

Kuinka ravinto ja elintavat vaikuttavat MS-taudin etenemiseen? Osa 3:

Kuinka ravinto ja elintavat vaikuttavat MS-taudin etenemiseen? Osa 3 jatkaa ravinnon ja elintapojen vaikutuksen selvittämistä MS-taudin ja siihen assosioituvien oireiden taustalla.

Mitä eroa on infektiolla ja inflammaatiolla?

Autoimmuunitaudin voi laukaista jokin infektio, kuten Epstein-Barr- tai herpesvirus. Inflammaatio altistaa sairastumiselle ja pahentaa immuunivälitteisten tulehduksellisten sairauksien oireita. Eräät ravintoaineet aiheuttavat oksidatiivista stressiä, joka ylläpitää ja pahentaa inflammaatiota.

Infektio ja inflammaatio menevät helposti sekaisin, koska molemmat kertovat tulehduksesta. Ne eivät kuitenkaan tarkoita samaa asiaa.

Infektion aiheuttama lyhytaikainen tulehdus (*tartuntatulehdus*) auttaa elimistöön tunkeutuneen sairastuttavan mikrobin tuhoamisessa. Jatkuva matala-asteinen tulehdus (inflammaatio) on kudoksia ärsyttävä tila, joka voi kehittyä mm. vamman, ravinnon (postbrandiaalinen tulehdus), tupakoinnin, alkoholin ja eräiden toksiinien sekä joidenkin tuntemattomien syiden seurauksena, kuten eräät autoimmuunitulehdukset (esimerkiksi reuma).

Matala-asteinen tulehdus ei tavallisesti näy ulospäin tai oireile kipuna. Tutkimukset viittaavat siihen, että matala-asteinen tulehdus on kuitenkin lähes kaikkien kroonisten

tautien osatekijä.

"Ne ruoka-aineet, jotka vähentävät tulehdusta tuntuvat edistävän ihmisen terveyttä muutoinkin. Ruokavalio, joka vähentää voimallisesti tulehdusta, vähentää myös kolesterolia, verenpainetta, aterian jälkeistä hapetusstressiä, LDL-kolesterolin hapettumista ja verensokeria aterian jälkeen ja paastossa sekä estää lihomista." – [Pronutritionist](#)

Infektio siis puolustaa elimistöä mikrobeja vastaan. Pitkään jatkuva matala-asteinen inflammaatio on elimistölle haitallinen tila, koska se voi aiheuttaa kudonvaurioita. Wikipedian mukaan autoimmuunitulehdus vahingoittaa elimistöä immuunipuolustuksen hyökätessä elimistön omia soluja vastaan.

C-reaktiivinen proteiini eli CRP

Elimistön tulehduksista kertoo verinäytteestä mitattava CRP eli C-reaktiivinen proteiini. CRP on maksan syntetisoima akuutin infektion proteiini, joka sitoutuu solun erilaisiin ainesosiin, kuten polysakkarideihin, lipideihin, nukleiinihappoihin, nukleotideihin sekä kationeihin kuten hepariiniin, protamiiniin ja histoiiniin.

CRP on komplementtijärjestelmän aktivoija, joka edistää vierasaineiden opsonisaatiota ja fagosytoosia. CRP osallistuu luontaiseen immuniteettiin ja vierasaineiden eliminointiin. Opsonisaatio on prosessi, jossa infektoivan patogeenin pintaan tarttuu siihen erikoistunut vasta-ainemolekyyli eli opsoniini, jonka avulla syöjäsolut (fagosyytit) tunnistavat ja tuhoavat patogeenit.

CRP:n pitoisuus veressä nousee bakteeri-infektioiden ja muiden tulehdustilojen sekä kudonvaurion yhteydessä nopeasti. CRP:n normaali viitealue on alle 10 mg/l, mutta infektion aikana CRP:n määrä voi kasvaa jopa 1000-kertaiseksi viitealueeseen verrattuna.

Ruokavalio, laihtuminen ja CRP

Lihavuus on matala-asteisen inflammaation yksi tärkeä syy. Laihtuminen voi laskea inflammaatiota mittaavaa CRP-arvoa jopa 80 %. Myös ruokavalio vaikuttaa tulehdusta mittaavaan CRP-arvoon. Terveellinen ruoka, kuten kasvikset, marjat, hedelmät ja kala voivat laskea tulehdusarvoja jopa kolmanneksella.

[Wikipedia](#) kertoo, että jo muutaman päivän vesipaasto vahvistaa kehon immuunijärjestelmää taistelussa tulehduksia vastaan. Vastaavia tuloksia on saatu kerran tai kahdesti kuussa toteutettavilla nelipäiväisillä niukan ravinnon jaksoilla.

Elimistö näyttäisi pääsevän paaston ja niukan dieetin avulla eroon immuunijärjestelmän vahingoittuneista ja vanhentuneista osista, joka johtaa immuunijärjestelmän uusiutumiseen ([Kari Tyllilä: Yllättävä löytö voi tuoda apua syöpähoitoihin: Paasto uudistaa immuunijärjestelmää](#)).

Tulehdus ja sytokiinit

Sytokiinit ovat immuunijärjestelmän säätelijöitä. Ne ohjaavat immuunijärjestelmän kaikkien solujen erilaistumista, kasvua ja toiminnallista säätelyä. Sytokiini on yleisnimitys yli sadalle pienimolekyyliselle proteiinirakenteiselle välittäjäaineelle.

Valkosolut tuottavat sytokiineihin lukeutuvia interferoneja virusinfektion aikana. Interferonien tarkoituksena on estää virusten lisääntyminen infektion alkuvaiheessa. Proinflammatoristen eli inflammaatiota lisäävien interferonien (sekä happiradikaalien) ensisijaisena tehtävänä on tappaa elimistöön päässeitä viruksia, bakteereita ja ja sieniä.

Jos immuunivasteeseen osallistuvia sytokiineja tai happiradikaaleja muodostuu elimistössä liikaa, ne vaurioittavat kudoksia ja altistavat sairastumiselle.

Beetainterferoneja käytetään MS-taudin oireita hillitsevänä lääkkeenä. Toisaalta gammainterferoni, jota naisilla muodostuu luonnostaan miehiä enemmän, assosioituu suurina pitoisuuksina

MS-taudin puhkeamiseen ja pahenemiseen.

Tärkeät sytokiinit

Kuva sytokiinien merkityksestä ja hierarkkisista säätelyverkoista tarkentuu koko ajan. Sytokiineja on tunnistettu yli sata. Pelkästään interleukiiniperheeseen kuuluvia sytokiineja tunnetaan 29. Sytokiinien tutkimus tarjoaa uusia lähestymistapoja myös autoimmuunitautien ja syöpien hoitoon.

Immuunijärjestelmän kannalta keskeisiä sytokiineja ovat interleukiinit (IL), interferonit (IFN), tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α), ja solutyypispesifiset kasvutekijät, kuten granulosityttikasvutekijä (G-CSF) ja erytropoietiini (EPO).

Sytokiinien erityis lisääntyy infektion aikana, mikä vahvistaa elimistön puolustautumista taudinaiheuttajia vastaan. Immuunivasteeseen ja infektion torjuntaan osallistuvat ainakin proinflammatoriset sytokiinit, kuten IL-1, IL-6, TNF- α .

IL-17 on nopeasti kasvava sytokiiniperhe, jonka jäsenet eroavat rakenteellisesti muista sytokiineista. IL-17 on keskeinen sytokiini MS-taudin patogenesisissä ([Gold & Lühder, Interleukin-17 – Extended Features of a Key Player in Multiple Sclerosis](#)).

Monet sytokiinit aiheuttavat ja ylläpitävät elimistön matalasteista tulehdusta. Toisaalta sytokiinit voivat olla myös inflammaatiota vähentäviä eli anti-inflammatorisia, kuten mm. IL-4, IL-10 ja TGF- β .

Sytokiinien säätelyverkot

Sytokiinit muodostavat toiminnallisia verkostoja. Yksittäinen sytokiini vaikuttaa tavallisesti useisiin solutyyppeihin, mutta sen aikaansaamat vasteet eri soluissa voivat olla täysin erilaiset.

Monissa immuunivälitteisissä tulehduksellisissa sairauksissa aktivoituu osin samanlainen sytokiiniverkosto, mutta yksittäisen sytokiinin merkitys eri sairauksien patogeneesissa voi vaihdella paljonkin. Yhtenä esimerkkinä tuumorinekroositekijä (TNF- α), joka vaikuttaa mm. nivelreuman, selkärankareuman, tulehduksellisten suolistotautien ja psoriaasin patogeneesissa.

Sytokiinit toimivat ajallisesti ja paikallisesti tarkan säätelyn alaisina hierarkkisina säätelyverkostoina. Jos säätely jostakin syystä pettää, sytokiinien ylituotanto voi toimia laukaisevana mekanismina monissa sairauksissa, kuten autoimmuunitaudeissa.

Sytokiinireseptoreiden signaointi

Sytokiinien biologiset vaikutukset välittyvät solun pinnalla sijaitsevien erityisten reseptoreiden kautta. Interferonien, useimpien interleukiinien ja solutyypispesifisten kasvutekijöiden (EPO, TPO, GM-CSF, G-CSF) reseptorit välittävät vaikutuksensa hematopoieettiseen sytokiinireseptoriperheeseen kuuluvien reseptoreiden kautta.

Kaikkien reseptoreiden aktivaatiomekanismi on samankaltainen: sytokiinin sitoutuminen reseptorin solunulkoiseen osaan saa aikaan ketjuen pariutumisen ja johtaa reseptoriin kiinnittyneiden JAK-tyrosiinikinaasien (JAK1-3 ja TYK2) aktivaatioon ja signaalinvälitykseen erikoistuneiden proteiinien fosforylaatioon sekä muutokseen mm. DNA-synteesissä ja transkriptiossa (Levy ja Darnell 2002, O'Shea ym. 2002).

Luettavaa sytokiineista

- [Researchers Identify 2 Cytokines Responsible for Chronic Flares in Autoimmune Diseases](#)
- [Cytokines in Multiple Sclerosis – Possible Targets for Immune Therapies](#)

- [Cytokine Profile in Patients with Multiple Sclerosis Following Vitamin D Supplementation](#)
- [Uutta sytokiineistä, Olli Silvennoinen ja Mikko Hurme](#)
- [Wikipedia: Cytokine](#)
- [Cytokines, Inflammation and Pain](#)

Kuinka elimistö reagoi tulehdukseen?

Elimistö reagoi tulehdukseen tavallisesti verisuonimuutoksilla sekä kudosten ja tulehdussolujen kertymisellä tulehdusalueelle. Verisuonimuutosten seurauksena hiussuonten seinämät muuttuvat läpäisevimmiksi ja tulehdusalueelle kertyy proteiineja ja nestettä.

Tulehdusreaktio houkuttelee paikalle myös valkosoluja, kuten syöjäsoluja, joiden tehtävänä on puolustaa elimistöä ulkoisilta taudinaiheuttajilta ja siivota tulehdusaluetta vaurioituneista soluista. Tulehdusten aiheuttama ”märkä” muodostuu tulehdussoluista, taudinaiheuttajista, osin tuhoutuneesta kudoksesta ja kudostenesteestä.

Tulehduksen oireet ovat *rubor, tumor, calor, dolor* ja *functio laesa* eli punoitus, turvotus, kuumotus, kipu ja toimintakyvyn heikkeneminen.

Ravinto ja inflammaatio

Pitkään jatkuva matala-asteinen tulehdus kasvattaa sairastumisen riskiä. Tutkimusten mukaan inflammaatio on useimpien kroonisten sairauksien taustatekijä. Inflammaatio altistaa mm. autoimmuunitaudeille, sydän- ja verisuonitaudeille, syöville, tyypin 2 diabetekselle, lihavuudelle ja Alzheimerin taudille.

Rasvakudos erittää runsaasti erilaisia tulehdussytokiineja, joten lihavuus ylläpitää ja lisää inflammaatiota.

Laihduttaminen voi merkittävästi vähentää elimistöä rasittavaa matala-asteista tulehdusta.

Aterianjälkeinen (postbrandiaalinen) verensokerin nousu kasvattaa oksidatiivista stressiä muodostamalla happiradikaaleja. Oksidatiivinen stressi pahentaa inflammaatiota. Mitä korkeammaksi verensokeri nousee, sitä enemmän muodostuu happiradikaaleja.

Ravinto vaikuttaa inflammaatioon monin tavoin.

Ravinto voidaan jakaa karkeasti tulehduksia aiheuttaviin, neutraaleihin ja tulehduksia hillitseviin ravintoaineisiin. Ravintoaineiden aiheuttamaan tulehdusvasteeseen vaikuttavat mm. ravinnon määrä ja muut samaan aikaan nautitut ravintoaineet.

Rasvat ovat tavallisilla annoksilla tulehduksen kannalta yleensä neutraaleja. Värikkäiden marjojen, hedelmien ja kasvien syöminen lievittää tulehdusta. Imeytymättömät proteiinit voivat lisätä suoliston tulehduksia, mutta lihan, kanan ja äyriäisten tulehdusvaikutuksista on hyvin vähän tutkittua tietoa.

Tulehduksia vähentäviä (anti-inflammatorisia) ruokia ovat mm.

- Rasvainen kala
- Neitsytoliiviöljy
- Kala
- Mantelit ja pähkinät
- Marjat ja hedelmät
- Monet kasvikset
- Appelsiinimehu
- Granaattiomena
- Kaakao
- Punaviini

Inflammaation kannalta neutraaleja ruokia ovat mm.

- Rypsiöljy
- Margariini
- Voi
- Soija ja palkokasvit
- Meijerituotteet
- Kananmunat
- Eräät täysjyvätuotteet
- Monet kasvikset
- Tumma pasta
- Peruna
- Leipä
- Vihreä tee
- Kahvi
- Valkoviini
- Maito ja piimä

Tulehduksia lisääviä ruokia ovat mm.

- Kerma suurina annoksina
- Makkarat ja lihajalosteet
- Runsas sokeri
- Runsas fruktoosi (fruktoosisiirappi?)

Lue lisää:

[Pronutritionist: Anti-inflammatorinen eli tulehdusta vähentävä ruokavalio](#)

Inflammaation vaikutus RRMS- ja PPMS-tautien oireisiin

Tulehdustekijät ovat havaittavissa aaltoilevasti etenevän RRMS-taudin patologiassa ja assosioituvat selkeästi taudin oireisiin. RRMS-tautimuodossa keskushermostossa ilmenevät tulehduspesäkkeet (leesiöt) ovat yhteydessä taudinkuvaan liittyviin kliinisiin pahenemisvaiheisiin. Inflammaation helpottuminen ilmenee remissiona, jolloin taudin oireet paranevat joko osittain tai lähes täysin etenkin taudin

varhaisvaiheessa.

Progressiivinen MS-tauti

Ensisijaisesti etenevä MS-tauti (primaarisprogressiivinen, PPMS) on MS-taudin alatyyppejä, jossa oireet ja invaliditeetti lisääntyvät sairauden alusta alkaen tasaisesti ilman selviä inflammatorisia assosioituvia pahenemisvaiheita, RRMS etenee toissijaisesti eteneväksi (SPMS) taudiksi yleensä noin parin vuosikymmenen aikana. SPMS ja PPMS muistuttavat hyvin läheisesti toisiaan.

