

## Mikrobiomforskning och sjukdomsassociationer

Aho, Velma

2018-12-21

---

Aho , V & Auvinen , P 2018 , ' Mikrobiomforskning och sjukdomsassociationer ' Finska Läkarsällskapets Handlingar , vol. 178 , nr. 2 , s. 4-9 .

---

<http://hdl.handle.net/10138/292438>

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

---

# Mikrobiomforskning och sjukdomsassociationer

VELMA AHO OCH PETRI AUVINEN

---

Människokroppen består förutom av våra egna celler också av en enorm mängd bakterier, arkéer, mikroskopiska eukaryoter och virus, som alla har anpassat sig till att leva i olika delar av kroppen. Moderna metoder som grundar sig på sekvensering av nukleinsyror erbjuder nya och allt bättre sätt att undersöka dessa våra mikroskopiska livspartner mycket detaljerat. Detta öppnar nya perspektiv på sambandet mellan mikrober och sjukdomar: vid sidan av enskilda patogena bakterier kan vi också klarlägga om en obalans i hela mikrofloran kan medverka till uppkomsten av vissa sjukdomar eller rentav vara deras huvudsakliga etiologi. I denna artikel beskriver vi de senaste rönen från forskning som kartlägger mikroberna i olika kroppsdelar, såsom tarmen, huden och munnen, samt deras samband med sjukdomar.

## Människans mikrobiom och hur det tolkas

Det har funnits liv på jorden i mer än tre miljarder år. De nu levande organismerna anses bilda tre huvudgrupper: bakterier, arkéer och eukaryoter. Förutom dem bor vi ihop med ett stort antal fager och virus som saknar egen metabolism men som kan föröka sig i levande celler ur alla huvudgrupperna. De allra största virusen har också egna parasitvirus. För närvarande undersöks möjligheten att det skulle finnas bara två huvudgrupper, eftersom man med metagenomikmetoder har upptäckt arkéer med gensekvenser som kodar för flera proteiner som liknar proteinerna hos eukaryoter. Dessa resultat kan tolkas så att vi när allt kommer omkring härstammar från arkéerna.

### SKRIBENTERNA

**Velma Aho** är doktorand vid Helsingfors universitetets biomedicinska doktorsprogram (DPBM). Hon arbetar på sin avhandling om Parkinsons sjukdom och människans mikrobiom vid Institutet för bioteknik.

**Petri Auvinen, FD**, är forskningschef vid Institutet för bioteknik vid Helsingfors universitet. Hans forskningsområde är genomik och genernas funktion.

Samlevnaden mellan nutidsmänniskan och mikroberna har fortgått lika länge som vi har existerat som art. Människokroppen består av cirka  $10^{13}$ – $10^{14}$  celler. Dessutom finns i vår kropp ett oräkneligt antal celler av mikrobiellt ursprung som representerar alla huvudgrupperna. Tidigare uppskattades det att förhållandet mellan celler från *Homo sapiens* och övriga celler är 1/10, men enligt en färsk uppskattning är förhållandet cirka 1/1 (1). Det väsentliga är inte det exakta förhållandet, utan framför allt hur detta vårt ”andra genom” som består av mikrobgener inverkar på vårt välbefinnande och på uppkomsten av sjukdomar.

Det är uppenbart att vi inte klarar oss utan dessa våra små partner, som tillsammans med oss bildar den superorganism vi kallar människan. I vårt tarmsystem bor kroppens största mikroflora, bedömt enligt antal och diversitet. Dess roll vid matspjälkningen och som producent av många substanser är livsviktig redan för vår basalmetabolism. Allt som allt spelar mikroberna en ytterst viktig roll för att omvandla jordklotets oorganiska material till material som lämpar sig för eukaryoter. Bakteriernas och arkéernas artmångfald är enorm jämfört med eukaryoternas. Eftersom de är mycket små är det svårt för oss att skilja dem från varandra. Detta har gjort att forskningen har framskridit långsamt och att den mera har inriktats på objekt som är lättare att observera. Det är mycket enklare att skilja en zebra från en talgoxe än att skilja vilken bakterie som helst från en arké. Ursprungligen har mik-

robiomen mest undersökts i den omgivande miljön, och först nyligen när teknikerna har utvecklats har det blivit möjligt att också granska människans mikrobiom med stora mängder prover.

