate mikroobide liigiline ja funktsionaalne profiil. Viimaste aastate uurimistööd on näidanud selgelt suu ja soolestiku mikroobide olulist rolli nii erinevate haiguste kujunemisel kui ka ravimite metabolismis. Antud uurimistöö käigus laiendatakse Eesti geenivaramu valmit mikrobioomi andmetega, mis võimaldab lisaks inimese genoomi uurimisele võtta arvesse tervise hindamiseks ka meie organismis elutsevate mikroobide elutegevuse. Sellised mitmetahulised analüüsid, kus lisaks inimese enda genoomi andmetele kaasatakse ka mikrobioomi andmed, annavad võimaluse leida uus haiguste tekkemehhanisme, avastada uusi markereid, mis aitaksid diagnoosida haigusi juba nende varajases staadiumis ning samuti uurida mikrobioomi olulisust ravimite toimele.

1. **Vastutav uurija:**

ees- ja perekonnanimi: Elin Org PhD

amet: professor

töökoht: TÜ genoomika instituut

töökoha aadress: Riia 23b, Tartu 51010

telefoninumber: 7 374039

e-post: Elin.Org@ut.ee

1. **Nimetatud uuringule on varem väljastatud järgmised TÜ inimuuringute eetika komitee ja Eesti bioeetika ja inimuuringute nõukogu load:**
* protokolli nr. 266/T-10, 16.01.2017 (Põhitaotlus, mille tekst koos täiendustega on lisatud antud jätkutaotlusele)
* protokolli nr. 271/M-25, 19.06.2017 (Jätkutaotlus, millega sooviti saada luba ühe lisaküsimustiku esitamiseks uuritavatele)
* protokoll nr. 291/M-26, 18.03.2019 (Jätkutaotlus, millega sooviti lisada uued uurijad)
* protokoll nr 1.1-12/17 21.01.2020 (Jätkutaotlus, millega taotleti luba saata koeproovid (bakteriaalne DNA või geenidoonorite suu ja väjaheite proov) bakteriaalse DNA sekveneermiseks väljaspool Eesti Vabariiki).
* protokoll nr. 1.1-12/17, 28.10.2020 (Jätkutaotlus, millega sooviti lisad uued uurijad ning koostööpartner)
* protokoll nr. 1.1-12/17, 08.12.2020 (Jätkutaotlus, millega sooviti lisad uued uurijad)
* protokoll nr. 08.06.2021 nr 1.1-12/17 (Jätkutaotlus 5, millega taotleti luba saata koeproovid (bakteriaalne DNA või geenidoonorite suu ja väjaheite proov) bakteriaalse DNA sekveneermiseks väljaspool Eesti Vabariiki)
* protokoll nr 12.10.21 nr 1.1-12/1639 Jätkutaotlus, millega sooviti lisada uued uurijad
* protokoll nr 08.02.2022 nr 1.1-12/542 Jätkutaotlus, millega sooviti lisada uued uurijad
* protokoll nr. 06.04.2022 nr 1.1-12/1312 (Jätkutaotlus, millega sooviti lisada uus uurija)
* protokoll nr. 16.08.2022 nr 1.1-12/2768 (Jätkutaotlus, millega sooviti lisada uued uurijad, täiendada ning pikendada teadusuuringut)
* protokoll nr. 30.11.2022 nr 1.1-12/3878 Jätkutaotlus, millega sooviti lisada uus uurija

Uuringu lõpptähtaeg on 31.12.2026

1. **Taotluse sisu:**

Käesolev jätkutaotlus on esitatud eesmärkidega:

1. Eemaldada projektis töö lõpetanud uurijad

Soovime projektist eemaldada projektis tegevuse lõpetanud inimesed (põhitaotluses eristuvalt maha tõmmatud):

* Helena Andreson, pole enam seotud uurimisprojekti tegevustega
* **Cheung Wai Chan, lõpetas magistrantuuri** ning ei jätkanud õpinguid Tartu Ülikoolis
* Jennifer Neumaier, **lõpetas magistrantuuri** ning ei jätkanud õpinguid Tartu Ülikoolis
* Linda Sootak, ei ole enam TÜ Biomeditsiini magistrant
* Kristin Karu, ei osale enam uurimisprojekti tegevustes
1. Lisada uurimistööle uued uurijad:

Ees- ja perekonnanimi: Annabel Toom

Teaduslik kraad: BSc

Amet: magistrant (biomeditsiin)