”PPMS-potilailla yleisimmät taudin alkuoireet olivat motoriset-, pikkuaivo- ja tuntohäiriöt. Motorisen toiminnan häiriöt olivat yleisimmät löydökset kliinisessä neurologisessa tutkimuksessa. Kaikilla PPMS-potilailla oli virtsaustoiminnan häiriöitä, joista tihentynyt virtsaamistarve ja siihen liittyvä virtsan karkailu olivat yleisimmät oireet. Urodynaamisen tutkimuksen yleisimmät löydökset olivat virtsarakon seinämälihaksen yliaktiivisuus (detrusor hyperrefleksia) sekä seinämälihaksen ja virtsaputken sulkijalihaksen koordinoimaton supistelu (detrusor sphinkterin dyssynergia, DSD).” – Maritta Ukkonen: Primaarisprogressiivinen MS-tauti, kliininen, immunologinen ja radiologinen kuva

Tulehduksen vaikutusta ei ole poissuljettu myöskään etenevässä MS-taudissa. Inflamaation voi aiheuttaa autoimmuunitulehdus tai solujen (oligodendrosyyttien) rappeutumisen eli sytodegeneraation aiheuttama neurologinen tulehdus.

”Adheesiomolekyylien ja joidenkin sytokiininien ilmentymisen lisääntyminen viittaa siihen, että tulehduksellista aktiiviteettia esiintyy pidemmälle edenneessä PPMS-taudissakin.” – Maritta Ukkonen: Primaarisprogressiivinen MS-tauti, kliininen, immunologinen ja radiologinen kuva

Tutkimukselliset löydöt

Etenevissä MS-taudeissa on havaittavissa runsaasti molekyyli- ja solutason muutoksia, jotka selittävät taudinkuvaan liittyvää neurologista rappeutumista (neurodegeneraatiota). Tällaisia neurologiseen rappeutumiseen assosioituvia muutoksia ovat mm.

- keskushermoston syöjäsoluina toimivien mikroglia-solujen aktivoituminen
- kroonisen hapettumisreaktion aiheuttamat vauriot keskushermoston soluissa
- mitokondrioihin kumuloituvat vauriot keskushermoston viejähaarakkeissa
- ikään liittyvä atrofia
- viejähaarakkeiden signaalinvälityksen havaittava heikkeneminen.

Tällaiset patologiset muutokset voivat johtua autoimmunitulehduksen aiheuttamista viejähaarakkeiden eristekalvojen vaurioista (demyelinaatio), mutta syynä voi olla myös tautiin liittyvä keskushermoston solujen (neuronien ja oligodendrosyyttien) primaari rappeutuminen.

Mahdollisesti molemmat, sekä inflammaatio että keskushermoston solujen rappeutuminen (syto-degeneraatio) vaikuttavat etenevien MS-tautimuotojen patogeneesiin.

Patologiset mekanismit, jotka ylläpitävät neurodegeneraatiota ja aiheuttavat PPMS- ja SPMS-potilaille kudosa-vaurioita, tunnetaan huonosti. Nämä tekijät liittyvät ilmeisesti perifeerisen immunologisen toleranssin virheelliseen toimintaan.

Taudin aiheuttamasta neurodegeneraatiosta on esitetty (ainakin) kaksi hypoteesia: inside-out-hypoteesi ja outside-in-hypoteesi.

Inside-out hypoteesin mukaan taudin alusta alkaen etenevä

keskushermoston solujen rappeutuminen on kaikkien tautiin liittyvien prosessien selittävä tekijä.

Outside-in hypoteesi olettaa, että taudin varhaisvaiheessa ilmenevät inflammaatioon assosioituvat demyelinoivat prosessit laukaisevat joukon keskushermostoa rappeuttavia tapahtumaketjuja.

Osallistuuko suoliston mikrobiomi autoimmuunitaudin patogeneesiin?

Viime aikoina on saatu viitteitä siitä, että suoliston mikrobiomin hyvinvoinnilla on tärkeämpi rooli etenevän MS-taudin taudinkuvassa kuin on aiemmin oletettu.

Tieto mikrobiomista ja sen merkityksestä isäntäorganismille täsmentyy koko ajan. Vagus-hermo välittää tietoa ruoansulatuselimistön tapahtumista aivoille. Se toimii suorana välittäjänä mikrobiomin ja keskushermoston välillä.

Mikrobiomi vaikuttaa keskushermostoon muokkaamalla signaalireittejä aivo-suolisto-akselilla. Tämä kaksisuuntainen kommunikaatioverkko hermoston ja suoliston välillä aktivoi hermoston makrofageja ja vaikuttaa neurologisiin tapahtumiin säätelemällä hermoston immuuniaktiivisuutta.

Mikrobiomin merkitys

[BBC](#) kirjoittaa, että kehon solujen kokonaismäärästä 43 % on ihmisen omia soluja. Suurin osa kehossamme elävistä soluista kuuluu kuitenkin mikrobiomin bakteereille, arkeille, viruksille ja sienille.

Ihmisen DNA:ssa on noin 23 000 proteiineja koodaavaa geeniä. Geenit säätelevät solujemme, kudostemme ja elimistömme rakennetta. Geenien väliset alueet ohjaavat geenien toimintaa. Oman genomin lisäksi kehossamme on mikrobiomin geneettistä materiaalia, joka koostuu 2-20 miljoonasta geenistä.

DNA, mutaatiot ja yhden emäksen variaatiot

Ihmisen DNA on noin 3 miljardia emästä pitkä kaksoisjuoste. DNA:n rakenteessa toistuu neljä emästä, joita kuvataan kirjaimilla A (adeniini), T (tymiini), C (sytosiini) ja G (guaniini). A ja T sekä C ja G muodostavat DNA:n kaksoisjuosteessa emäspareja.

Geenit eli perintötekijät muodostuvat eri mittaisista DNA-jaksoista

Solun jakautuminen edellyttää DNA:n kahdentumista. Prosessi on hyvin täsmällinen, mutta aika ajoin siinä tapahtuu virheitä ja DNA-juosteen alkuperäinen emäsjärjestys muuttuu. Tällaiset virheet aiheuttavat geenimutaatioita.

Geenimuutosten kolme lähdettä ovat vanhemmilta saatu perimä, elintapojen ja ympäristön tuoma altistus (myrkyt, patogeeneit, ravinto jne.) sekä sattumanvaraiset DNA:n kopioitumisvirheet. Kopioitumisvirheitä tapahtuu jatkuvasti. Aina, kun solu jakaantuu, aiheutuu DNA:han keskimäärin kolme virhettä. Tällaiset geenimutaatiot voivat käynnistää syövän.

Pistemutaatiot eli yhden emäksen variaatiot (Single Nucleotide Polymorphism), joissa esimerkiksi DNA:n emäsjuosteen jonkin geenin emäsparissa adeniini muuttuu sytosiiniksi, ovat hyvin yleisiä. Yleensä nämä ovat neutraaleja, mutta jotkin yhden nukleotidin polymorfismit assosioituvat lisääntyneeseen sairastumisriskiin.

Toinen genomi

Professori Sarkis Mazmanian (Caltech) kertoi BBC:lle, että periaatteessa meillä on kaksi toisiinsa vuorovaikuttavaa genomia. Ne "kommunikoivat" keskenään kemiallisten signaalien välityksellä. Tällaisia mikrobiomin tuottamia hermostoon vaikuttavia välittäjäaineita ova esimerkiksi eräät mikrobien

aineenvaihduntatuotteet, kuten dopamiini, serotoniini ja GABA.

Mikrobiomin tuottamat kemialliset signaalit voivat vaikuttaa myös epigeneettisesti ihmisen omaan genomiin. Tämä tapahtuu esimerkiksi siten, että johonkin geenin emäksistä kiinnittyy ympäristötekijöiden säätelemänä geenin transkriptioon vaikuttava metyyliryhmä.

Mikrobiomiin vaikuttavat ympäristötekijät voivat olla viruksia, bakteereita, sieniä, tietyn kemiallisen koostumuksen omaavia ravintoaineita sekä toksisia tai inflammatorisia kemikaaleja. Nämä voivat heikentää immuunijärjestelmän säätelyä ja edesauttaa epigeneettisten muutosten, pistemutaatioiden ja geenimutaatioiden kehittymistä DNA:han.

Yhden nukleotidin polymorfismit (single nucleotide polymorphism, SNP) assosioituvat moniin sairauksiin, kuten syöpiin ja autoimmuunitauteihin. Esimerkiksi tyypin 1 diabeteksessa ja MS-taudissa tällaisia tautiin assosioituvia yhden nukleotidin polymorfismeja on tunnistettu muun muassa geenin CYP27B1 eri lokuksissa.

Geenit eivät ole täysin muuttumattomia. Ympäristötekijät vaikuttavat geenien toimintaan.

Myös epigeneettinen muutos, jossa geenin yhden tai useamman emäksen päälle on kiinnittynyt metyyliryhmä vaikuttaa geenin ekspressioon ja transkriptioon.

Kuinka mikrobiomi vaikuttaa elimistöön?

Suoliston mikro-organismit estävät vieraiden ja mahdollisesti haitallisten mikrobien pesiytymisen suolistoon ja pääsyn suoliston kautta verenkiertoon.

Mikrobiomi vaikuttaa myös ruoansulatukseen, aineenvaihduntaan, immuunijärjestelmän säätelyyn sekä eräiden vitamiinien ja

muiden tärkeiden yhdisteiden, kuten dobamiinin, GABAn ja serotoniinin synteisiin ja edelleen keskushermoston toimintaan mm. vagus-hermon välityksellä.

Onko antibiooteilla ja rokotuksilla vaikutuksia mikrobiomiin?

Antibiootit ja rokotukset ovat pelastaneet kymmeniä tai satoja miljoonia ihmishenkiä viimeisen vuosisadan aikana, mutta joidenkin tutkijoiden mukaan mikrobiomin lajikirjo on pienentynyt infektioilta suojaavan taistelun seurauksena ja tämä on heikentänyt mikrobiomin vaikutusta immuunijärjestelmän säätelyyn.

Hypoteesin mukaan mikrobiomin lajikirjon pienentyminen vaikuttaa immuunijärjestelmän säätelyyn kautta sairastumisalttiuden lisääntymiseen. Erityisesti sairastumisalttiuden lisääntyminen vaikuttaa allergioihin ja autoimmuunitauteihin.

Professori Ruth Ley (Max Planck Institute) totesi BBC:lle, että vaikka olemme taistelleet menestyksekkäästi infektioita vastaan, autoimmuunitautien ja allergioiden määrä on kääntynyt selvään kasvuun.

Tulkitsen tämän niin, että koska mikrobiomi yleensä periytyy äidiltä lapselle, voivat pienet mikrobiomin lajikirjon muutokset kumuloitua sukupolvien aikana ja heikentää pitkällä aikajänteellä immuunijärjestelmän säätelyä. Se voisi selittää väestötasolla eräiden tautien yleistymisen.

Rokotukset ja antibiootit eivät kausaalisesti aiheuta autoimmuunitauteja, mutta ovat voineet useiden sukupolvien aikana vaikuttaa autoimmuunitautien kehittymisen kannalta otollisemman immunologisen ympäristön rakentumiseen. Tällainen spekulatio kuulostaa ihan järkeenkäyvältä.

Näkökulma: Rokotteiden sisältämät viruksen proteiinit toimivat

autoimmuunitaudin laukaisijoina minimaalisen pienellä todennäköisyydellä, mutta näin kävi surullisessa narkolepsiaepidemiassa. Yleisesti ottaen rokotteet ovat hyvin turvallisia. Virus, jolta rokote suojaa voi laukaista autoimmuunitaudin myös rokottamattomilla.

Rokottaminen voi laukaista vakavan allergisen reaktion tai sairauden, mutta todennäköisyys sellaiselle on häviävän pieni. Myös rokotteen sisältämien tehoste- ja säilöntäaineiden pelko on aiheeton; hengittämällä elimistöön kulkeutuu taajama-alueilla jo yhdessä päivässä rokotteisiin verrattuna moninkertainen määrä teollisuudesta ja liikenteestä peräisin olevia haitallisia mikropartikkeleita. Hengitysilman pienhiukkaset kulkeutuvat keuhkoista verenkiertoon ja vaikuttavat siten terveyteen.

Maailmanlaajuisesti ilmansaasteet tappavat vuosittain miljoonia ihmisiä. Suurin ongelma on Aasiassa ja Afrikassa. Tämä on rokotteita todellisempi ja akuutimpi uhkakuva myös Euroopassa.

Teollinen ruoka yksipuolisti mikrobiomia

Mikrobiomin heikentymiseen on vaikuttanut myös viime vuosisadalla alkanut ravinnon teollistuminen. Teollisesti valmistetut vähemmän ravinteita ja enemmän energiaa sisältävät ruoat ja rasvat sekä runsas sokereiden käyttö ovat syrjäyttäneet luonnollisemmat ravinnonlähteet.

Lihan ja sokereiden määrä ravinnossa on lisääntynyt samaan aikaan, kun hapatettujen ruokien ja kasvien saanti on vähentynyt. Punainen liha, lihajalosteet, transrasvat ja sokerit assosioituvat tutkimuksissa heikentyneen suolistoterveyden ja suoliston tulehdusten kanssa; nämä heikentävät immuunijärjestelmää ja sen säätelyä.

Punainen liha ja suoliston terveys

Runsaan proteiinien saannin kohdalla ongelmia aiheuttaa se,

että vaikka proteiinit pilkkotaan tärkeiksi aminohapoiksi ja peptideiksi ohutsuolessa, osa proteiineista ei imeydy ohutsuoletta elimistön hyödynnettäväksi, vaan päätyy paksusuoleen, jossa ne ravitsevat mikrobiomin huonoja bakteereita.

Imeytymättömän proteiinin vaikutuksesta paksusuoleen syntyy imeytymätöntä rautaa, ammoniakkia, amiineja, sulfideja ja haaraketjuisia rasvahappoja (BCFA).

Erityisesti lihan paistamisen yhteydessä Mailard-reaktiossa (ruskistumisessa) syntyy sokeroituneita proteiineja, jotka eivät imeydy ohutsuolessa, vaan kulkeutuvat paksusuolen bakteerien fermentoitavaksi (Tuohy et al. 2006). Lähde: [Pronutritionist](#)

Ravitsemuksessa tapahtunut muutos ei tietenkään ole yksiselitteisesti huono asia. Ravintoa on enemmän ja monipuolisemmin tarjolla kuin koskaan aiemmin historiassa. Samaan aikaan pikaruoka- ja herkuttelukulttuurilla on kuitenkin hintansa: immuunijärjestelmän toiminnan säätelyyn osallistuvan mikrobiomin heikentyminen on ehkä mahdollistanut aiemmin harvinaisten tautien ja oireyhtymien yleistymisen.

Autoimmuunitautien, allergioiden ja autismin lisääntyminen voisi siis selittyä väestötasolla tapahtuneilla mikrobiomin pitkän aikavälin muutoksilla. Tämä on mielenkiintoinen ajatus.