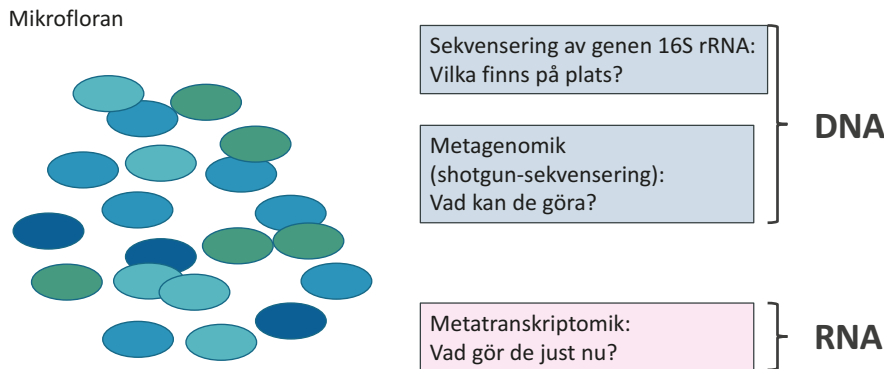
Med moderna NGS-metoder (Next Generation Sequencing) (2) har det varit möjligt att noggrant kartlägga vem som egentligen bor i vår kropp. För att observera hela den omfattande mikrobiomdiversiteten krävs det tio- eller hundratusentals DNA-sekvenser. Den för närvarande mest använda metoden grundar sig på vissa markörgener, av vilka de vanligaste är konserverade sekvenser i den gen som kodar för subenheten 16S i ribosomerna hos bakterier och arkéer (Figur 1). Man talar ofta bara om "16S-sekvensering", trots att denna term tekniskt sett är inexakt. Dessa sekvenser är tillräckligt likartade också hos mycket olika mikrober så att PCR-kopiering av dem är möjlig med samma startsekvenser. Sekvensernas variabla delar innehåller information som möjliggör differentiering av olika mikrobsläkten eller till och med av hela arter. Utgående från sekvenserna bildar man vanligen kalkylmässiga artliknande enheter (Operational Taxonomic Unit, OTU), som vid analyser används för att motsvara

arter. Denna metod säger ingenting om vilka gener som finns i mikrobernas genom, utan endast vilka mikrober som utgör provets artspektrum.

Om man vill kartlägga alla gener som finns i ett mikrobiom använder man metagenomik, där allt DNA i provet sekvenseras (3). Det är mycket dyrare och analysen av den enorma mängd data som metoden producerar är betydligt svårare, men metoden gör det möjligt att granska mikrobiomets aktivitet mycket detaljerat. Om man också vill klarlägga vilka genprodukter mikrobiomet framställer måste man sekvensera dess RNA. Denna approach kallas metatranskriptomik. Analys av genen 16S rRNA svarar på frågan vilka som är på plats, metagenomiken säger vad de kan producera och RNA-sekvenseringen visar vilka gener som för tillfället är aktiva. De klart mest använda är 16S-analyserna och de minst använda är RNA-analyserna, som begränsas både av kostnaderna och av provernas kvalitet och antal.

## Mikrobiomet vid hälsa och sjukdom

Tack vare många omfattande studier, bland annat det banbrytande projektet Human Mi-



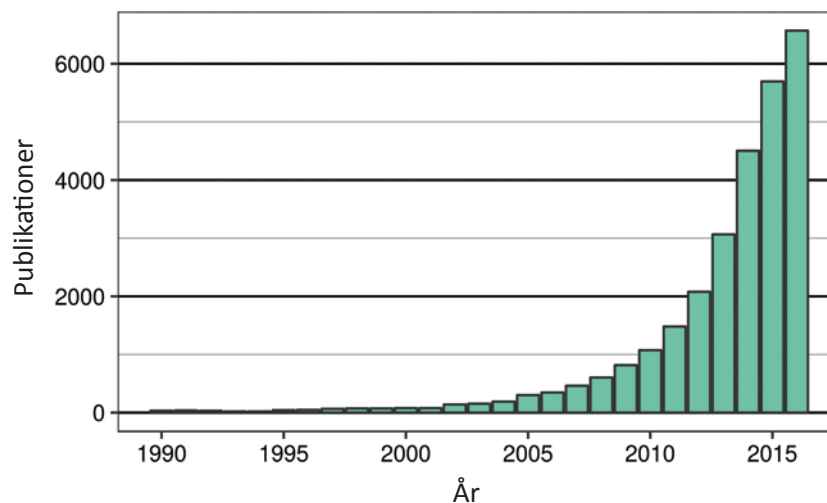
**Figur 1.**

Metoder för att undersöka människans mikrobiom som grundar sig på sekvensering av nukleinsyror.

