

# MS-taudissa suoliston mikrobit vaikuttavat neurologisiin oireisiin

Tohtori Sergio Baranzinin (University of California) johtamassa tutkimuksessa osoitettiin, että MS-taudissa suoliston mikrobit vaikuttavat neurologisiin oireisiin.

MS-tauti on nuorten aikuisten yleisin neurologinen sairaus. Sairastuneilla immuunijärjestelmän virheellinen toiminta vahingoittaa keskushermoston viejähaarakkeita suojaavia myeliinikalvoja. Viejähaarakkeiden vahingoittuneet eristekalvot hidastavat sähköisten impulssien kulkua keskushermostossa, mikä aiheuttaa taudille tyypillisiä neurologisia oireita.

Taudin syntyyn vaikuttavat todennäköisesti geneettinen alttius, sikiöaikainen D-vitamiinin puutos ja EBV-infektio. Myös suoliston lisääntynyt läpäisevyys ja vuotava veri-aivoeste kasvattavat MS-taudin riskiä. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on saatu merkittävää näyttöä siitä, että suoliston yksilöllinen mikrobiomi näyttelee merkittävää roolia autoimmuunitaudeissa, kuten MS-taudissa.

MS-taudin oireita hoidetaan oirekohtaisella lääkityksellä sekä uusia pahenemisvaiheita ehkäisevillä immunosuppressiivisilla lääkkeillä. Parantavaa hoitoa MS-tautiin ei vielä tunneta. Koska ruokavalio vaikuttaa suoliston mikrobiomiin, on mahdollista, että suoliston hyvää mikrobikantaa tukevalla ruokavaliolla voi hieman hidastaa taudin etenemistä ja ehkä helpottaa taudin oireita.

Baranzinin tutkimusryhmän suorittamassa hiirikokeessa osoitettiin kausaalisuhte MS-spesifin suolistobakteerikannan ja MS-tautiin liittyvien neurologisten oireiden pahenemisen välillä.

**Mikä mikrobiomi on ja kuinka se voi vaikuttaa sairastumiseen?**

## **Suolistofloora on suoliston mikrobien ekosysteemi**

*Syntymästä lähtien kehoomme alkaa kertyä suuria määriä mikrobeja. Ne muodostavat yhdyskuntia kehon eri osiin ja erityisesti suolistoon, johon kehittyy suurin mikrobien ekosysteemi. Eri mikrobien muodostamaa kokonaisuutta kutsutaan mikrobiomiksi. – Duodecim*

**Suoliston mikrobiomi on tutkijoiden kasvavan mielenkiinnon kohteena. Suolistofloora vaikuttaa immuunijärjestelmän ja aineenvaihdunnan ohella myös keskushermoston toimintaan. Seuraavassa käyn suoliston mikrobiomin hieman tarkemmin läpi Maiju Variksen tutkielman pohjalta.**

Suoliston monimutkainen ekosysteemi muodostuu bakteereista, arkeista, sienistä, viruksista ja alkueliöistä. Jokaisen ihmisen mikrobioprofiili on yhtä yksilöllinen kuin sormenjälki, ja se kehittyy ihmisen syntymästä alkaen. Ihmisen mikrobiomiin kuuluu suolistoflooran lisäksi myös iholla ja limakalvoilla elävät mikrobit. Mikrobiomin koostumusta säätelevät mikrobien keskinäiset suhteet, immuunijärjestelmä, metaboliset tekijät, ravinto ja mikrobilääkkeet.

Ihon ja limakalvojen mikrobit tukevat immuunijärjestelmän toimintaa. Suoliston mikrobiomilla on tärkeä merkitys esimerkiksi kasviperäisen ravinnon hajottamisessa. Mikrobiomin häiriöt liittyvät moniin tauteihin.

Ulosteessa olevia pieneliöitä havaitsi ensimmäisen keran 350 vuotta sitten holantilainen Antoni van Leeuwenhoek. Theodor Escherich onnistui viljelemään suolistobakteereita ensimmäistä kertaa vuonna 1885. Samana vuonna Robert Koch kuvasi kolerabasillin ja Louis Pasteur teki rokotekokeiluja vesikauhuviruksella.