Ympäristömuuttajat ja terveys

Evoluutio on tehnyt meistä ympäristön muutoksiin hyvin sopeutuvan lajin. Ympäristön muuttuminen mm. ravinnon ja erilaisten kemikaalien osalta on nykyään kuitenkin niin nopeaa, ettei ihmisen aineenvaihdunta ja immuunijärjestelmä ehdi sopeutua muutoksiin.

Kun ihmiset aiemmin sairastuivat ja kuolivat infektiioihin, nyt infektiota suurempia uhkia ainakin kehittyneissä maissa ovat

elintapoihin assosioituvat kardiometaboliset oireyhtymät, sydän- ja verisuonitaudit, diabetes, syövät jne.

Ravintoaineiden puutokset ja ympäristön myrkyt altistavat sairastumiselle

Välttämättömien ravintoaineiden puutos ei välittömästi johda sairastumiseen, sillä keho varastoi jonkin verran välttämättömiä vitamiineja ja mineraaleja. Elimistössä on esimerkiksi B12-vitamiinia yleensä riittävästi kattamaan muutaman vuoden tarpeen, vaikka sitä ei ravinnosta saisikaan. Vakavien puutosoireiden kehittyminen edellyttää pidempiaikaista vitamiinien tai mineraalien puutosta.

Elimistöllä on myös monia aineenvaihduntamekanismeja elintoimintoja ylläpitävien elinten energiansaannin turvaamiseksi. Solut saavat energiaa hiilihydraateista, rasvoista ja proteiineista.

Kun ravintoa ei ole saatavilla, elimistö muuttaa varastorasvoja ketoaineiksi ja glukoneogeneesissä ketoaineita edelleen glukoosiksi tai soluissa energiaksi. Kun elimistön glykogeeni ja rasvavarastot loppuvat, elimistö alkaa tuottaa ketoaineita vapaista proteiineista ja rasvahapoista. Ravinnon jatkuva puutos saa aineenvaihdunnan pilkkomaan lihaksia aminohapoiksi, joita voi käyttää ketoaineina. Näiden selviytymismekanismien ansiosta terve ihminen voi elää jopa kuukauden pelkällä vedellä.

Toksisten aineiden kumuloituminen elimistöön ja välttämättömien ravinteiden puutokset altistavat kuitenkin pitkään jatkuessaan sairastumiselle.

Ravinto ja suolisto

Yksipuolinen ravinto, liiallinen hygienia, runsas alkoholi, tupakointi sekä eräät lääkkeet voivat heikentää suoliston mikrobiomia. Tällä on vaikutuksia terveyteen, koska suoliston mikrobiomia tarvitaan mm. suojaamaan suolistoa ulkoisilta

taudinaiheuttajilta, vähentämään suolistotulehdusten vaaraa, ehkäisemään suolistosyöpää ja pilkkomaan ravinnon sulamattomia kuituja.

Monista hedelmistä, kasveista, marjoista, tummasta suklaasta ja kahvista saatavilla polyfenoleilla on suoliston mikrobiomille ja painonhallinnalle ilmeisen myönteisiä vaikutuksia. Ne tukevat suoliston terveyttä ylläpitävien bifidobakteerien kasvua. Punaisesta lihasta saatava hemirauta voi pahentaa suoliston tulehduksia, mutta samaan aikaan saatava resistentti tärkkelys vähentää inflammaatiota.

RRSM ja PPMS

MS-taudin kaksi yleisintä mutoa ovat taudinkuvaltaan ja patologisilta mekanismeiltaan hyvin erilaisia tauteja. On ehkä aiheellista harkita sellaista vaihtoehtoa, että RRMS ja PPMS ovat kaksi erillistä sairautta tai monitekijäistä oireyhtymää.

Ne muistuttavat monin tavoin toisiaan, mutta näiden kahden MS-taudin patogeneesi poikkeaa toisistaan merkittävällä tavalla. RRMS on tulehduksellinen autoimmuunitauti, jossa keskushermoston tulehdukset laukaisevat MS-tudille ominaisen demyelinoivan autoimmuunireaktion. PPMS on sairauden alusta alkaen neurodegeneratiivinen, hermoston soluja rappeuttava sairaus, jossa oligodendrosyyttien tuhoutumista ja atrofiaa tapahtuu tasaisesti ilman inflamaation assosioituvia pahenemisvaiheita.

Tällaista hypoteesia tukee kliinisten löydösten ohella myös se, että anti-inflammatoriset ja immunosuppressiiviset lääkkeet eivät toimi toivotulla tavalla etenevissä MS-taudeissa, vaikka niillä saadaan hyviä hoitotuloksia aaltoilevaa tautimuotoa sairastavilla.

Myöskään kantasoluhoidosta ei löydy apua etenevään MS-tautiin. Kantasoluhoidossa potilaalta kerätään kantasoluja, joita kasvatetaan petri-maljoissa. Kantasolujen keräämisen jälkeen

potilaan virheellisesti toimiva immuunijärjestelmä tuhoetaan voimakkaalla kemoterapialla. Viimeisessä vaiheessa kantasoluista istutetaan potilaalle uusi immuunijärjestelmä.

Kaiken kaikkiaan kantasoluhoido kestä ää noin kuukauden ja sillä on saatu hyviä hoitotuloksia RRMS-potilailla. PPMS- ja SPMS-potilaille kantasoluhoido ei ainakaan nykyisellään sovellu.

Immuunijärjestelmää hillitsevillä lääkkeillä ja kantasoluhoidolla ei ole toivottua vaikutusta etenevässä MS-taudissa, koska immuunijärjestelmän virheellinen toiminta ei ole oireiden ensisijainen syy. Etenevä MS-tauti ei myöskään ole ensisijaisesti tulehduksellinen sairaus, koska tulehduksia vähentävillä lääkkeillä ei saada toivottua vastetta.

Tästä hypoteesista ei vallitse tieteellistä konsensususta, mutta etenevien MS-tautien tutkimus on lisääntynyt ja viime aikoina on saatu selkeitä viitteitä siitä, että PPMS on osin virheellisesti ymmärretty sairaus; sen sekoittaminen relapsoivaan-remittoivaan MS-tautiin vain pahentaa tilannetta ja hidastaa tutkimustyötä.

Niin tai näin, molemmissa MS-taudin muodoissa ravinto ja elintavat vaikuttavat taudin etenemiseen, mutta erilaisten patologisten prosessien ja aineenvaihduntakanavien kautta.

Ehkäpä MS-taudin yksilölliset oireet ja taudinkulku eri potilailla selittyy sillä, että kahteen yleisimpään MS-taudin muotoon vaikuttavat erilaiset geenivariaatiot, geenien alleelit, yhden nukleotidin polymorfismit ja epigeneettiset muutokset.

MS-tautiin assosioituvia geenejä on tunnistettu noin 200, mutta yksikään potilaista ei varmasti kannata kaikkia mahdollisia MS-tautiin liittyviä geenimuutoksia. Tämä monimuotoisuus selittää sen, miksi MS-tautiin on äärimmäisen vaikeaa löytää parantavaa ja kaikille potilaille soveltuvaa hoitoa.

Oksidatiiviseen aineenvaihduntaan vaikuttavia tekijöitä: PPAR, sirtuiinit ja AMPK

Palataan hapetusreaktioihin, sillä ne vaikuttavat solujen aineenvaihduntaan mm. ravintoaineiden kautta. Oksidatiivinen stressi ja matala-asteinen tulehdus heikentävät elimistön terveyttä ja altistavat kroonisille sairauksille. Immuunivälitteisissä tulehduksellisissa sairauksissa oksidatiivinen stressi ja inflammaatio ylläpitävät ja pahentavat taudin oireita.

Happiradikaalit kaappaavat elektroneja muilta molekyyleiltä

Oksidatiivisella stressillä tarkoitetaan solujen ja laajemmin koko elimistön hapetus-pelkistystilan epätasapainoa. Kun hapettavia tekijöitä on liikaa suhteessa pelkistäviin tekijöihin, oksidatiivinen stressi välittyy reaktiivisten happi- ja typpiradikaalien kautta muihin molekyyliin.

Reaktiivinen happiradikaali (ROS) on hapestasta muodostunut yhdiste, joka sisältää parittoman elektronin. Se pyrkii parilliseen elektronimäärään reagoimalla läheisyydessään olevien muiden yhdisteiden kanssa. Tämä johtaa eräänlaiseen dominoefektiin, jossa happiradikaali vaurioittaa kohtaamansa molekyylin rakennetta ja/tai toimintaa.

Oksidatiivisen metabolismin vaikutusta tehostaa kaksi entsyymiä ja tumareseptori. Entsyymit ovat AMP-aktivoituneet proteiinikinaasit: AMPK (Steinberg and Kemp, 2009) sekä sirtuiinit (SIRT), jotka ovat joukko NAD^+ -vaikutuksesta aktivoituvia histonideasetyylaaseja (Zhang et al., 2011; Rice et al., 2012). Vaikuttava tumareseptori on PPAR-isotyyppi (peroxisome proliferator-activated receptors) Desvergne and Wahli, 1999; Burns and VandenHeuvel, 2007).

Rasvojen energiantuotanto

Keho säilyttää energiaa rasvahappoina, koska rasvahapoissa on hiilihydraatteihin nähden yli kaksinkertainen määrä energiaa painoyksikköä kohden. Rasvahappoja muutetaan energiaksi mitokondrioissa tapahtuvassa **beeta-oksidaatiossa**:

- Aluksi rasvat hajotetaan rasvahapoiksi ja glyseroliksi. Esimerkiksi triglyseridissä on kolme rasvahappoketjua, jotka ovat kiinnittyneenä glyseroliosaan.
- Glyseroli hapetetaan solulimassa glyseraldehydi-3-fosfaatiksi, joka voidaan käyttää energiantuotantoon (n. 5 % triglyserideistä saatavasta energiasta) tai glukoosin tuottamiseen glukoneogeneesissä. Glukoneogeneesi käyttää glukoosimolekyylin tuottamiseen enemmän energiaa kuin syntyvästä glukoosimolekyylistä vapautuu glykolyysissä ja soluhengityksessä.
- Rasvahapot hapetetaan mitokondrioissa tapahtuvassa beeta-oksidaatiossa (β -oksidaatiossa). Rasvahapot aktivoidaan edelleen mitokondrion ulkokalvolla kiinnittämällä rasvahapon karboksyyli-ryhmään koentsyymi A. Näin muodostunut asyyli-KoA kulkee mitokondrion sisäkalvon läpi aktiivisella kuljetuksella. Soluliman asyyli-KoA:lla ja mitokondrion asyyli KoA:lla on eri tehtävät: solulimassa "rakentava" anabolia ja mitokondriossa "hajottava" katabolia.
- Mitokondrion matriksissa rasvahappo hajotetaan kaksihiiliseksi pätäksi (asetyyli-KoA).
- Asetyyli KoA (asetyylikoentsyymi A) hapetetaan edelleen sitruunahappokierrossa.
- Elimistön energiantuotannon lopputuotteena syntyy vettä ja hiilidioksidia, jotka poistuvat kehosta mm. hengityksen ja hikoilun kautta.

Mitokondrioissa ja peroksisomeissa tapahtuvaa rasvahappojen beetaoksidaatiota tehostavat PPAR-isotyypit.

Beetaoksidatiossa ravinnon tai kehon varastoimia rasvahappoja käytetään energianlähteenä. PPAR-isotyypit säätelevät beetaoksidatioon liittyvien geenien transkriptiota ja muodostavat AMPK-sirtuiniinipolkuja.

Vähäenerginen ravinto ja liikunta aktivoi AMPK-sirtuini-PPAR-polun aineenvaihduntaa

AMPK-sirtuini-PPAR-polku aktivoituu vähäenergisestä ravinnosta ja fyysisestä harjoittelusta seurauksena. Aktivaatiota tehostavat kasvien ja hedelmien sisältämät polyfenolit ja pitkäketjuiset monityydyttämättömät rasvahapot (omega-3). Ligandin aktivoimat PPAR-isotyypit muodostavat kahdesta erilaisesta osasta koostuvia (heterodimeerisiä) komplekseja RXR-reseptorin kanssa.

Käytännössä: Vähäenerginen, omega-3-rasvahappoja ja polyfenoleita sisältävä ravinto tehostaa aineenvaihduntaprosessia, jossa rasvahappoja muutetaan energiaksi beeta-oksidaatiossa.

Vastaavasti runsasenerginen ravinto tehostaa anabolista aineenvaihduntaa ja lipogeneesiä, jossa verenkierrossa olevia sokereita muutetaan varastorasvoiksi. Energiatiheät ravintoaineet edistävät solujen kasvua aktivoimalla SREBP-1c ja SREBP-2 proteiineja (sterol regulatory element-binding proteins), Xu et al., 2013, ja ChREBP (carbohydrate responsive element-binding protein), Xu et al., 2013.

LXR tumareseptorit kontrolloivat SREBP-1c ja SREBP-2-proteiineja, Mitro et al., 2007; Nelissen et al., 2012. Oksysterolit ja glukoosi puolestaan aktivoivat SREBP-1c- ja SREBP-2-proteiineja, jotka osallistuvat lipidien, triglyseridien ja kolesterolin synteesiin.

MS ja inflammaatio: NF-kB ja AP-1)

Ravinnon, inflammaation ja MS-taudin yhteyden kannalta merkityksellisiä ovat kaksi transkriptiotekijää, jotka osallistuvat inflammaatioon ja autoimmuunireaktioihin. Nämä ovat tumen transkriptiotekijä-kB (NF-kB) ja aktivaattoriproteiini (AP-1; Yan and Greer, 2008).

MS-taudissa sekä NF-kB ja AP-1 aktivoituvat vaikuttaen useiden proinflammatoristen geenien ekspressioon ja proinflammatoristen molekyylien tuotantoon. Aktivoitumisen mekanisme ei täysin tunneta, mutta on todennäköistä, että aktivaatioon vaikuttaa virusten, sytokiinien ja oksidatiivisen stressin lisäksi eräät ravintoaineet, kuten tyydyttyneet rasvat, transrasvat.

Tumareseptoreiden aktivaatio

Kaikkien tumareseptoreiden (PPAR, LXR ja VDR) on aktivoituttava erityisten ligandien avulla. Nämä ligandit voivat olla spesifejä ravintotekijöitä, mikä osoittaa, kuinka solut reagoivat ravintoaineisiin ja säätelevät energian homeostaasia. Samalla tämä mekanismi on kuin molekylaarinen avain, joka auttaa ymmärtämään kuinka ravintoaineet vaikuttavat tulehduksellisten sairauksien etenemiseen (Heneka et al., 2007; Zhang-Gandhi and Drew, 2007; Krishnan and Feldman, 2010; Cui et al., 2011; Schnegg and Robbins, 2011; Gray et al., 2012).