Sekvensering av genen 16S rRNA: Identifiering av mikrofloras medlemmar och undersökning av deras relativa antal med användning av gensekvenser som kodar för ribosomens mindre subenhet. Ger en bild av mikrofloras uppbyggnad, men är inte tillräckligt exakt för till exempel artbestämning.

Metagenomik: Genom att sekvensera mikrofloras DNA med shotgun-approach, det vill säga utan att välja någon särskild målgen, kan man klargöra vilka gener som förekommer i floran och får på så sätt en heltäckande bild av mikrobernas metabola potential. Genom att sammanställa genomerna för mikrober som är väl representerade i floran blir det också möjligt att noggrant identifiera ifrågavarande art eller stam.

Metatranskriptomik: Genom att sekvensera RNA som isolerats från mikrofloran kan man klarlägga vilka gener som för tillfället är aktiva.



**Figur 2.** Antalet publikationer som behandlar människans mikrobiom årligen (1990-2016). Antalen består av sammanräknade resultat av databassökningar från PubMed med sökorden "human microbiome" och "human microbiota", där sökresultaten dessutom har begränsats till arten "Human".

crobiome Project (4), har människokroppens mikrobiom redan kartlagts nog så heltäckande (Figur 2). De nya molekylära metoderna erbjuder också en bättre bild än tidigare av hur kroppens olika mikrobiom förändras under olika förhållanden och vid sjukdom (5). Många än så länge dåligt förstådda sjukdomar kan eventuellt förklaras av en onormal sammansättning i hela mikrobiomet snarare än av en enskild patogen mikroob.

### Tarmkanalen

Det bäst kartlagda mikrobiomet i människokroppen är tarmkanalens mikrobiom, som oftast undersöks med avföringsprover. Faktorer som inverkar på tarmmikrobiomet har undersökts mycket, och det verkar vara så att mikrobiomet formas mera av miljöfaktorer, som kost och levnadsvanor, än av ärftliga faktorer (6). Ett ämne som har väckt livlig diskussion är om tarmmikrobiomen kan indelas i vissa klasser eller enterotyper. Enligt senaste konsensus finns flera alternativa friska och stabila mikrobiom, men de bildar snarare ett flytande kontinuum än en klassificering med skarpa gränser (7). Mikrobiom som väsentligt avviker från dessa kan tyda på ohälsa. En sådan avvikelse kallas dysbios, oberoende av om den förekommer i tarmen eller någon annanstans i kroppen.

De första undersökningarna om tarmmikrober och sjukdom koncentrerade sig självfallet på sjukdomar i matspjälkningsorganen.

Det bästa exemplet på tarmmikrobiomets betydelse som sjukdomsorsak och på manipulation av mikrobiomet som behandlingsmetod är diarré orsakad av bakterien *Clostridium difficile*: för närvarande är fekal transplantation från en frisk individ den bästa behandlingen för den recidiverande sjukdomsformen (8, 9). Av andra sjukdomar som har sammankopplats med mikrober kan man nämna irriterad tarm (IBS, Irritable Bowel Syndrome) och inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD, Inflammatory Bowel Disease). IBS är ett varierande syndrom som utvecklas på olika sätt hos olika individer, men talrika studier har visat att patienternas tarmmikrober avviker från kontrollpersonernas (10). Det faktum att inflammationer i matspjälkningskanalen, användning av antibiotika och överväxt av bakterier i tunntarmen (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) ökar sjukdomsrisken talar för inverkan av mikrober, likaså forskningsresultat som visar att läkemedel som påverkar mikrobiomet, såsom prebiotika, probiotika och symbiotika samt vissa antibiotika, kan lindra symtomen (10). Mikrofloran hos IBD-patienter har ofta mindre diversitet, och den utarmning av mikrofloran som urbaniseringen fört med sig har föreslagits vara en orsak till att dessa sjukdomar har blivit vanligare (11).