Töökoht: TÜ genoomika instituut

e-post: annabel.toom@gmail.com

Annabel Toom on TÜ magistrant, kes soovib teha oma magistriöö teemal, kus analüüsitakse soolestiku mikroobioomi näitajaid kasutades projektis kogutud metagenoomi andmeid. Projekti vastutav uurija Elin Org on Annabel Toomi magistritöö juhendaja, kaasjuhendaja Oliver Aasmets. Tema juhendamisel toimub antud uurimistöös kogutud ning analüüsitud mikrobioomi andmete kasutamine teadustöö läbiviimiseks. Täpsemalt soovime uurimistöös analüüsida erinevaid soolestiku mikrobioomi metagenoomi andmete analüüsil kasutatavaid tervise indekseid. Andmeanalüüsiks vajalikud metagenoomi andmed (mitmekesisus, bakterite sagedused) tehakse Annabel Toomile kättesaadavaks kuni magistritöö valmimiseni (eeldatavasti juuni, 2025). Annabel Toom kasutab kättesaadavaks tehtud andmeid vaid projekti eesmärkide ja oma tööülesannete raames. Kasutatakse vaid neid fenotüüpide andmeid, mida küsiti põhitaotluses ning uusi andmeid geenivaramust ei väljastata. Annabel Toom saab tööks vajalikud mikrobioomi andmed parooliga kaitstud kõvakettalt, andmete allalaadimist ei võimaldata. Enne andmetele ligipääsu sõlmitakse konfidentsiaalsusleping.

3) Soovime lisada uuringusse uued uurijad Christian-Albrechts Kieli Ülikooli Kliinilise Molekulaarioloogia Instituudist (IKMB): instituudi direktor ja uurimistöö juht prof. Andre Franke, prof. Mathieu Groussin ning järeldoktorid Malte Rühlemann ja Guillermo G Torres:

Ees- ja perekonnanimi: Mathieu Groussin

Teaduslik kraad: PhD

Amet: Professor

Töökoht: Institute for Clinical Molecular Biology,

Christian-Albrechts-University of Kiel, Germany

e-post: m.groussin@ikmb.uni-kiel.de

Ees- ja perekonnanimi: Malte Rühlemann

Teaduslik kraad: PhD

Amet: PostDoc

Töökoht: Institute for Clinical Molecular Biology,

Christian-Albrechts-University of Kiel, Germany

e-post: m.ruehlemann@ikmb.uni-kiel.de

Ees- ja perekonnanimi: Guillermo G Torres

Teaduslik kraad: PhD

Amet: PostDoc

Töökoht: Institute for Clinical Molecular Biology,

Christian-Albrechts-University of Kiel, Germany

e-post: g.torres@ikmb.uni-kiel.de

Ees- ja perekonnanimi: Andre Franke

amet: Professor, direktor

töökoht: Institute of Clinical Molecular Biology (IKMB), Christian-Albrechts-University of Kiel & University Hospital Schleswig-Holstein (UKSH)

töökoha aadress: Rosalind-Franklin-Str. 12, 24105 Kiel, Germany

Tel:   +49 431 / 500 - 15 109 or 15 110

Email: a.franke@mucosa.de

Koostöö raames uuritakse mikrobioomi muutusi põletikulise soolehaiguse (IBD) patsientide ja tervete inimeste vahel. Uuringu läbiviimiseks on kogutud soole metagenoomi andmestik ligi 10 populatsioonist. Koostöös TÜ genoomika instituudi mikrobioomi uurimisgrupiga soovitakse andmekogu täiendada ning lisada analüüsi ka Eesti mikrobioomi kohordi (EstMB) proove, mis suurendab veelgi uuringu statistilist võimsust ning laiendab ka uuringus osalevate populatsioonide esindatust mikrobioomi ja IBD vaheliste seoste leidmiseks. Käesoleva uuringu raames on loodud Eesti mikrobioomi kohordis (kokku 2509 inimest) on ligi 40 IBD diagnoosiga geenidoonorit. Uuringu raames viiakse läbi ulatuslik metaanalüüs, et tuvastada nii erinevaid mikroobide liike, geene ja metaboolseid radu, mis erinevad IBD-ga patsientidel ja kontrollide vahel. Andmete analüüsiks kasutatakse juba olemasolevaid sekveneerimisandmeid (metagenoom). Andmeanalüüsiks vajalikud metagenoomi andmed tehakse koostööraames kättesaadavaks kuni kehtiva kooskõlastuse lõpuni (detsember, 2026) ning kättesaadavaks tehtud andmeid kasutatakse vaid projekti eesmärkide raames. Kasutatakse vaid neid meatagenoomi ja fenotüüpide andmeid, mida küsiti põhitaotluses. Uusi andmeid geenivaramust ei väljastata. Andmete analüüsimiseks antakse ligipääs ainult SAPU serveris (kontrollitud parooliga juurdepääs), kus andmete allalaadimist ei võimaldata. Kõik analüüsid teostatakse andmetega, mis on pseudonüümitud.