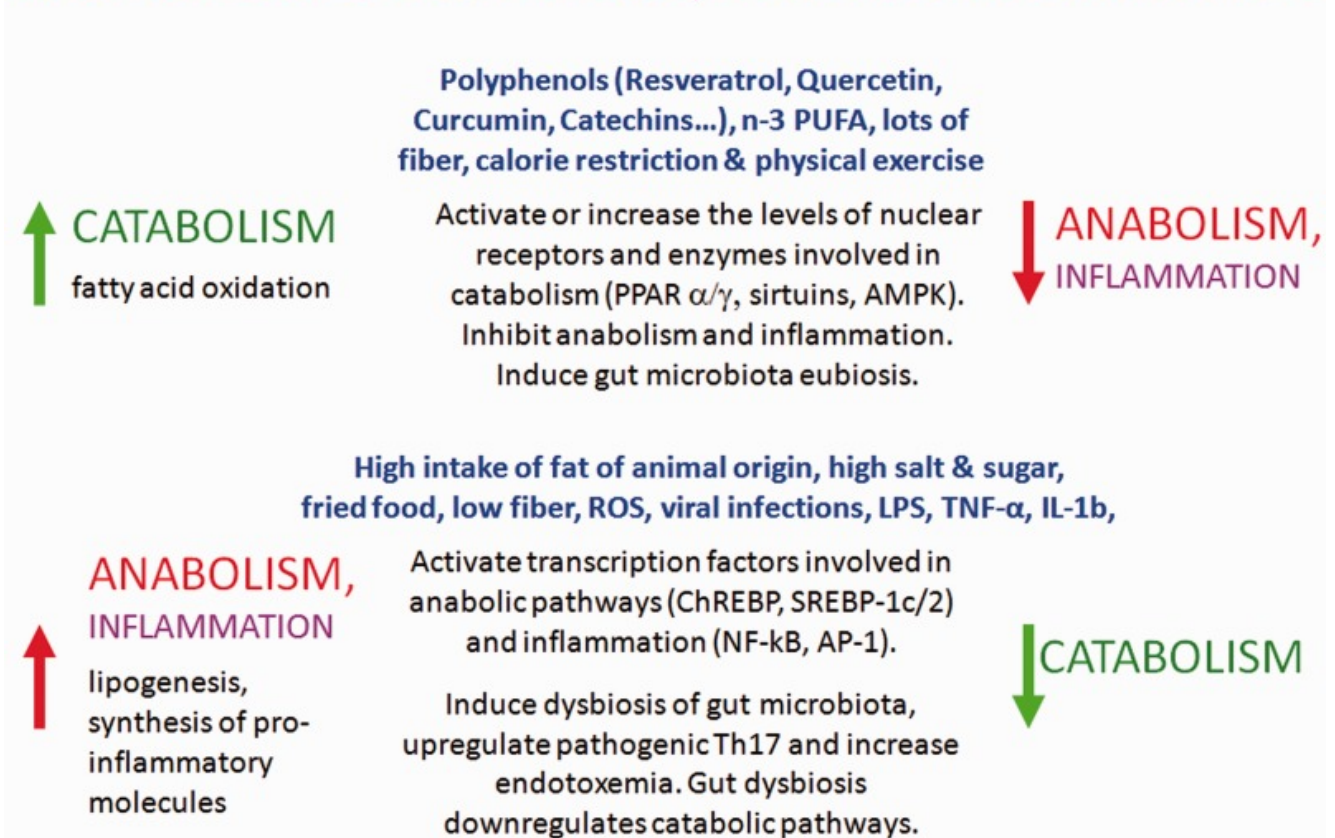
"Therefore, each of the three nuclear receptors—PPAR, LXR, and VDR—competes for the binding to RA-RXR and forms hetero-complexes that can inhibit NF-kB and exert a tight control over the expression of inflammatory genes, thus integrating metabolic and inflammatory signaling. It is clear that there is competition between the three receptors PPAR, LXR, and VDR-D, for the binding with RA-RXR, but this competition should have an influence only on metabolism and not on inflammation, because it is not yet known which of the three heterodimers is

more effective in inhibiting NF-kB."

Proinflammatoristen molekyylien tuotanto MS-taudin pahenemisvaiheen aikana on biosynteettinen prosessi, jota ylläpitää ja pahentaa runsasenerginen ruokavalio. Toisaalta inflammaatioon assosioituvan relapsin oireita ja kestoja voi helpottaa vähäenergisellä ruokavaliolla.

"In principle, what favors anabolism will promote the inflammatory processes, while what favors catabolism will contrast them."

WHAT ACTIVATES BIOSYNTHESIS, INCREASES INFLAMMATION



Kuvan lähde:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342365/figure/fig4-1759091414568185/>

Tästä artikkelisarjasta on tullut sellainen *iisakin kirkko*, joka ei näytä koskaan valmistuvan. Aihe on älyttömän

kiinnostava. Jatkan tästä vielä neljännessä osassa.

Kuinka ravinto ja elintavat vaikuttavat MS-taudin etenemiseen? Osa 2

Tulehdusten vaikutus neurodegeneratiivisiin tapahtumiin assosioituu vahvasti kaikkiin MS-taudin muotoihin. Aktiiviset leesiot liittyvät yleensä inflammaatioon. Tästä syystä MS-hoitojen kohdentaminen tulehduksellisiin tekijöihin on aiheellista. (*Frischer et al., 2009; Lassmann, 2013, Kutzelnigg and Lassmann, 2014*). Inflammaatio ja sen merkitys MS-taudissa jatkaa edellisen artikkelin aloittamaa syvempää tutustumista MS-tautiin vaikuttaviin tekijöihin.

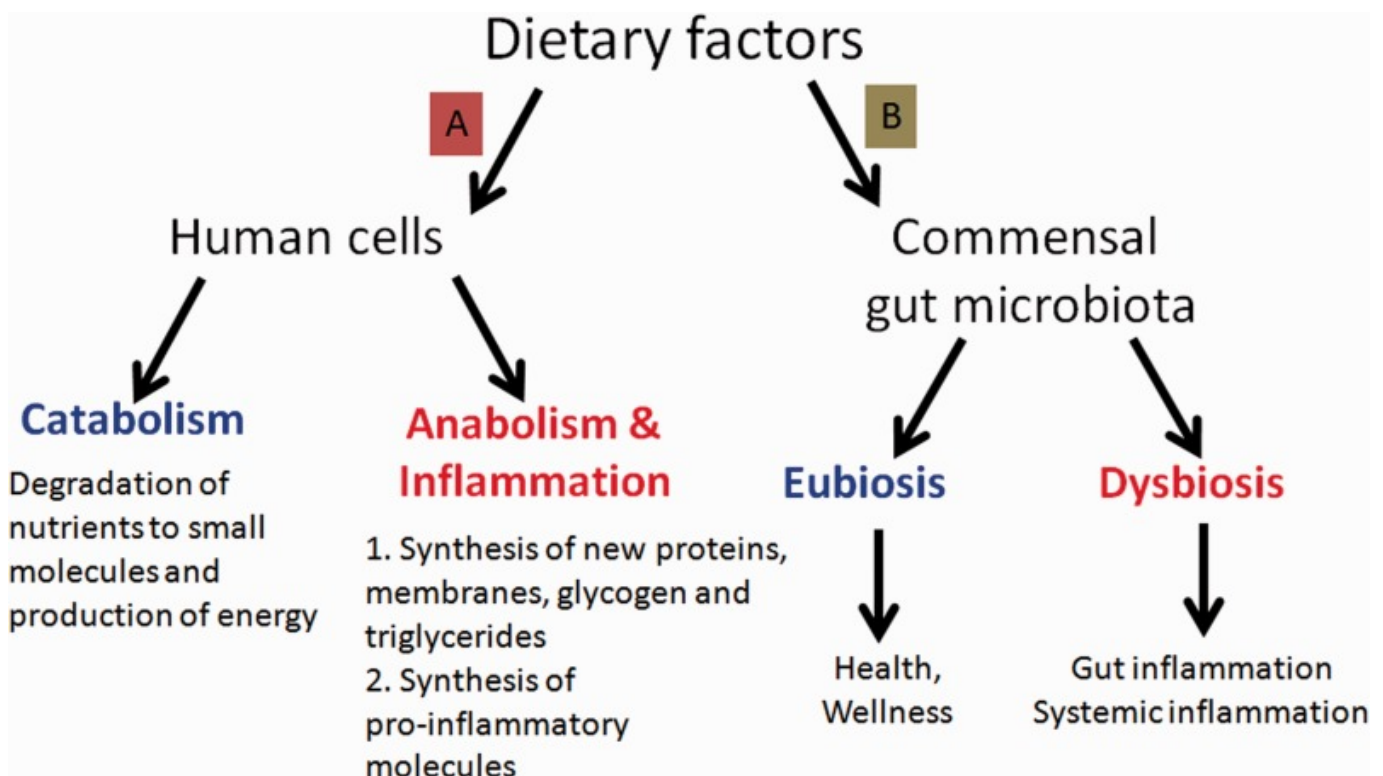
MS on ongelmallinen sairaus. Tautiin vahvasti assosioituvia geenivariantteja tunnetaan 100-200. Näistä useimmat osallistuvat immuunijärjestelmän toimintaan. Monitekijäiseen tautiin vaikuttaa vaihtelevien ympäristö- ja geenitekijöiden lisäksi myös eräät aineenvaihduntaan kytkeytyvät tekijät. (*Ascherio, 2013*)

Ravinnolla on kiistattomia vaikutuksia terveyteen. Jotkin ravintoaineet altistavat lihomiselle, matala-asteiselle tulehdukselle ja sairastumiselle, mutta toiset ehkäisevät tulehduksia, ylläpitävät kehon normaalia aineenvaihduntaa ja terveyttä.

Ravintoaineet osallistuvat solujen ja suoliston mikrobiomin kautta aineenvaihduntaan tulehduksellisissa taudeissa, kuten MS-taudissa. Ravintoaineet voivat siis hillitä tai pahentaa tulehdusreaktioita. Jatketaan tässä artikkelissa Paolo Riccion

ja Rocco Rossanon laajan ravintoa ja tulehdustekijöitä käsittelevän [tutkimuskatsauksen](#) avaamista.

Inflammaatio ja sen merkitys MS-taudissa



1. Ravinnon määrä ja laatu vaikuttavat mm. entsyymien, transkriptiotekijöiden sekä solun tuman reseptorien toiminnan kautta aineenvaihduntaan. Ravintoaineet myös ohjaavat soluja joko anaboliseen tai kataboliseen aineenvaihduntaan sekä säätelevät tulehduksellisia ja immunologisia vasteita elimistössä. (Desvergne et al., 2006).
2. Ravinto ja elintavat osallistuvat monella tavalla suolistoflooran hyvinvointiin. Ihminen on eräänlainen metaorganismi, joka elää mutualistisessa taikka symbiottisessa suhteessa kehon mikrobiomin kanssa. Mikrobiomi muodostuu biljoonista mikrobeista

(10^{14}), jotka voivat edustaa satoja tai jopa yli tuhatta bakteerilajia. Mikrobiomin merkitystä korostaa lisäksi se, että kehossa mikrobien soluja on arvioiden mukaan kymmenkertainen määrä kehon omiin soluihin nähden. Tämä monimutkainen ekosysteemi on keskeinen osa ihmistä, ja se vaikuttaa sekä aineenvaihdunnan että immuunijärjestelmän kautta elimistön toimintaan.

Osallistuva mikrobiomi

Keho toimii mutualistisessa tai symbioottisessa suhteessa mikrobiomin hyvien mikrobien kanssa. Mutualismilla tarkoitetaan biologiassa kahden osapuolen välistä fysiologista suhdetta, joka on kummallekin myönteinen.

Eubioosi ja dysbioosi

Suolistoflooralla on useita tärkeitä immunologisia ja metabolisia tehtäviä; se mm. suojelee elimistöä enteropatogeeneiltä ja osallistuu moniin immuunijärjestelmän normaaleihin toimintoihin.

Suolisto on ihmisen suurin immunologinen elin ja monilla sairauksilla on yhteys ruoansulatuksen ja suoliston toimintaan. Eubioottinen suoliston mikrobiomi on terve ja tasapainoinen.

Terve ja tasapainoinen, *eubioottinen* mikrobiomi voi muuttua oireilevaksi, *dysbioottiseksi* mikrobiomiksi, jos patogeenisten mikrobikantojen määrä pääsee lisääntymään ja horjuttamaan suoliston mikrobien herkkää tasapainoa. Dysbioosilla tarkoitetaan suoliston bakteerikannan haitallisia muutoksia. (*Chassaing and Gewirtz, 2014*)

Dysbioosi voi aiheuttaa monenlaisia oireita,

kuten:

- Vatsan turvotus
- Aivosumu
- Akne
- Ripuli
- Ummetus
- Ihon kutina
- Heikot kynnet
- Väsymys
- Ahdistus
- Painonnousu

Dysbioosin aiheuttamiin oireisiin vaikuttaa se, mitkä suoliston bakteerikannat ovat epätasapainossa. Tutkimuksissa on havaittu, että suolistoflooran dysbioosi assosioituu mm. tulehduksellisiin suolistosairauksiin (IBD), ärtyneen suolen oireyhtymään (IBS), allergioihin, astmaan, sydän- ja verisuonitauteihin, metaboliseen oireyhtymään, autoimmunitauteihin ja ylipainoon.

Dysbioosiin vaikuttavia tekijöitä

Suolistofloora on herkästi haavoittuva mikrobien ekosysteemi. Dysbioosi voi kehittyä suolistoon mm. antibioottien käytön, stressin ja epäterveellisen, paljon sokeria, valkoisia jauhoja, huonoja rasvoja, alkoholia sekä punaista lihaa sisältävän ruokavalion seurauksena.

Toisaalta dysbioosia voi ehkäistä ruokavalion avulla. Runsaskuituinen, pro- ja prebiootteja sisältävä, kasvisvoittoinen hapatettuja ruokia sisältävä ruokavalio ylläpitää suolistoflooran hyvinvointia. Suolistoflooran kannalta hyviä ravintoaineita ovat:

- Juurekset
- Tummanvihreät lehtikasvit, kuten pinaatti
- Sipulit

- Palkokasvit
- Kaalit
- Hapatetut ruoat (hapankaali, suolakurkut, kimchi, jogurtti, viili ja piimä)
- Täysjyväviljat

Ravinnon vaikutukset suolistoflooran tasapainoon perustuvat siihen, että eri ravintoaineet ruokkivat erilaisia mikrobipopulaatioita suolistossa. Ruokavalio voi johtaa yhtä hyvin elimistölle hyödyllisten tai haitallisten bakteerikantojen lisääntymiseen ja siten vaikuttaa suolistoflooran tasapainoon.

Yksipuolinen ravinto yksipuolistaa myös suoliston mikrobiomia ja heikentää siten immuunijärjestelmän toimintaa.

Runsaasti prosessoituja ravintoaineita, sokereita, huonoja rasvoja, punaista lihaa ja alkoholia sisältävä dysbioosia edistävä ravinto altistaa suoliston inflammaatiolle. Suoliston tulehdukset ja immuunijärjestelmän toiminnan muutokset kasvattavat systeemisen inflammaation ja kroonisten tulehdussairauksien riskiä.

Suoliston hyvät mikrobit hyödyntävät ruoansulatuskanavassa sulamatonta kuitua ja vapauttavat elimistöön ihmiselle tärkeitä lyhytketjuisia rasvahappoja. Lyhytketjuiset rasvahapot vahvistavat suolen pintakerroksia, hillitsevät tulehduksia sekä säätelevät kylläisyyttä ja rasvan kertymistä kehoon.