Theodor Escherich oli lasten infektiotautien tutkimuksen pioneeri. Hänen nimensä on jäänyt mikrobiologian historiaan mm. nimeään kantvan bakteerin- Escherichia coli – eli E.coli-bakteerin kautta. Suoliston mikrobeja on tutkittu 130 vuotta. Nyt tutkimus elää uutta renessanssia.

## **Mikrobiomin kehitys lapsella**

**Vastasyntyneen lapsen mikrobiomi koostuu bakteereista, jotka pystyvät pilkkomaan laktoosia maidosta**

Rintamaidon ja äidinmaitokorvikkeen saanti vaikuttavat eri tavoin lapsen mikrobiomin kehitykseen. Äidinmaitokorviketta saaneilla lapsilla esiintyy enemmän tulehduksia aiheuttavaa Gammaproteobacteria-ryhmää mikrobiomissa kuin rintamaitoa saaneilla lapsilla.

Escherich havaitsi, että vastasyntyneiden ensiuloste, mekonium, on steriiliä. Pienen lapsen mikrobiomi on vielä epävakaata, mutta se tasoittuu yleensä viimeistään viiden ikävuoden iässä. Kiinteä ruoka muuttaa mikrobiomin koostumusta siten, että suolistossa vallitseviksi tulevat bakteerit, jotka pilkkovat hiilihydraatteja, proteiineja ja rasvaa, sekä kykenevät vitamiinisynteesiin.

**Osa äidin mikrobiomista periytyy lapselle**

Mikrobiomin siirtymisessä alatiesynnytys on lapsen mikrobiomin kehittymisen kannalta toivottavampi kuin sektio. Alateitse syntyvään lapseen tarttuu äidin mikrobeja synnytyskanavasta ja ulosteista. Sektiolla syntyvän lapsen mikrobiomi rakentuu ihon ja sairaalaympäristön bakteereista.

Theodor Escherich osoitti, että bakteerit kolonisoivat lapsen suolen välittömästi ympäristöstä 3-24 tunnin kuluessa syntymästä. Sittemmin on esitetty, että äidin suolistosta voi myös päästä bakteereita tai todennäköisemmin bakteerien DNA:ta lapsiveteen. Myös istukasta ja sikiöstä löytyvät bakteerien

geenit ovat peräisin äidin bakteerifloorasta.

**Bakteerien esiintyvyys suoliston ekosysteemissä vaikuttaa lapsella normaaliin immuunijärjestelmän kehitykseen ja kypsymiseen. Mikrobiomi säätelee esimerkiksi luontaisia ja adaptiivisia immuunivasteita.**

## **Immuunijärjestelmä ja suoliston mikrobiomi**

Immuunijärjestelmä säätelee mikrobiomia, mutta eräät suoliston bakteerit voivat vaikuttaa immuunijärjestelmään tulehduksia edistäen tai niitä hilliten. Immuunijärjestelmän ja suolistoflooran välillä vallitseekin vuorovaikutteinen tasapainotila.

*Antimikrobiset peptidit muodostavat tärkeän asean luontaiselle immuunipuolustukselle ja ovat aktiivisesti mukana muokkaamassa suoliston mikrobiasujaimistoa. IgA (immunoglobuliini A), molekyyli, joka toimii adaptiivisissa immuunivasteissa, tuotetaan vasteena bakteerien kolonisaatioon ja se aktiivisesti muokkaa mikrobiomia. – – – Puolustuksen puuttuminen vaikuttaa mikrobiomin koostumukseen ja aiheuttaa pathobionttien ylikasvua. Pathobiontit ovat organismeja, jotka yleensä elävät symbiontteina, mutta voivat myös aiheuttaa tauteja. – Mikrobiomi, sen toiminta ja vaikutukset elimistöön, Maiju Varis*

Aikuisten suolistoa asuttaa monipuolinen mikro-organismien ekosysteemi. Eniten bakteereita on paksusuolella. Niistä suurin osa on anaerobeja, mutta joukossa on myös metaania tuottavia arkkibakteereja (1%).