Det är inte särskilt överraskande att det finns ett samband mellan sjukdomar i tarmen och de mikrober som bor där. Däremot är

---

den så kallade tarm-hjärnaxeln (gut-brain axis), det vill säga samspelet mellan tarmmikroberna och hjärnan, kanske mindre känd (12). Mekanismen för detta samspel är bland annat människans immunsystem samt molekyler som mikroberna producerar, såsom transmittorsubstanser och kortkedjade fettsyror. Musexperiment har visat att mikrober kan ha en central betydelse till och med för hjärnans normala utveckling: hjärnan hos möss som har vuxit upp helt utan mikrober uppvisar många avvikelser jämfört med normala möss (12). Förändringar i tarmmikrobiomet har observerats också i samband med flera neurologiska sjukdomar, bland annat autism, schizofreni, Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Vi har själva undersökt Parkinsons sjukdom, eftersom patienter med den sjukdomen har tarmsymtom långt innan de typiska motoriska symtomen uppträder. Dessutom förekommer också icke-motoriska symtom, såsom nedsatt luktsinne. Orsaken till idiopatisk Parkinsons sjukdom är ännu inte klarlagd, men både ärftliga faktorer och miljöfaktorer har visats inverka på uppkomsten. Redan en längre tid har det misstänkts att också mikrober inverkar på sjukdomsprocessen (13). Därför ville vi undersöka om det finns skillnader mellan parkinsonpatienter och kontrollpersoner med avseende på bakteriesammansättningen i tarmen, munnen eller näsan (14, 15). Vi hittade skillnader i munnen och tarmen, och den mest centrala skillnaden var att bakterier av stammen *Prevotellaceae* var sällsynta i patienternas tarm jämfört med kontroller. Dessutom sågs skillnader mellan patienterna beroende på om de hade IBS-liknande tarmsymtom eller inte (16). Efter vår första publikation har avvikelser i patienters tarmmikrobiom konstaterats i flera andra studier ute i världen (17). Detta innebär dock ännu inte att skillnaderna har samband med sjukdomens uppkomst och utveckling, utan den eventuella kausaliteten är nästa stora fråga som de grupper som forskar kring sambandet mellan Parkinsons sjukdom och mikrobiomet försöker finna svar på.

### *Huden*

En annan mikroflora som har varit föremål för livlig forskning finns på vår hud (18). Sett ur mikrobens synvinkel är huden inte ett enhetligt område utan en samling olika miljöer, och bakteriesammansättningen varierar beroende på om man betraktar ett torrt, fuktigt eller oljigt hudområde. Samma variation har

inte konstaterats beträffande svampar: hos en frisk person är släktet *Malassezia* vanligast på alla hudområden förutom på fötterna. Förändringar i hudmikrobiomet har undersökts bland annat i samband med olika hudinfektioner, psoriasis, acne (19) samt allergi och atopi (20–22).

När vi utredde inverkan av hudens mikrobiom och miljön på allergi, kunde vi konstatera ett överraskande samband mellan miljön och hudens biodiversitet och allergisymtom. Människor som bor i en omgivning med hög biodiversitet har högre biodiversitet på sin hud; i synnerhet gammaproteobakterier konstaterades ha betydelse (20). Sedan undersökte vi hur vissa bakterier beter sig tillsammans med celler som isolerats från patienter, och hur *Acinetobacter* aktiverar immunsystemet i en musmodell (21). Senare fann vi också att ryska barn och ungdomar har färre allergier och mer diversifierad mikroflora på sin hud än finländare i samma ålder (22). Utifrån dessa studier kan vi dra slutsatsen att omgivningens biodiversitet och arten av mikroflora på huden inverkar på en persons allergirisk och på hur de antiinflammatoriska svaren utvecklas.

### *Andra kroppsdelar*

Vår kunskap om människans mikrobiom ökar med accelererande fart. Nya metoder har visat att det kan förekomma mikrober också hos friska människor i många kroppsdelar som tidigare har ansetts vara sterila, bland annat urinblåsan (23) eller gallvätskan (24). Man har också övervägt om blindtarmen kan ha en central betydelse som depå för mikrober som är nödvändiga för tarmen (25). Av allmänt undersökta kroppsdelar kan särskilt munnen, andningsvägarna och genitalierna nämnas.

Liksom huden uppvisar också munnen sinsemellan avvikande livsmiljöer för mikrober, och trots att där förekommer många likadana bakteriesläkten har till exempel tungan, tändernas ytor, gommen och saliven mikroflora som avviker från varandra (26). Förändringar i munnens bakterieflora har konstaterats inte bara vid munsjukdomar, som karies och gingivit, utan också vid systemsjukdomar, exempelvis typ 2-diabetes och hjärtsjukdomar.