FODMAP

Aina suolistobakteereita hyödyttävä sinänsä terveellinen ravinto ei toimi toivotulla tavalla. Ärtävän suolen oireyhtymää (IBS) sairastavilla huonosti ohutsuolesta imeytyvät lyhytketjuiset ns. FODMAP-hiilihydraatit voivat aiheuttaa oireita, kuten turvotusta, vatsakipuja ja ilmavaivoja.

FODMAP-nimitys tulee hiilihydraattien englanninkielisistä nimistä fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols. FODMAP-hiilihydraatteja ovat fruktaanit, galaktaanit, raffinoosit, fruktoosi, laktoosi ja polyolit eli sokerialkoholit.

FODMAP-hiilihydraattien on todettu aiheuttavan vaikeita oireita suurimmalle osalle IBS:stä kärsivistä. Osalla ärtyvän suolen oireyhtymän oireita voi aiheuttaa FODMAP-hiilihydraattien sijaan stressi ja muut elintavat.

Vältä näitä	Vaihda esimerkiksi näihin
Ruis, ohra, vehnä	Kaura, quinoa, maissi, riisi, peruna, tattari, hirssi, amarantti
Sipulit, valkosipuli,	Mausteet, yrtit
Kaali, kukkakaali, punajuuri, maa- ja latva-artisokka, sienet, fenkoli, avokado, parsat, purjo	Kurkku, tomaatti, porkkana, munakoiso, lehtisalaatti, kesäkurpitsa, kurpitsa, peruna, pinaatti, paprika, kiinankaali
Palkokasvit, herneet, soija	Tofu, tempeh
Omena, omenamehu, päärynä, kirsikka, aprikoosi, nektariini, luumu, vesimeloni, mango, luumu, rusinat ja kuivatut hedelmät	Banaani, appelsiini, mandariini, satsuma ja muut sitrushedelmät, hunajameloni, cantaloupemeloni, kiivi, ananas, viinirypäleet, mustikka, vadelma, mansikka, karpalo, puolukka
Laktoosi-intolerantilla tavalliset maitotuotteet	Laktoosittomat maitotuotteet
Hunaja, hedelmäsokeri, fruktoosisiirappi, ksylitoli, sorbitoli, sokerittomat pastillit ja purukumit	Sokeri
Kuitulisät tuotteissa (inuliini, oligofruktoosi, oligogalaktoosi)	
Kofeiini, hiilihappopitoiset juomat, alkoholi suurina määrinä	

Kuvan lähde: Valio

Metabolia: Ravintoaineet vaikuttavat aineenvaihduntaan ja soluihin sekä säätelevät tulehdusreaktiota

Aineenvaihdunta on kaksisuuntainen biologinen prosessi. Ravinto pilkotaan ruoansulatuskanavassa imeytyvään muotoon eli

ravinnon perusmolekyyleiksi (aminohapot, rasvahapot, sokerit, suojaravinteet ja vesi), joita elimistö voi käyttää energiaravinteina sekä elimistön uusiutumisen ja veren, lihasten, luiden, entsyymien, hormonien ja ruoansulatusnesteiden tarvitsemina rakennusaineina.

Aineenvaihdunta jaetaan kahteen toimintamekanismiin: anaboliseen ja kataboliseen aineenvaihduntaan.

Anaboliset reaktiot ovat energiaa kuluttavia reaktioita, joissa yksinkertaisista lähtöaineista valmistetaan monimutkaisempia yhdisteitä. Kataboliset reaktiot ovat energiaa tuottavia reaktioita, joissa suuret molekyylit pilkkotaan yksinkertaisemmiksi yhdisteiksi. Ravintoaineiden pilkkomisen seurauksena energiaravinteista (hiilihydraatit, rasvat ja proteiinit) vapautetaan energiaa elimistön käyttöön.

Esimerkiksi:

Anabolisissa reaktioissa yksinkertaisista lähtöaineista rakennetaan monimutkaisempia makromolekyylejä:

Solun rakennuspalikat suuremmat yksiköt

Solurakenteen

<i>Sokerit</i>	<i>— — ></i>
<i>Polysakkaridit</i>	
<i>Rasvahapot</i>	<i>— — ></i>
<i>Rasvat, lipidit, solukalvot</i>	
<i>Aminohapot</i>	<i>— — ></i>
<i>Proteiinit</i>	
<i>Nukleotidit</i>	<i>— — ></i>
<i>Nukleinihappo</i>	

Anaboliset reaktiot kuluttavat energiaa ATP:n tai NADH:n (ja NADPH:n) muodossa.



Aineenvaihdunnan proteiinisynteesi kuluttaa runsaasti energiaa. Myös glukoosia muodostava glukoneogeneesi kuluttaa enemmän energiaa kuin mitä se tuottaa glukoosina solujen glykolyysissä ja soluhengityksessä.

Anabolinen ja katabolinen aineenvaihdunta vuorottelevat elimistössä päivittäisten rutiinien lisäksi myös iän ja elämäntilanteen mukaan. Fyysinen harjoittelu ja sairaudesta toipuminen kallistavat aineenvaihduntaa anaboliseksi, jolloin aineenvaihdunta rakentaa esimerkiksi lihaskudosta tai korjaa sairauden aiheuttamia vaurioita. Myös kasvavien lasten aineenvaihdunta painottuu anabolisen metabolian puolelle.

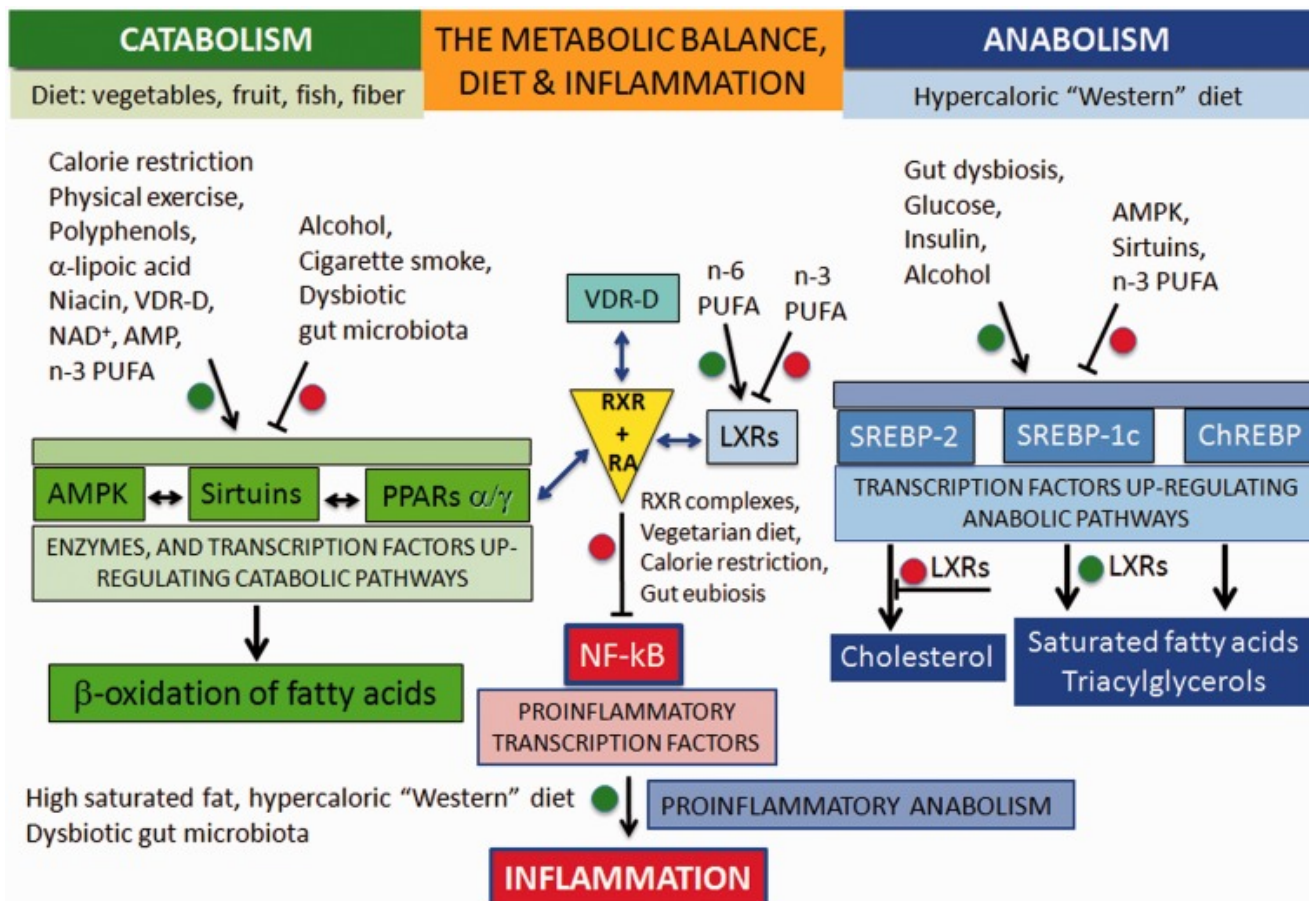
Minulla ja uskoakseni monella MS-tautia sairastavalla aineenvaihdunta on katabolisessa tilassa. Se osaltaan selittää lihaskatoa.

Aineenvaihduntaan vaikuttavia tekijöitä

Aineenvaihduntaan vaikuttaa useita tekijöitä, kuten ravinnon määrä ja laatu, makroravinteet, ravinnon sisältämät suojaravinteet (vitamiinit ja mineraalit), stressi, nestetasapaino, maksan, suoliston ja haiman terveys, geenit, hormonit, insuliinisensitiivisyys, lektiinisensitiivisyys, liikunta, ja uni jne.

Entsyymit ja transkriptiotekijät

Kuinka ravintomolekyylit vaikuttavat solujen metaboliaan? Tämän ymmärtämiseksi täytyy määritellä kataboliaan ja anaboliaan vaikuttavien entsyymien ja transkriptiotekijöiden merkitys.



Yksinkertaistettu kaavio osoittaa miten luonnolliset ravintotekijät säätelevät solumetaboliaa oksidatiiviseen aineenvaihduntaan (vasemmalla), biosynteesiin (oikealla) ja NF- κ B-välitteiseen inflammaatioon (alla keskellä) sitoutumalla tumareseptoreihin, transkriptiotekijöihin sekä vuorovaikutteisiin entsyymeihin. Kuvan lähde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342365/>

Agonisti ja antagonisti

Agonisti eli "reseptorinaktivoija" on kemiallinen yhdiste, joka rakenteensa perusteella eli ligandina ja elimistön viestimolekyylien tavoin aktivoi kohdereseptoriaan ja käynnistää siihen kytkeytyvän solun fysiologisen signaalinvälitysmekanismin.

Agonistin vaikutus voidaan kumota agonistin kanssa samaan reseptoriin sitoutuvalla **antagonistilla** eli reseptorinsalpaajalla.

Tumareseptori

Tumareseptorit sijaitsevat joko tumassa DNA:han kiinnittyneinä tai solun sytoplasmassa. Ne aktivoituvat solukalvon läpäisevän, hydrofobisen viestimolekyylin sitouduttua niihin.

Tällaisia viestimolekyylejä ovat mm. monet hormonit (tyroksiini, estradioli, testosteroni, kortisoli, retinoli ja D-vitamiini), jotka reseptoriinsa sitouduttuaan vaikuttavat suoraan solun geeniekspressioon.

Kaikkien tumareseptorien rakenteeseen kuuluu:

- Transkriptiota säätelevä alue
- DNA:han sitoutuva alue
- Ligandia sitova alue.

Transkriptio

Transkriptio on biologinen prosessi, jossa DNA-templaatin avulla valmistetaan yhdelle DNA-juosteelle komplementaarinen RNA-molekyylä. Transkriptiossa RNA-polymeraasi kopioi DNA:ssa olevaa geneettistä koodia RNA:ksi. Se on proteiinisynteesin ensimmäinen vaihe.

Transkriptiossa syntyy myös lähetti-RNA-, ribosomaalinen-RNA- ja siirtäjä-RNA-molekyylejä. Lähetti-RNA:ta käytetään proteiinisynteesin mallina translaatiossa, siirtäjä-RNA:t kuljettavat aminohappoja translaatiossa käytettäväksi ja ribosomaalinen RNA muodostaa yhdessä ribosomaalisten proteiinien kanssa ribosomeja, jotka toimivat translaatiossa moottoreina.

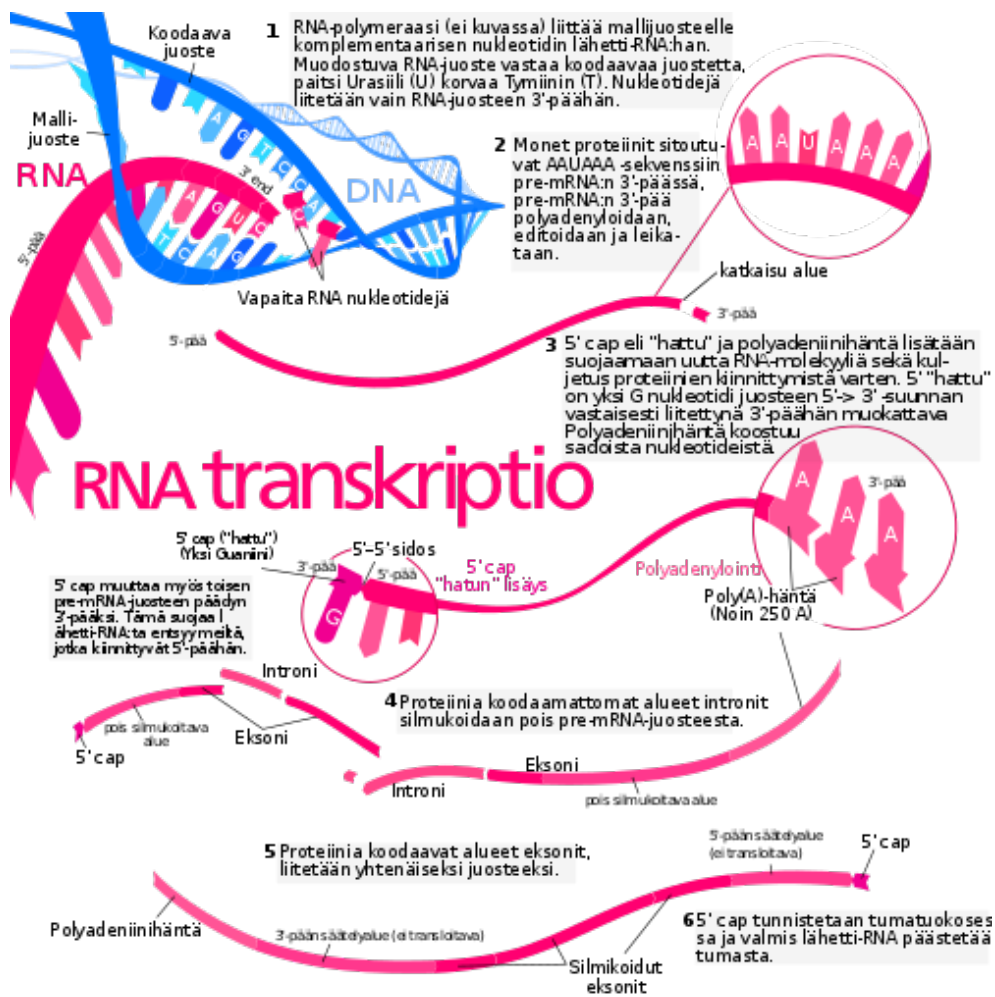
RNA-polymeraasi

RNA-polymeraasi on entsyymi, joka aukaisee kaksijuosteista DNA:ta lyhyeltä matkalta ja liittää nukleotidejä toisen DNA-juosteen (templaatin) pariaksi muodostuvaan RNA-molekyyläin.