**Suoliston bakteereista on tunnistettu yli kymmenen miljoonaa geeniä**

Mikrobiomissa on noin 150 kertaa enemmän geenejä kuin ihmisen

omassa genomissa. Terveen ihmisen elimistössä voi olla mikrobisoluja kymmenkertainen määrä ihmisen omiin soluihin nähden.

Mikrobiomin monimutkaisen ekosysteemin vuoksi yksittäisten mikrobilajien merkitystä isäntäorganismille on yhä vaikea osoittaa. Mikrobin geenisekvenssi ei kerro, miten mikrobi toimii osana monimutkaista suoliston ekosysteemiä, mistä se saa ravintonsa tai miten se vaikuttaa isäntäorganismien aineenvaihduntaan, immuunijärjestelmään tai keskushermoston toimintaan.

Kolmen päivän välein uusiutuva suoliston mikrobiomi painaa noin kaksi kiloa. Arkit ja bakteerit lisääntyvät jakautumalla. Ne voivat erikoistua geneettisesti monilla mekanismeilla mutaatioiden kautta tai vaihtamalla perintöainesta keskenään esimerkiksi konjugaatiolla. Mikrobit voivat myös ottaa sisäänsä solun ulkopuolista vapaata DNA:ta.

## Suoliston ekosysteemi

**Suoliston mikrobiomissa elää valtavasti mikro-organismeja. Erillisiä mikrobilajeja voi olla yli 1000**

Bakteerit dominoivat mikrobiomia. Viruksia, arkkeja ja eukaryootteja on terveessä mikrobiomissa vähemmän kuin 10 %. *Firmikuuttien* ja *bakteroidien* -pääjaksot muodostavat noin 90 % suoliston bakteereista. Ne elävät pääasiassa anaerobisissa oloissa, mutta sietävät happea. Näiden lisäksi runsaslukuisina esiintyy *aktinomyseettejä*, *proteobakteereita* ja *verrukomikrobeja*. Arkkien populaatiot pysyvät yleensä tasaisina. Tästä on arveltu, että arkit säätelevät mikrobiomin tasapainoa.

**Kuinka suolistofloora vaikuttaa elimistössä**

Mikrobiomi ylläpitää normaalia suoliston toimintaa, hajottaa sulamattomia ravintoaineita (kuten kuituja), tuottaa

bioaktiivisia aineenvaihduntatuotteita, vaikuttaa immuunijärjestelmän kypsymiseen, aivojen kehittymiseen ja suojaa elimistöä haitallisten taudinaiheuttajien kolonisaatiolta.

Terve ja tasapainoinen mikrobiomi ylläpitää elimistön terveyttä, koska se vie elintilaa haitallisilta patogeeneilta.

### **Mikrobiomin merkitys terveydelle**

Mikrobiomin merkitys hyvinvoinnille tarkentuu koko ajan, mutta tutkimusta hankaloittaa se, että eräät mikrobit eivät elä suoliston ulkopuolella. Tällaisten mikro-organismien tutkiminen laboratorio-oloissa on nyky menetelmillä haastavaa tai mahdotonta.

Suoliston epänormaali mikrobiomirakenne ja toiminta (*dysbiosis*) on yhdistetty moniin sairauksiin. Dysbiosis voi vaikuttaa kroonisen suolistotulehduksen, syöpien sekä eräiden metabolisten ja psykiatristen oireyhtymien syntyyn.

Suolistoflooran monipolinen koostumus ja tasapainoinen ekosysteemi edistävät terveyttä. Yksipuolinen mikrobiomi voi heikentää immuunijärjestelmän ja aineenvaihdunnan toimintaa sekä aiheuttaa neurologisia muutoksia keskushermostossa.

Vielä ei kuitenkaan täysin ymmärretä, kuinka monin tavoin yksittäiset mikrobit tai mikrobipopulaatiot voivat vaikuttaa suoliston ekosysteemin hyvinvointiin, tai kuinka monin tavoin mikrobiomi vaikuttaa ihmisen yleisterveyteen ja sairastuvuuteen.