Mikroberna i de övre luftvägarna, såsom näsan och svalget, har redan länge varit kända, medan de nedre luftvägarna är exempel på miljöer som före de moderna metoderna uppfattades vara sterila hos friska människor (27). Senare har många studier påvisat bakterier i nedre luftvägarna också hos friska personer. Metoder som grundar sig på sekvensering har

---

gett noggrannare information om mikrobiomet vid till exempel astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom och cystisk fibros.

Mikrobiomet i vagina och cervix är rätt enkelt jämfört med många andra kroppsdelar: det består i typiska fall mest av bakterier som hör till släktet *Lactobacillus* (28). I motsats till exempelvis tarmen, där lägre diversitet ofta är ett tecken på ett sjukligt tillstånd, kan mera mångfasetterade mikrobiom utgöra ett problem i vagina. Bakteriell vaginos är ett av de tydligaste exemplen på hur obalans i kroppens bakterieflora kan leda till sjukdom. Användning av probiotika för att manipulera mikrobiomet i vagina har studerats i någon mån, men än så länge har resultaten varit varierande: också när man kan öka antalet laktobaciller ser man inte alltid en klinisk effekt.

### Framtidsutsikter

Mikroberna har alltid varit viktiga exempelvis för vår matspjälkning och utvecklingen av vår immunitet, men de närmare detaljerna och mekanismerna har förblivit en gåta. Utvecklingen av metoderna både för laboratorium och för bioinformatik och statistik har gjort det möjligt att skapa och analysera stora material. Inom mikrobiomforskningen finns dock fortfarande problem som delvis är mycket svåra att lösa.

När man vill klarlägga kausaliteten för ett helt mikrobiom och dess inverkan på hälsan, med beaktande av Kochs ursprungliga postulat, är det svårt att entydigt påvisa vad som är orsak och vad som är verkan. Djurförsök är ofta den enda möjligheten, trots att det inte är helt okomplicerat att tillämpa exempelvis musförsök på människor. Mikrobiomet är ett komplext system, och vi vet än så länge bara litet till exempel om hur en individs genotyp inverkar på individens formning. Saken blir ännu mer invecklad av de otaliga yttre faktorer som påverkar mikrobiomet, exempelvis miljö, kost och hygienprodukter, för att bara nämna några.

De genetiska skillnaderna mellan enskilda människor är små jämfört med variationen i deras mikrobiom. Dessutom kan också små skillnader i metoderna, både laboratiemetoder och beräkningsmetoder, inverka kraftigt på resultaten. Bland annat av dessa orsaker har observationer från mikrobiomforskningen varit dåligt reproducerbara, vilket också i fortsättningen kommer att vara ett problem. Exempelvis har våra observationer om Parkinsons sjukdom i huvudsak reproducerats i några

studier, medan andra studier har visat nog så annorlunda resultat. Alla jämförelser har dock funnit vissa skillnader mellan patienter och kontroller. Bilden klarnar troligen när vi kommer lika långt som med människans genom, där största delen av de existerande genversionerna är kända: när vi känner till det mänskliga mikrobiomets hela variationspektrum kan vi bättre avgöra betydelsen av enskilda förändringar. En del av observationerna kan reproduceras och från nuvarande korrelationer går utvecklingen mot orsakssamband. Andra observationer kanske visas vara felaktiga: vetenskapens självkorrigering fungerar när man samlar in data tillräckligt länge.

En djupare kunskap om förändringar i mikrobiomet klargör också hur man kan använda manipulering av mikrobiomet som behandlingsmetod. Hittills har bara några få interventionsförsök rapporterats, och de bästa approacherna är föremål för fortlöpande forskning (29). Också detta försvåras av den stora individuella variationen i mikrobiomen och av de otaliga andra faktorer som inverkar. Att beakta allt detta i forskningsuppläggen kan vara svårt. En fråga som väntar på sin lösning är vilka begränsningar som är förknippade med mikrobiombehandlingar. De skiljer sig nämligen väsentligt från traditionella läkemedel som oftast innehåller en enda noggrant utforskad substans. Det finns planer på att använda manipulering av tarmmikrobiomet vid många olika tarmsjukdomar, till exempel genom fekal transplantation. Andra möjliga interventionsställen är vaginas mikrobiom i samband med bakteriell vaginos och urinvägsinfektioner samt transplantation av hudmikrobiom bland annat vid atopiskt eksem, besvärliga hudinfektioner och brännskador (29). I alla dessa exempel är det en central utmaning att välja vad exakt man transplanterar och hur man gör det.