Templaattina toimivaa DNA-juostetta kutsutaan (-)-juosteeksi

ja koodaavaa juostetta (+)-juosteeksi (koodaavassa juosteessa siis sama emäsjärjestys kuin muodostuvassa RNA-molekyylissä).

Toisin kuin DNA-polymeraasi, RNA-polymeraasi ei tarvitse aluketta, vaan voi aloittaa RNA:n synteessin suoraan DNA:n ja nukleotidien (A, U, C, G) avulla. RNA-polymeraasi tarvitsee kuitenkin erityisiä DNA-sekvenssejä, promoottoreita, joiden kohdalle polymeraasi sitoutuu. Lähde: [Solunetti](#)



Kuvan lähde: Wikipedia

Transkriptiotekijät

Transkriptiotekijät eli transkriptiofaktorit ovat proteiineja, jotka tunnistavat DNA:ssa promoottoreita ja tehostajia ja säätelevät geenin transkriptiota. Transkriptiotekijöiden on tunnistettava ja liityttävä DNA:n aloituskohtaan, ennen kuin

RNA-polymeraasi voi liittyä siihen. Transkriptiotekijät jaetaan kolmeen luokkaan:

1. **Yleiset transkriptiotekijät**, jotka ovat transkriptiolle välttämättömiä proteiineja. Yhdessä RNA-polymeraasin kanssa ne muodostavat perustranskriptiokoneiston.
2. **Ylävirran transkriptiotekijät** ovat säätelyn ulkopuolisia proteiineja, jotka kiinnittyvät DNA:han geenin aloituskohdasta ylävirtaan ja säätelevät transkriptiota.
3. **Indusoivat transkriptiotekijät** ovat ylävirran transkriptiofaktoreiden kaltaisia, mutta ne edellyttävät aktivointia tai inhibointia.

Yleisten transkriptiotekijöiden (TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIIE, TFIIF) läsnäolo geenien käynnistäjien TATA-alueella on välttämätöntä, jotta transkriptio lähtee alkuun. **Sinkkisormet, leusiinivetoketjut, ja heliksi-mutka-heliksin sisältävät proteiinit** (engl. homeodomain) ovat tavallisimman tyyppiset transkriptiota säätelevät proteiinit. Lähde: [Internetix](#)

Ligandi

Ligandi on molekyyli tai ioni, joka on koordinoitunut keskusioniin ja sitoutunut siihen koordinatiivisella sidoksella. Sidoksen muodostuessa keskusioni toimii Lewisin hapon ja ligandit Lewisin emäksinä. Ligandeja kutsutaan yksi-, kaksi-, kolme-, neljä- tai kuusihampaisiksi riippuen siitä kuinka monta elektroniparin luovuttajaksi soveltuvaa luovuttaja-atomia sen rakenteessa on.

Reseptorit voivat olla entsyymejä tai ne voivat aktivoida entsyymejä. Entsyymejä aktivoivien (tai entsyymeinä toimivien) reseptoreiden rakenteessa on ligandia sitovan solun ulkopuolisen osan lisäksi katalyyttinen tai entsyymiä sitova solunsisäinen osa. Entsyymireseptorien ligandina toimii usein kasvutekijä.

Entsyymejä aktivoivat reseptorit ovat toimintansa perusteella

- tyrosiinikinaasireseptorit
- tyrosiinikinaaseja aktivoivat reseptorit
- tyrosiinifosfataasireseptorit
- seriini/treoniinikinaasireseptorit
- guanylaattisyklaasireseptorit
- histidiinikinaasia aktivoivat reseptorit

Entsyymit ja substraatit

Entsyymit ovat biologisia katalyyttejä eli ne nopeuttavat kemiallisia reaktioita. Entsyymit ovat tavallisesti proteiineja, mutta myös RNA-molekyylit voivat olla entsyymejä, jolloin puhutaan ribotsyymeistä.

Monissa proteiinientsyymeissä aktiivinen keskus koostuu muusta kuin aminohapoista, usein aminohappoihin koordinoituneesta yhdestä tai useammasta metalli-ionista. Näitä entsyymiä auttavia ryhmiä kutsutaan **kofaktoreiksi** ja tavallisimpia ovat kupari-, rauta- ja sinkki-ionit. Jos kofaktori on orgaaninen molekyyli, puhutaan **koentsyymistä**.

Molekyyliä, johon entsyymin toiminta kohdistuu, kutsutaan **substraatiksi**. Entsyymien katalyyttinen toiminta perustuu niiden kykyyn alentaa substraattiin kohdistuvan reaktion aktivaatioenergiaa. Tämä tapahtuu siten, että entsyymi pakottaa substraatin kohti siirtymätilaa muodostamalla sen kanssa heikkoja vuorovaikutuksia. Heikkojen vuorovaikutusten ja siirtymätilan uusien sidosten syntyminen vapauttaa energiaa, joka sysää katalysoitavan reaktion liikkeelle nopeammin.

Ilman entsyymejä kemialliset reaktiot tapahtuisivat soluissa liian hitaasti, eikä elämä olisi mahdollista. Entsyymit nopeuttavat reaktioita vähintään tuhatkertaisesti, joskus jopa 10^{17} -kertaisesti. Nopeimmat entsyymit muuttavat jopa 40

miljoonaa molekyyliä reaktiotuotteiksi yhdessä sekunnissa.

Alla lista tulehduksia säätelevistä agonisteista (+) ja antagonisteista (-) sekä eräistä tavallisista lääkkeistä, entsyymeistä, tumareseptoreista ja transkriptiotekijöistä.

Useimmissa tapauksissa agonistit hillitsevät ja antagonistit edistävät inflammaatioita. Joissain tapauksissa tilanne näyttää kuitenkin olevan päinvastainen. Tämä on melko sekavaa, mutta ehkä tästä jonkinlaisen yleiskuvan saa:

AMPK

AMP-aktivoitu proteiinikinaasi. Proteiinikinaasit ovat kinaasientsyymeitä, joiden substraatti on proteiini. Kinaasit ovat tärkeä tekijä solunsisäisessä viestinnässä. Fosfaattiryhmän siirtämällä proteiinikinaasit tyypillisesti aktivoivat tai deaktivoivat substraattinsa. Yksi proteiinikinaasi voi fosforyloid useita substraattimolekyylejä.

AMPK (5-adenosiinimonofosfaatti-aktivoitu proteiinikinaasi) osallistuu solujen energiatasapainon säätelyyn. AMPK:ta esiintyy mm. maksa-, aivo- ja lihaskudoksissa.

(+) Agonistit – Inflammaatiota vähentävät tekijät

- Kaloreiden rajoittaminen; vähäenerginen ravinto.
- Liikunta
- AMP: Adenosiinimonofosfaatti eli adenyylihappo on nukleotidi. Se muodostuu adenosiinikukleosidistä ja siihen liittyneestä fosfaattiryhmästä. Adenosiinimonofosfaatilla on tärkeä rooli aineenvaihdunnassa. se aktivoi useita tärkeitä reaktioita esimerkiksi glykolyysissä, glykogenolyysissä ja rasvahappojen hapettamisessa.
- Greliini: Growth hormone release inducing, eli KH-reliini tai GH-reliini on pääasiassa mahalaukun

limakalvosta erittyvä 28 aminohapon muodostama peptidihormoni, joka lisää kasvuhormonin eritystä aivolisäkkeestä. Sen lisäksi greliini stimuloi ruokahalua ja nopeuttaa mahalaukun tyhjenemistä. Greliini vaikuttaa kasvuun aiheuttamalla ruokahalun lisäyksen kautta elimistöön kasvun mahdollistavan anabolisen tilan.

- Alfa-lipoiinihappo: LA; Antioksidantti ja koentsyymi hapetus-pelkistysreaktiossa. Lipoiinihappo on yleinen lisäravinne, joka tutkimuksissa on alentanut MS-tautia sairastavien tulehdusreaktioita.
- Adiponektiini: Rasvasolujen erittämä hormoni, jonka vähäinen määrä veressä korreloi monien sairauksien kanssa.
- Flavonoidit: Kasveissa esiintyviä yhdisteitä, jotka vaikuttavat makuun, väriin, koostumukseen ja säilyvyyteen sekä toimivat antioksidantteina. Flavonoidit voivat vaikuttaa veren hyytymiseen ja ehkäistä syöpiä. Flavonoideja tunnetaan yli 4000.
- Nonflavonoidit: Polyfenoleita, jotka hyödyttävät erityisesti suoliston hyviä mikrobeja.
- Metformiini: Metformiini on suun kautta otettava diabeteslääke, joka parantaa solujen insuliinivastetta. Metformiini voi hillitä inflammaatiota, mutta pitkäaikainen käyttö on yhdistetty kohonneisiin homokysteiinitasoihin sekä B₁₂-vitamiinin imeytymisen heikkenemiseen.
- Salisyylaatit: Salisyylaatit ovat salisyylihapon suoloja ja estereitä

(-) Antagonistit – Inflammaatiota lisäävät tekijät

- Dysbioottinen eli epätasapainoinen suoliston mikrobiomi.
- Leptiini: Leptiini on rasvakudoksen vereen erittämä kylläisyshormoni, joka säätelee ruokahalua ja elimistön energiankäyttöä. Leptiini kertoo hypotalamuksen kautta keskushermostolle kehon varastorasvan määrästä. Kun

leptiinin määrä lisääntyy, ruokahalu vähenee ja päinvastoin: leptiinin vähäinen määrä aiheuttaa näläntunnetta. Leptiini vaikuttaa aktiivisuuteen yhdessä insuliinin ja melatoniinin kanssa. Se hillitsee ruokahalua ja vaikuttaa tyreotropiinin (TSH) ja kortikotropiinin (ACTH) erittymiseen aivolisäkkeestä, mikä puolestaan vaikuttaa aineenvaihdunnan vilkkauteen.

Sirtuiinit

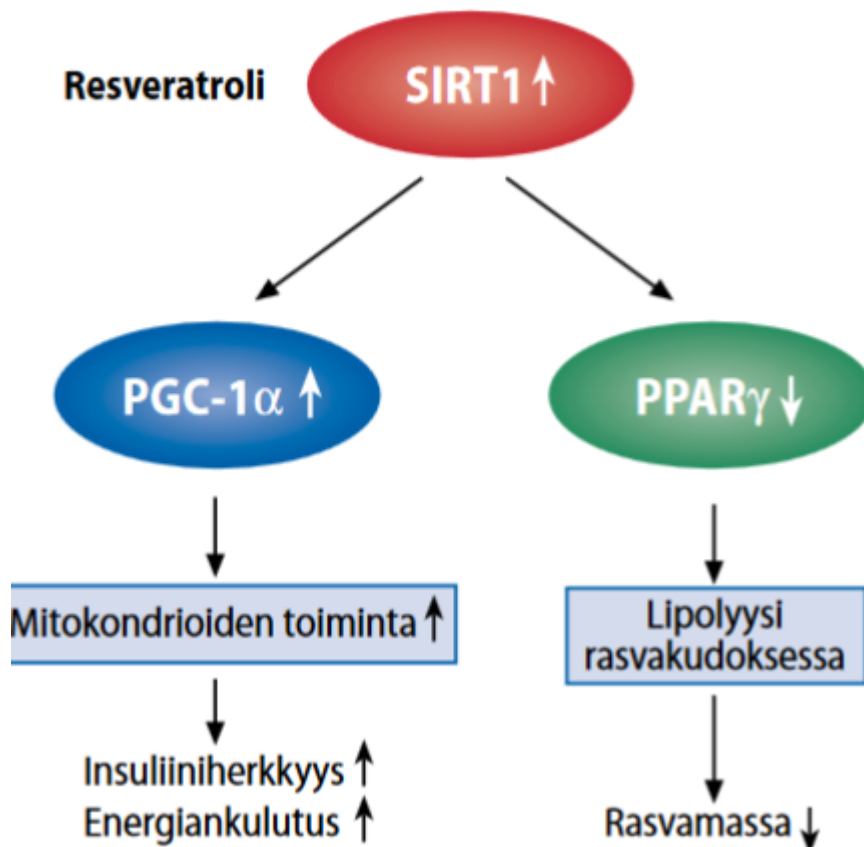
Ihmisen histonideasetyylaaseja kutsutaan sirtuiineiksi ja niillä on seitsemän alatyyppeä. Histonideasetyylaasit (HDAC) ovat entsyymejä, jotka toimivat asetyyliiryhmän poistajina.

Esimerkiksi SIRT 1 säätelee useita keskeisiä metabolisia prosesseja ja sillä on suuri merkitys myös energia-aineenvaihdunnan säätelyssä. SIRT 1 säätelee mm. mitokondrioiden biogeneesiä sekä energiametaboliaa ja vaikuttaa mm. diabetekseen ja lihavuuteen. SIRT 1 osallistuu myös rasvametaboliaan ja oksidatiivisen stressin säätelyyn. Sitoutumalla NF- κ B:en se todennäköisesti säätelee tulehdusvasteita ja kudosten atrofioidumista. SIRT 2 vaikuttaa mm. solun jakautumisen säätelyyn.

(+) Agonistit – Inflammatiota vähentävät tekijät

- VDR-D: D-vitamiini ja solujen D-vitamiinireseptorit.
- Kaloreiden rajoittaminen; vähän energiaa sisältävä ravinto.
- Alfa-lipoiinihappo (LA): Antioksidantti ja koentsyymi hapetus-pelkistysreaktiossa. Lipoiinihappo on yleinen lisäravinne, joka tutkimuksissa on hillinnyt MS-tautia sairastavien tulehdusreaktioita.
- Resveratrol: Resveratrol on useissa kasveissa esiintyvä fenoliyhdiste, jolla uskotaan olevan terveyttä hyödyttäviä ominaisuuksia, kuten syöpiä, virustauteja, vanhenemista ja tulehdusta ehkäiseviä sekä hermosoluja suojaavia vaikutuksia. Resveratrolia on erityisesti

punaisissa ja sinisissä viinirypäleissä sekä viininlehdissä ja karpaloissa, mutta sitä on myös punaviinissä. Erään tutkimuksen mukaan resveratrolia suojaa diabetekselta ja ylipainolta aktivoimalla aineenvaihdunnan säätelyyn vaikuttavaa Sirt1-geeniä. Toisessa tutkimuksessa punaviinillä saatiin hiirikokeissa anti-inflammatorisia vaikutuksia, mutta vastaavien hyötyjen saamiseksi punaviinillä, ihmisen pitäisi juoda 400 lasia punaviiniä päivässä. Resveratrolin terveystaakintaan kannattaakin suhtautua varauksella. Tutkimus on hyvin keskeneräistä ja resveratrolin pitkäaikaisvaikutuksia ihmiselle ei tunneta.