**Yksipuolinen ravinto, alkoholi ja monet lääkkeet voivat heikentää suoliston mikrobikantaa. Esimerkiksi antibiootit tappavat bakteerien ohella myös suoliston hyödyllisiä mikrobeja. Jos jokin mikrobilaji tuhoutuu suolistosta, sen tilan täyttää nopeasti jokin muu bakteerikanta. Tämä vaikuttaa mikrobiomin tasapainoon ja toimintaan.**

# Mikrobiomin vaikutukset keskushermostossa

Mikrobiomi vaikuttaa keskushermostoon mm. muokkaamalla signaalireittejä aivo-suolisto-akselilla. Tämä on kaksisuuntainen kommunikaatioverkko keskushermoston, ääreishermoston, autonomisen hermoston ja suoliston mikrobiomin välillä.

Neuraalisten, hormonaalisten ja immuunijärjestelmää säätelevien viestien kaksisuuntainen liikenne säätelee mm. erityis-, tunto-, ja liiketoimintoja ruoansulatuselimistössä.

Keskushermostossa mikrobiomi vaikuttaa makrofageja sisältävän kudokseen sekä aivojen toimintaan vuorovaikuttamalla keskushermoston immuuniaktiivisuuteen.

**Immuuniaktiivisuus saa makrofagit erittämään tulehdusvälittäjäaineita eli sytokiinejä. Tämä voi vaikuttaa keskushermoston tapahtumiin esimerkiksi vagus-hermon kautta.**

Vagus-hermo välittää tietoa ruoansulatuselimistön tapahtumista aivoille. Sen lisäksi se toimii välittäjänä mikrobiomin ja aivojen välillä. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

## **HPA**

HPA (*hypotalamic-pituitary-adrenal*) toimii välittäjänä mikrobiomin ja aivolisäkkeen tai hypotalamuksen välillä. HPA-akselin kautta hypotalamus ohjaa fysiologisia toimintoja.

HPA:n toimintahäiriö on mahdollisesti syynä joihinkin psykiatrisiin sairauksiin, kuten masennukseen sekä suoliston toimintahäiriöihin, kuten ärtyneen suolen oireyhtymään.

## **Hermovälittäjäaineet**

**Suoliston mikrobit vaikuttavat mahdollisesti keskushermoston**

**toimintaan myös tuottamalla aineenvaihduntatuotteina eräitä hermoston välittäjäaineita tai niiden esiasteita.**

Välittäjäaineet vaikuttavat aivojen toimintaan ja mielenterveyteen. Esimerkiksi *Lactobacillus* ja *Bifidobacterium* erittävät GABAa, aivojen tärkeää välittäjäainetta. On tosin epäselvää missä määrin suolistobakteerien erittämät hermovälittäjäaineet pääsevät keskushermostoon veri-aivoesteen läpi.

Mikrobiomi vaikuttaa myös hermovälittäjäaineiden esiasteiden, kuten tryptofaanin aineenvaihduntaan. Tryptofaani on mm. serotoniinin ja kynureniinireitin metaboliittien esiaste. Kynureniinireitti vaikuttaa keskushermostoon esimerkiksi nikotiinireseptoreina, joten tällä on todennäköisesti vaikutus psykiatrisissa ja neurologisissa sairauksissa.

## **MS-taudissa suoliston mikrobit vaikuttavat neurologisiin oireisiin**

Tohtori Sergio Baranzinin johtaman tutkimuksen tavoitteena oli tutkia eräiden mikrobiomin bakteerikantojen merkitystä immuunijärjestelmälle. PNAS on julkaissut tutkimuksen havainnot.

Tutkimukseen osallistunut tri Egle Cekanaviciute kertoo, että tutkimuksessa haluttiin löytää muutakin kuin korrelaatio MS-taudin ja tietyn suoliston bakteerikannan esiintymisen välillä.