4) Kooskõlastus geenidoonorite proovide säilitamiseks ja uurimiseks väljaspool Eesti Vabariigi territooriumi

Lisaks olemasolevatele metagenoomi andmete analüüsile soovitakse Christian-Albrechts-Kieli Ülikooli Kliinilise Molekulaarioloogia instituudiga (IKMB) Saksamaal teostada ka bakterigenoomide sekveneerimisanalüüs (metagenoomi) valitud EstMB kohordi proovidele (kuni 500 proovi). Proovid valitakse välja kui sobitatud kontrollid teise uuringu raames kogutud IBD patsientidele (mitte-geenidoonorid). Sekveneerimine (metagenoomi analüüs) on vajalik selleks, et ühtlustada kahe uuringu käigus kogutud proovide analüüsi metoodikat, kuna EstMB projekti raames on nii DNA eraldamine kui sekveneerimine varasemalt läbi viidud erinevate meetodikatega.

Käesolev jätkutaotlus on esitatud kooskõlastuse saamiseks geenidoonorite koeproovide säilitamiseks ja uurimiseks väljaspool Eesti Vabariigi territooriumi vastavalt Inimgeeniuuringute seaduse (edaspidi IGUS) § 18 lõikele(4) (viimane redaktsioon RT I, 15.03.2019, 64, jõustunud 15.03.2019, <https://www.riigiteataja.ee/akt/72581?leiaKehtiv>). Käesolev taotlus on vajalik Tartu Ülikooli senati loa taotlemiseks Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (edaspidi EGV) geenidoonorite bioloogilise materjali (kuni 500 geenidoonori bakteriaalse DNA proovi) saatmiseks väljaspoole Eesti Vabariigi territooriumi. Käimasoleva uuringu raames on kogutud EGV geenidoonorite suu ja väljaheiteproovid, millest eraldatakse bakteriaalne DNA, et uurida mikroobide seoseid erinevate tervisenäitajatega. Kogutud proovide saatmine väljaspoole Eestit võimaldab määrata bakterite DNA järjestused kasutades teise põlvkonna sekveneerimist. Käesolevas jätkutaotluses soovitakse lisada olemasolevale eetikakomitee taotlusele Institute for Clinical Molecular Biology (IKMB**)**, kus oleks võimalik teostada mikroobide DNA sekveneerimine. Instituudis on olemas võimekus teostada mikrobioomi proovide sekveneerimine, mis teostatakse koostöö raames (tasutakse koostööpartneri prof. A. Franke vahenditest), et saada sarnased andmed ulatusliku rahvusvahelise koostöö läbiviimiseks. IKMB-le väljastatakse uuringu raames kogutud iga geenidoonori (N=500) bakteriaalne DNA proov (à 2 µg), millele teostatakse sekveneerimisanalüüs. Saadud tulemuste edasine analüüsimine toimub Eestis. Sekveneerimisandmete analüüsil osalevad ainult uurijad, kes on lisatud uurimistaotlusele. Fenotüübi andmeid ei väljastata, kõik analüüside tulemused säilitatakse üksnes EGV andmebaasides ning kogu protsessist ülejääv bioloogilise materjali ülejääk kas saadetakse EGVsse tagasi või hävitatakse. Proovide edasine staatus lepitakse kokku täpsemalt lepingus.

Koeproovid väljastatakse mikroobse DNA sekveneerimiseks:

Institute for Clinical Molecular Biology

Christian-Albrechts-University of Kiel

Rosalind-Franklin-Str. 12

24105 Kiel, Germany

1. Esitatud dokumentide nimekiri
2. Kaaskiri
3. Uurimistöö esialgne taotlus täiendustega

Taotluse esitaja kontaktandmed:

Elin Org

Mikrobioomika professor

TÜ genoomika instituut, Eesti geenivaramu teaduskeskus

Riia 23b, Tartu

Elin.Org@ut.ee; Tel: 5226157

/allkirjastatud digitaalselt/