Till sist ska vi inte glömma det grundläggande fenomenet att evolutionen av vår kropp sker mycket långsammare än de förändringar i vår miljö som den kulturella evolutionen orsakar och också mycket långsammare än mikrobernas reaktioner på dessa förändringar (30). Mikrobernas korta generationsintervall ger dem god färdighet att klara av förändrade betingelser. Vi utvecklas däremot inte lika snabbt, och våra reaktioner på mikroberna kan vara osynkroniserade. Mikroberna mår bra medan deras värd och tillväxtmedium mår sämre än tidigare. I sin bok *Aurora* behandlar Kim Stanley Robinson problem under en fiktiv lång rymdresa. Ett av dem är

---

att miljön utvecklas så att den blir olämplig för människor att bo i. Det kan naturligtvis jämföras med den situation som vi har hamnat i på vårt rymdskepp Jordklotet. Det är bara att hoppas att vi i framtiden bättre kommer att förstå betydelsen av vårt andra genom för vår individuella utveckling och vårt välbefinnande samt för vår hälsa och våra sjukdomar.

**Velma Aho**

velma.aho@helsinki.fi

**Petri Auvinen**

petri.auvinen@helsinki.fi

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164:337–340.
2. Auvinen E, Auvinen P. Massiiviparalleelisekvensointi (NGS) mikrobiologian näkökulmasta – ja miten se liittyy Leo Tolstoihin. *Moodi*. 2017;4:27–31.
3. Hultman J, Auvinen P. Metagenomiikka avaa uusia ovia mikrobiologiassa. *Duodecim*. 2010;126:1278–85.
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–214.
5. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24:392–400.
6. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555:210–215.
7. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*. 2018;3:8–16.
8. Jalanka J, Hillamaa A, Satokari R, Mattila E et al. The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:371–379.
9. Ooijsaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, Goorhuis A et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2018;452–462.
10. Stern EK, Brenner DM. Gut microbiota-based therapies for irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:e134.
11. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018.
12. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 2017;595:489–503.
13. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003;110:517–536.
14. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30:350–358.
15. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E et al. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:61–67.
16. Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB, Paulin L et al. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol*. 2017;24:1375–83.
17. Scheperjans F. The prodromal microbiome. *Mov Disord*. 2018;33:5–7.
18. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:143–155.
19. Kelhala HL, Aho VTE, Fyhrquist N, Pereira PAB et al. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne. *Exp Dermatol*. 2018;27:30–36.
20. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:8334–9.
21. Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A, Lehtimäki S et al. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1301-9.e11.
22. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, Laatikainen T et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:665–674.
23. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: History and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016;11:18–24.
24. Pereira P, Aho V, Arola J, Boyd S et al. Bile microbiota in primary sclerosing cholangitis: Impact on disease progression and development of biliary dysplasia. *PLoS One*. 2017;12:e0182924.
25. Girard-Madoux MJH, Gomez de Agüero M, Ganal-Vonarburg SC et al. The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? *Semin Immunol*. 2018;36:31–44.
26. Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis*. 2017;23:276–286.
27. Aho VTE, Pereira PAB, Haahtela T, Pawankar R et al. The microbiome of the human lower airways: a next generation sequencing perspective. *World Allergy Organ J*. 2015;8:23.
28. Anahar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: The virtue of simplicity. *Cell Host Microbe*. 2018;23:159–168.
29. Vargason AM, Anselmo AC. Clinical translation of microbiome-based therapies: Current clinical landscape and preclinical outlook. *Bioeng Transl Med*. 2018;3:124–137.
30. Blaser MJ. The past and future biology of the human microbiome in an age of extinctions. *Cell*. 2018;172:1173–7.

## Summary

### **Research on the human microbiome**

*In addition to human cells, the human body contains a multitude of microbes thriving in various anatomic locations. Modern, next-generation sequencing-based methods offer methods to explore our microbial co-inhabitants in great detail. This can provide new insight into many diseases, including some that, after decades of research, have remained poorly understood.. In this review, we present some of the key discoveries of recent human microbiome studies.*