*"A lot of microbiome studies say, 'These bacteria are increased in patients with a disease, and those bacteria are reduced.' And then they stop. We wanted to know more: should we care about the ones that are increased because they are harmful or the ones that are decreased because perhaps they are helpful?" Dr. Egle Cekanaviciute*



# Suoliston mikrobiomi ja immuunijärjestelmä kommunikoivat keskenään

Osana tutkimusta suoliston mikrobiomi analysoitiin 171 MS-tautiin sairastuneelta ja 71 terveeltä kontrollihenkilöltä.

Tutkimuksessa sairastuneiden ja terveiden suolistoflooranäytteistä verrattiin bakteerikantojen selviä eroja; toisin sanoen niitä mikrobikantoja, jotka olivat selvästi yleisempiä ja harvinaisempia MS-tautiin sairastuneilla kuin terveillä kontrollihenkilöillä.

Näytteiden analyysin jälkeen tutkimusta jatkettiin koeputkikokeilla, joissa pyrittiin tunnistamaan poikkeavien bakteerikantojen spesifinen merkitys elimistölle.

**Laboratoriokokeissa havaittiin, että bakteerit vuorovaikuttavat immuunijärjestelmän solujen kanssa**

Koeputkikokeiden perusteella mikrobit voitiin luokitella tulehduksia hillitseviksi ja tulehduksia aiheuttaviksi. Kokeissa ilmeni, että MS-tautia sairastavien mikrobiomissa yleiset *Akkermansia muciniphila* ja *Acinetobacter calcoaceticus* olivat tulehduksia aiheuttavia mikrobeja.

Sen sijaan MS-tautia sairastavien suolistofloorassa oli kontrollihenkilöiden näytteisiin verrattuna poikkeuksellisen vähän *Parabacteroides distasonis* -mikrobeja, joilla on immuunivastetta hillitsevä vaikutus.

**Laboratoriokokeiden tulokset varmennettiin hiirikokeilla**

Hiirikokeissa saatiin samanlaisia tuloksia kuin in vitro laboratoriokokeissa: *A. muciniphila* ja *A. calcoaceticus* stimuloivat immuunijärjestelmän tulehdusvastetta, kun *P. distasonis* vaikutti tulehdusta hillitsevästi.

Seuraavaksi tutkijat osoittivat MS-potilaille spesifin mikrobiomin vaikutuksen neurologisten vaurioiden syntyprosessissa. Kokeessa MS-tautia vastaavaa EAE:ta (*Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*) sairastavien hiirien ulostetta siirrettiin terveille hiirille.

**Koe todisti, että MS-spesifin mikrobiomin siirto terveille hiirille vähensi koehiirten immuunijärjestelmää sääteleviä soluja (immune-regulatory cells) ja lisäsi neurologisia vaurioita. Tutkijoiden mukaan koe löysi kausaalisen suhteen suoliston mikrobiomin ja neurologisten oireiden pahenemisen väliltä.**

*"This is the first study in MS," explained Dr. Baranzini, "that provides mechanistic (in vitro and in vivo) information on microbiota differences. One limitation is that the [RNA] sequencing is only at 16S resolution, thus we cannot identify every bacteria. Also, larger studies are needed to evaluate heterogeneity and eliminate confounders."*

Tulevissa tutkimuksissa on tärkeää osoittaa suoliston mikrobien ja immuunijärjestelmän solujen välinen vuorovaikutus.

*As Dr. Cekanaviciute told us, "[A]lthough we have shown that immune cells respond to different bacteria by becoming either more pro-inflammatory or more regulatory, we don't know exactly how the bacteria interact with the immune cells."*

**Max Planck instituutissa tehdyn verrannollisen tutkimuksen tulokset tukevat Baranzinin tutkimusryhmän**

# tuloksia

Baranzinin tutkimusryhmän löydöt viitoittavat tietä kohti parempia hoitoja MS-tautiin. Tutkijat painottavat kuitenkin, että he eivät usko suoliston mikrobiomia MS-taudin ainoaksi syylliseksi, vaikka pitävät sitä merkittävänä tekijänä taudin etenemisessä.

PNAS on julkaissut Baranzinin ryhmän tekemiä löytöjä tukevan Max Planck -instituutin vastavan tutkimuksen. Tämä toinen tutkimus osoitti, että MS-spesifin mikrobiomin siirre kiihdytti neurologisia oireita hiirillä, joille tauti oli indusoitu.

*"Two different groups, using two separate cohorts of patients and controls, and two distinct mouse models of the disease, saw very similar results. This is very promising evidence that we're on the right track," explains Dr. Cekanaviciute.*

Huomionarvoista on, että kaksi erillistä tutkimusryhmää, jotka käyttivät tutkimuksissa eri kohortteja (MS-potilaat ja kontrollihenkilöt) sekä kahta erillistä MS-taudin hiirimallia (EAE), saivat hyvin samanlaisia tuloksia.

"Selvyyden vuoksi, emme usko, että mikrobiomi on MS-taudin ainoa laukaisija. Näyttää kuitenkin siltä, että mikrobiomissa on mikrobeja, jotka voivat hidastaa tai nopeuttaa taudin oireiden etenemistä. Suoliston spesifi mikrobiomi saattaa toimia MS-taudin laukaisijana henkilöillä, joilla on geneettinen alttius sairastua ja toisaalta terve mikrobiomi voi suojata geneettisen alttiuden omaavia ja estää sairastumisen," tri Cekanaviciute sanoo.

Baranzini toivoo, että tämän ja tulevien tutkimuksen löydöt auttavat kehittämään tehokkaampia hoitoja MS-tautiin. Hänen mukaansa on mahdollista, että lähitulevaisuudessa yhtenä hoitomuotona käytetään ulostesiirteitä terveiltä henkilöiltä.

Voidaan hyvin spekuloida, että terveen ihmisen mikrobiomi hidastaa MS-taudin oireita tai pysäyttää taudin etenemisen täysin, Baranzini sanoo.

*"The microbiome is very malleable. You could relatively easily change it in an adult who has MS or is susceptible – something you cannot do with their genetics. This is not a magical approach, but it is hopeful," he says.*

## **Ulosteensiirto hoitona: "bugs are better than drugs"**

Mikrobiomin tasapaino voi järkkyyä esimerkiksi sairauden seurauksena. Tätä voidaan käyttää hyväksi tautien diagnostiikassa ja hoitojen suunnittelussa. Ulosteensiirto esimerkiksi perheenjäseneltä tai muulta terveeltä henkilöltä voi osoittautua tehokkaaksi hoitokeinoksi monissa sairauksissa.

Ulosteensiirron on osoitettu olevan erityisen tehokas *Clostridium difficile* -infektion hoidossa. Hollannissa tehdyissä tutkimuksissa osoitettiin vertailemalla vankomysiinihoitoa, vankomysiiniä yhdistettynä suolentyjennyksen sekä suolentyhjennystä yhdistettynä ulosteensiirtoon, että jälkimmäinen yhdistelmä oli ainoa, joka tehoi suurimpaan osaan *C. difficile* -infektiota sairastavista potilaista. Seurantatutkimuksessa todettiin, että potilaille oli osittain palautunut *C. difficile* -infektion aikaista bakteerikasvustoa, mutta tämän lisäksi heille oli kehittynyt terveen flooran tapainen mikrobien verkosto, joka säilyi useita kuukausia siirron jälkeen, joten "bugs are better than drugs".

Ulosteensiirtojen positiiviset vaikutukset ovat merkittävien osoitus suoliston mikrobiomin vaikutuksesta paitsi suolistotauteihin, myös eräisiin yleistauteihin, kuten tyypin

2 diabetekseen, jossa suoliston mikrobien tuottama pitkien rasvaketjujen pilkkomiseen tarvittava GABA on merkittävästi vähentynyt. Lähitulevaisuudessa mikrobiomisiirteet saattavat olla osa normaalia sairaudenhoitoa.

### **Lähteet:**

Medical News Today

Maiju Varis: Mikrobiomi, sen toiminta ja vaikutukset elimistöön

Duodecim: Suoliston mikrobit hyvässä ja pahassa – 130 vuotta Theodor Escherichin jälkeen