- Niasiini (B₃-vitamiini): Niasiini on yhteisnimitys nikotiiniamidille ja nikotiinihapolle. Niasiinin johdannaiset ovat elintärkeitä solun aineenvaihdunnalle. Puutos aiheuttaa vakavaa puutostautia – pellagraa. Kaikki B-vitamiinit ovat entsyymien tarvitsemien koentsyymien esiasteita. niasiinia tarvitaan etenkin

nikotiiniamidiadeniinidinukleotidien (NAD^+ ja NADP^+) valmistukseen. Niasiinia saa eläinperäisestä ravinnosta, kuten lihasta, sisäelimistä, kalasta, kananmunista, maitovalmisteista sekä kokojyväviljoista, pähkinöistä ja lehtivihanneksista.

- TRP (Transient receptor potential channel): TRP-kanavat ovat joukko ionikanavareseptoreita. Ionikanavareseptorit ovat perustilassaan suljettuja. Kun reseptoriin sitoutuu ligandi, kanava avautuu ja ionit pääsevät kulkeutumaan muodostuneen vesihuokosen kautta kalvon läpi konsentraatiogradienttinsa suuntaisesti. Tapahtuma on nopea ja lyhytkestoinen (transient). Monet hermovälittäjäaineiden reseptorit ovat ionikanavareseptoreita. Ionikanavareseptorin kautta kulkeutuvat ionit vaikuttavat hermosoluissa sijaitsevien jänniteherkkien kanavien toimintaan ja voivat synnyttää tai ehkäistä aktiopotentiaalin muodostumista. Ionikanavareseptorien vaikutus solujen ionitasapainoon on nopeampaa kuin esimerkiksi G-proteiinien välityksellä aktivoituvien ionikanavien. Lähde: [Solunetti](#)
- NAD^+ : Nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi on kaikista elävistä soluista löytyvä kahdesta nukleotidista koostuva koentsyymi. Nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi osallistuu hapetus-pelkistysreaktioon siirtämällä elektroneja reaktioiden välillä. NAD^+ on hapettava tekijä – eli se vastaanottaa elektroneja muilta molekyyleiltä ja pelkistyy. Reaktiossa syntyy NADH , joka toimii pelkistävänä tekijänä luovuttaen elektroneja vastaanottaville molekyyleille.

(-) Antagonistit – Inflammatiota lisäävät tekijät

- Alkoholi
- Tupakointi
- Nikotiiniamidi: Tämä on mielenkiintoista. Vaikuttaa siltä, että eräät niasiinien ryhmään kuuluvat B-

vitamiinit hillitsevät tai lisäävät inflammaatiota.

PPAR alfa/gamma

PPAR säätelee rasva-aineenvaihduntaa. PPAR-agonistit ovat metabolisen oireyhtymän hoidossa käytettäviä lääkkeitä, jotka kohdistuvat PPAR-reseptoriin ([peroxisome proliferator-activated receptor](#)).

Peroksisomit ovat yksinkertaisen lipidikalvon ympäröimiä soluelimiä, joita on melkein kaikissa aitotumallisten soluissa. Peroksisomit osallistuvat tärkeisiin solun aineenvaihdunta- ja signaalintitehtäviin.

PPAR-reseptorit ovat joukko tumareseptoriproteiineja, jotka toimivat transkriptiotekijöinä ja säätelevät geenien ilmentymistä (gene expression). Geenin ilmentyminen tarkoittaa geneettisen informaation lukemista DNA:sta uuden proteiinin valmistuksen yhteydessä.

(+) Agonistit – Inflammaatiota vähentävät tekijät

- Polyfenolit: Polyfenolit ovat kasveissa esiintyviä antioksidantteja. Monet polyfenoleja runsaasti sisältävät ravintoaineet yhdistyvät sekä väestötutkimuksissa että satunnaistetuissa välimuuttujatutkimuksissa hyvään terveyteen. Tällaisia polyfenoleja ovat mm. neitsytoliiviöljy (fenoliset alkoholit: hydroksityrosoli, tyrosoli), omena (kversetiini: flavonoli), soija (genisteiini: isoflavoni), mustikka (antosyaanit, ferula- ja kahvihapot: fenolisia happoja), kahvi (klorogeenihappo: fenolinen happo).
- Sirtuiinit; kahvin sisältämä yhdiste hydroksyylihydrokinoni ([HHQ](#)): *"We show that coffee component HHQ has significant apoptotic effect on MDA-MB-231 and MCF-7 cells in vitro, and that ROS generation, change in mitochondrial membrane permeability, upregulation of Bax and Caspase-8 as well as down regulation of PGK1 and*

PKM2 expression may be important apoptosis-inducing mechanisms. The results suggest that PPAR γ ligands may serve as potential therapeutic agents for breast cancer therapy. HHQ was also validated as a ligand for PPAR γ by docking procedure."

- Thiazolidinedione (TZD): TZD aktivoi PPAR-reseptoreita. Vapaat rasvahapot (FFA) ja eikosanoidit ovat reseptorien endogeenisiä (luonnostaan esiintyviä) ligandeja. Aktivoitu reseptori kiinnittyy DNA:han kompleksina, johon kuuluu toinen tumareseptori eli RXR-reseptori (retinoid X receptor). Aktivaatio lisää eräiden spesifien geenien transkriptiota ja vähentää toisten geenien transkriptiota. Keskeinen vaikutus on eräiden spesifien geenien ekspression ja repression säätely, jolloin rasvahappojen varastoiminen rasvasoluihin (adiposyytteihin) tehostuu ja vapaat rasvahapot vähenevät verenkierrosta. Tämän seurauksena solujen energiantuotanto hiilihydraattien ja erityisesti glukoosin oksidaatiosta tehostuu.
- Kannabinoidiagonistit: Kannabinoidireseptoreja esiintyy kaikkialla elimistössä osana endokannabinoidijärjestelmää. Tämä järjestelmä vaikuttaa moniin fysiologisiin mekanismeihin, kuten ruokahuon, kivun aistimiseen, mielialaan ja muistiin. Kannabinoidiagonistit aktivoivat CB1- ja CB2-reseptoreita ja niitä käytetään lääkteinä mm. kivun, anoreksian sekä oksentelun ja pahoinvoinnin hoidossa. Kannabinoidiagonisteja ja -antagonisteja käytetään lääkteinä. Esimerkiksi Sativex, jota käytetään neuroopaattisten kipujen lieventämiseen MS-taudissa.
- 15d PGJ2 eli anti-inflammatorinen prostaglandiini. Eikosanoidit ovat solujen välisessä parakriinisessä signaalinnissa toimivia molekyylejä. Eikosanoidit valmistetaan arakidonaatista, monityydyttämättömästä rasvahaposta, jota nisäkkäät tuottavat kasviravinnosta saatavasta linolaatista. Esimerkiksi hermoärsytys voi

aiheuttaa sen, että fosfolipaasi alkaa hajottaa fosfolipidejä ja vapauttaa samalla arakidonaattia. sER:n entsyymit muuttavat arakidonaatin prostaglandiinien ja tromboksaanien yhteiseksi esiasteeksi ja edelleen prostaganiideiksi, jotka ovat tulehdusreaktioissa toimivia signaalintimolekyylejä. Esimerkiksi ibuprofeenin ja aspiriinin toiminta perustuu näiden sER:llä tapahtuvien reaktioiden estämiseen." *In particular, 15d-PGJ2 is recognized as the endogenous ligand for the intranuclear receptor PPARgamma. This property is responsible for many of the 15d-PGJ2 anti-inflammatory functions. In this review, we summarize the current understanding of 15d-PGJ2 synthesis, biology and main effects both in molecular physiology and pathological states.*"

NF-kB

NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) on proteiinikompleksi, joka säätelee DNA:n transkriptiota, sytokiinien tuotantoa ja solun elinkaarta. NF-kB löytyy lähes kaikista soluista. Se osallistuu soluvasteisiin mm. sytokiinien, stressin, vapaiden happiradikaalien, raskasmetallien, ultraviolettisäteilyyn, hapettuneen LDL-kolesterolin sekä patogeenien stimuloimana.

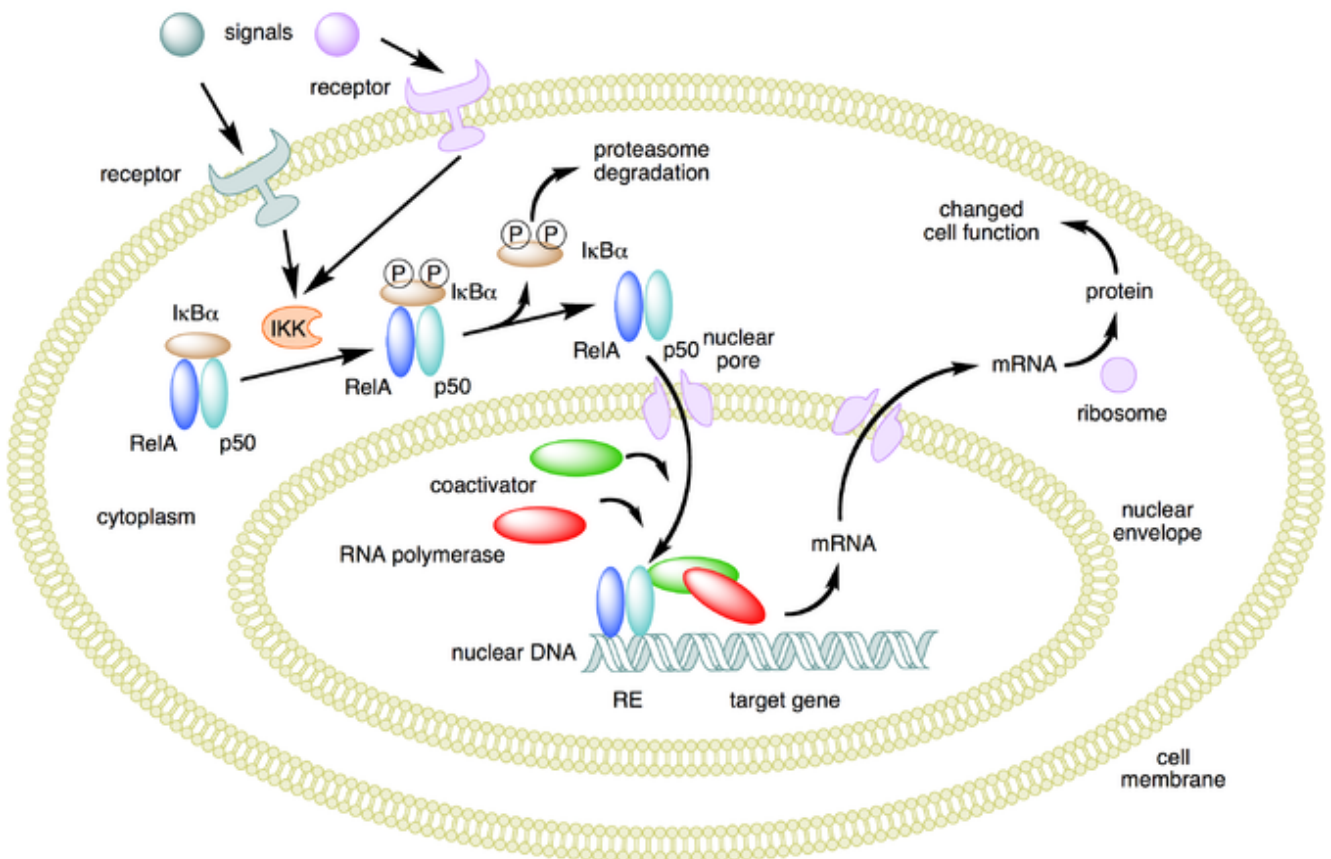
NF-kB on keskeinen vaikuttaja infektioiden aiheuttamassa immuunivasteessa. Häiriintynyt NF-kB:n toiminta assosioituu syöpiin, tulehduksellisiin sairauksiin, autoimmuunitauteihin, virusinfektioihin, septiseen shokkiin sekä immuunijärjestelmän kehityshäiriöihin. NF-kB saattaa vaikuttaa myös synaptiseen plastisuuteen sekä muistiin.

NF-kB on merkittävä synnynnäiseen ja adaptiiviseen immuunijärjestelmään liittyviä geenejä säätelevä transkriptiotekijä

Koska NF-kB ohjaa monia inflammaatioon liittyviä geenejä, ei

liene yllätys, että NF- κ B on erityisen aktiivinen monissa tulehduksellisissa sairauksissa.

*"It is important to note though, that elevation of some NF- κ B activators, such as osteoprotegerin (OPG), are associated with elevated mortality, especially from cardiovascular diseases. Elevated NF- κ B has also been associated with schizophrenia. Recently, NF- κ B activation has been suggested as a possible molecular mechanism for the catabolic effects of cigarette smoke in skeletal muscle and sarcopenia."*Lähde: [Wikipedia](#)



Kuvan lähde: Wikipedia

(+) Agonistit: NF- κ B-agonistit assosioituvat inflammaatioon

- Tyydyttyneet (kovat) rasvat ja transrasvat.
- Onkoproteiinit: Onkogeenein koodaamat proteiinit eli

onkoproteiinit säätelevät solukasvua ja erikoistumista. NF- κ B aktivoi onkoproteiineja, jotka altistavat syöväälle. Onkogeeneit ovat mutatoituneita geenejä, jotka voivat saada solun muodostamaan kasvaimen. Onkogeeneit saavat kasvaimia aiheuttavat ominaisuutensa mutaatioiden kautta. Onkoproteiineja ovat:

- Kasvutekijän kinaasireseptorit, jotka muodostavat autofosforyloivia dimeerejä sopontaanisti ilman ligandia.
- Sytoplasman tyrosiinikinaasit, jotka fosforyloivat ylitehokkaasti.
- ROS (Reactive oxygen species): Reaktiiviset happiradikaalit ovat hapesta muodostuvia yhdisteitä, jotka sisältävät parittoman elektronin ja ovat siksi hyvin reaktiivisia. Energiataloudellisesti parittomat elektronit ovat epäedullisia ja yhdiste pyrkii parilliseen elektronimäärään reagoimalla läheisyydessä olevien muiden yhdisteiden kanssa. Happiradikaali vaurioittaa kohtaamansa molekyylin rakennetta ja/tai toimintaa. Happiradikaaleja syntyy erityisesti soluhengityksessä, kun mitokondrioiden elektroninsiirtoketju käyttää happea energiantuotannossa. Soluhengitys kuluttaa suurimman osan hengitysilman mukana elimistöön tulevasta hapesta, mutta sivutuotteena prosessista syntyy superoksidianionia sekä pieniä määriä muita happiradikaaleja. Myös hapetus-pelkistysreaktioita katalysoivien oksidoreduktaasien sekä elimistölle haitallisia aineita tuhoavien sytokromi P450-entsyymien toiminta tuottaa jonkin verran reaktiivisia happiradikaaleja.
- TNF- α : Tuumorinekroositekijä alfa on tulehdusreaktion syntyyn vaikuttava välittäjäaine eli sytokiini. TNF-alfa on lähinnä makrofagien erittämä proteiini, joka osallistuu tulehdusreaktion ohella monenlaisiin biologisiin prosesseihin, kuten solunjakautumiseen, solujen erilaistumiseen, apoptoosiin (ohjattuun solukuolemaan), rasva-aineiden metaboliaan ja

verihyytymän muodostukseen. TNF-alfalla on havaittu olevan osuutta mm. autoimmuunisairauksissa, insuliiniresistenssissä ja syövässä. TNF-alfan vastaaine on infliksiimabi.” TNF-alfa sekä sen solukalvon läpäisevä TNF-alfareseptori ovat kolmesta osasta kohdistuvia eli trimeerisiä proteiineja. TNF-alfan sitoutuminen solukalvon pinnalla olevaan TNF-alfareseptoriin johtaa reseptorin soluliman puoleisten osien asennon Tällöin soluliman puoleiset osat voivat aktivoida erilaisia viestimekanismeja, jotka johtavat edelleen seriini/treoniinikinaasien aktivoitumiseen. Aktivoituneet seriini/treosiinikinaasit fosforyloivat IκB-kinaasin (IKK), jolloin se aktivoituu. Fosforyloitu IκB-kinaasi liittää IκB-proteiinin kahteen seriinitähteeseen fosfaattia. Tämä fosforylaatio johtaa ubikitiinin liittämiseen IκB-proteiiniin. Proteasomit tunnistavat ubikitinoidun IκB:n ja hajottavat sen. Tällöin IκB:n solulimaan sitoma [NFκB-proteiini](#) vapautuu sen otteesta ja kulkeutuu tumaan. Tumassa NFκB yhdessä muiden proteiinien kanssa lisää kohdegeeniensä luentaa eli transkriptiota.” Lähde: [Wikipedia](#)

- IL-1β: Interleukiini 1 beeta (IL1β) on sytokiiniproteiini, jota koodaa IL1B geeni. Interleukiini 1 beeta on merkittävä aktivoitujen makrofagien erittämä tulehdusvälittäjäaine. Se osallistuu solujen säätelyyn, kuten lisääntymiseen (proliferaatio), erikoistumiseen ja apoptoosiin. Interleukiinit ovat proteiineja ja peptidejä, jotka auttavat valkosoluja kommunikoimaan. Interleukiineja tuottavat pääasiassa auttaja-T-solut, monosyytit, makrofagit ja endoteelisolut. Interleukiinit edistävät T- ja B-solujen lisääntymistä ja vaikuttavat immuunivasteeseen. Toisaalta interleukiinit edistävät inflammaatiota ja aiheuttavat suurina määrinä kuumeen. **Interleukiini 1** (IL-1) on [makrofagien](#), [fibrosyyttien](#) ja [T-lymfosyyttien](#) tuottama pieni proteiini, jonka tehtävänä on vahvistaa makrofagien

kykyä tappaa mikro-organismeja ja aktivoi auttaja-T-lymfosyyttejä. IL-1 vaikuttaa myös elimistön lämmönsäätelykeskukseen, jossa se saa aikaan ruumiinlämmön kohoamisen. Indusoi akuuttia tulehdusta. Interleukiini 1 beeta ja IL-1 antagonistireseptori (IL-1RN) geenin polymorfismit assosioituvat haavaiseen paksusuolen tulehdukseen.

- LPS (Lipopolysaccharides): Lipopolysakkaridit tunnetaan myös polyglykaaneina ja endotoksiineina. Ne ovat suuria lipidistä ja polysakkarideista muodostuvia molekyyliä. Endotoksiinit ovat gramnegatiivisten bakteerien ulkokalvon sisältämiä myrkkyaineita, jotka vapautuvat bakteerin hajotessa. Endotoksiineilla viitataan usein lipopolysakkaridiin (LPS), jonka lipidi A-osa aiheuttaa infektion aikana isäntäelimistössä toksisia reaktioita: kuumetta, valkosolujen ja verihiutaleiden niukkuutta sekä mahdollisesti shokin (endotoksiinishokki). Endotoksiineja ovat myös *Bacillus thuringiensis*-bakteerin delta-endotoksiinit, jotka ovat kiteisiä proteiineja.
- Virusten aiheuttamat infektiot: Infektiotaudit ovat virusten, bakteerien tai sienten aiheuttamia tulehdustiloja. Infektiotauteja ei aiheuta kylmettyminen, vetoisuus, stressi, valvomien, vitamiinipuute tai huono ruokavalio; infektiotauteja aiheuttavat aina mikrobit. Infektiotauteille on ominaista tulehdusreaktion syntyminen. Tulehdusreaktioon liittyy valkosolujen ilmaantuminen ja lisääntyminen infektiokohdassa ja verenkierrrossa. Valkosolut erittävät tulehdushormoneja, sytokiineja, jotka saavat aikaan yleisoireina esimerkiksi kuumeen nousun, lihassärkyä ja huonon olon. Oireet eivät niinkään johdu itse mikrobista, vaan sen aiheuttamasta elimistön reaktiosta. Virukset ovat millimetrin tuhannesosan kokoisia proteiineista ja geeneistä muodostuvia rakenteita, jotka esimerkiksi hengitysteihin tai suolistoon tunkeuduttuaan aiheuttavat tulehdusreaktion.

Virusten infektoimat solut alkavat infektion seurauksena erittää tulehdusvälittäjäaineita, mikä aiheuttaa nuhaa, yskää, ripulia tai oksentelua. Limakalvon soluissa virukset monistuvat ja syntyvät uudet virukset leviävät verenkiertoon ja infektoivat uusia soluja. Antibiootit eivät tehoa viruksiin. Bakteerit ovat yleensä satoja kertoja viruksia suurempia ja muistuttavat rakenteeltaan ihmisen omia soluja. Bakteerit eroavat ihmisen omista kudoksista mm. vahvan, bakteeria suojaavan seinämän perusteella. Monet antibiootit tuhoavat bakteereita tuhoamalla bakteerien vahvan seinän. Tavallisimpia infektioita aiheuttavia bakteereita on alle kymmenen eri lajia. Yleisimmät infektioita aiheuttavat bakteerit ovat: pneumokokki, hemofilus, streptokokki, stafylokokki ja branhamella.

(-) NF-kB-antagonistit hillitsevät inflammaatiota

- Kaloreiden rajoittaminen eli vähäenerginen ravinto
- Polyfenolit
- n-3 PUFA: Monitydyttämättömät (PUFA) omega-3 rasvahapot eli alfalinoleenihappo.
- Butyraatti: Suoliston hyvät mikrobit, kuten bifidobakteerit ja laktobasillit tuottavat kaasua syömällä imeytymättömiä fermentoituvia hiilihydraatteja. Kaasua synnyttävässä prosessissa syntyy suolisto- ja kokonaisterveyttä edistäviä lyhytketjuisia rasvahappoja (SCFA). Näitä ovat asetaatti, propionaatti ja **butyraatti**. Lyhytketjuisilla rasvahapoilla on havaittu suoliston inflammaatiota, infektioita ja syöpiä ehkäiseviä vaikutuksia. Ne myös auttavat suoliston pintaa uusiutumaan ja pysymään terveenä.
- Sirtuiinit

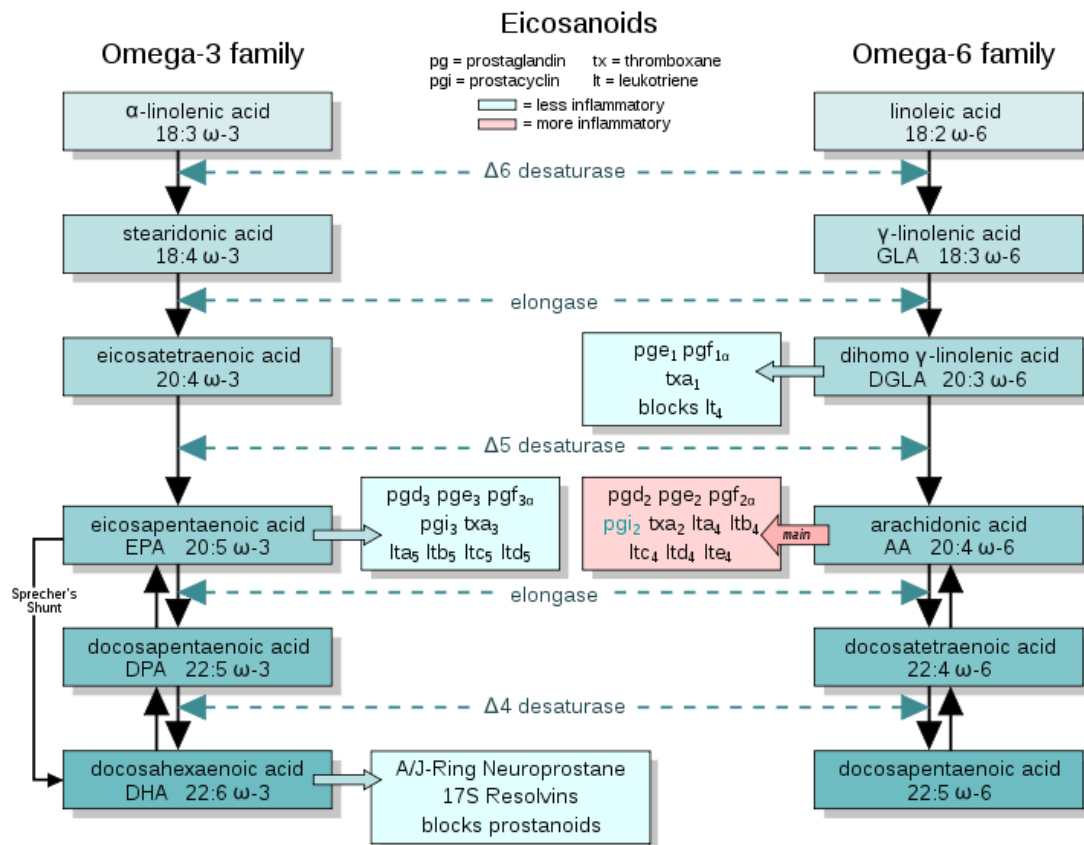
LXR (Liver X receptor)

LXR on tumareseptori ja transkriptiotekijä. Se muistuttaa läheisesti PPAR-, FXR ja RXR-reseptoreita. LXR-reseptorit

osallistuvat kolesterolin, rasvahappojen ja glukoosin homeostaasin säätelyyn.

(+) LXR-Agonisteja

- Omega-6 monitydyttämättömät rasvahapot (PUFA): Omega-6 eli linolihappo on toinen kehon välttämättä tarvitsemista rasvahapoista. Toinen on omega-3 eli alfalinoleenihappo. Elimistö tarvitsee linolihappoa mm. ihon kunnon ylläpitämiseen. Sekä omega-6 että omega-3 rasvoja tarvitaan solukalvojen rakennusaineina sekä eikosanoidien lähtöaineina. Eikosanoidit ovat yhdisteitä, jotka säätelevät elimistössä esimerkiksi verenpainetta, veren hyytymistä, immuunivastetta ja tulehdustilaa. Matala-asteinen tulehdus assosioituu moniin sairauksiin. Monet omega-3 rasvahapoista tuotettavat eikosanoidit lievittävät tulehdusreaktioita, kun taas omega-6 rasvahapoista tuotettavat eikosanoidit osallistuvat veren hyytymisen säätelyyn sekä tulehdustilan ylläpitoon. Toisaalta omega-6 rasvat voivat myös hillitä tulehdusreaktioita.” Ylenmääräinen omega-6 rasvahappojen saanti suhteessa omega-3 rasvahappojen saantiin tai toisinpäin voi mahdollisesti estää toisen ryhmän rasvahappojen hyödyntämistä elimistössä. Näiden syiden takia on ajateltu, että runsas omega-6 rasvahappojen saanti voisi edistää tulehdusreaktioita. Tutkimuksissa runsas omega-6 rasvahappojen saanti ei ole kuitenkaan johdonmukaisesti johtanut tulehdustekijöiden lisääntymiseen tai vähenemiseen. Lisäksi on viitteitä siitä, että paitsi omega-3 rasvahappojen saanti myös linolihapon saanti ja omega-6 rasvahappojen riittävä pitoisuus verenkierrossa ovat yhteydessä pienempään sydän- ja verisuonisairauksien riskiin. Omega-3 ja omega-6 rasvahappojen saannin suhteella ei ole havaittu yhteyttä sydänsairauksien riskiin.” Lähde: Sydän.fi



Kuvan lähde: Wikipedia

- Oxysterolit: Oxysterolit muodostuvat hapettuneesta kolesterolista. Niiden uskotaan vaikuttavan mm. ateroskleroosiin syntyyn ja etenemiseen. "Oxygenated derivatives of cholesterol (oxysterols) present a remarkably diverse profile of biological activities, including effects on sphingolipid metabolism, platelet aggregation, apoptosis, and protein prenylation. The most notable oxysterol activities center around the regulation of cholesterol homeostasis, which appears to be controlled in part by a complex series of interactions of oxysterol ligands with various receptors, such as the oxysterol binding protein, the cellular nucleic acid binding protein, the sterol regulatory element binding protein, the LXR nuclear orphan receptors, and the low-density lipoprotein receptor. Identification of the endogenous oxysterol ligands and elucidation of their enzymatic origins are

topics of active investigation.” [PubMed](#)

(-) LXR-antagonisteja

- Omega-3 monityydyttämättömät rasvahapot (PUFA). Omega-3 eli alfa-linoleenihappo on monien eikosanoidien esiaste ja sillä uskotaan olevan inflammaatiota hillitseviä vaikutuksia.

SREBP-1c (Sterol regulatory element-binding protein 1)

Proteiini, jota ihmisillä koodaa kromosomissa 17 sijaitseva SREBF1-geeni. SREBF1-geenin transkriptiovariantit koodaavat kahta erilaista isoformia: SREBP-1a ja SREBP-1c. Geenin koodaamat proteiinit ovat transkriptotekijöitä, jotka kiinnittyvät DNA:n promoottorisekvenssiin (sterol regulatory element-1; SRE1).

SREBP-1c säätelee geenejä, joita tarvitaan glukoosin aineenvaihdunnassa ja lipidien valmistuksessa. Sen ilmenemistä säätelee insuliini. SREBP-1a säätelee geenejä, jotka liittyvät lipidien ja kolesterolin valmistukseen; se aktiivisuutta säätelee solun sterolitasot.

“Insulin, cholesterol derivatives, T3 and other endogenous molecules have been demonstrated to regulate the SREBP1c expression, particularly in rodents. Serial deletion and mutation assays reveal that both SREBP (SRE) and LXR (LXRE) response elements are involved in SREBP-1c transcription regulation mediated by insulin and cholesterol derivatives. Peroxisome proliferation-activated receptor alpha (PPARα) agonists enhance the activity of the SREBP-1c promoter via a DR1 element at -453 in the human promoter. PPARα agonists act in cooperation with LXR or insulin to induce lipogenesis.”

Lähde: [Wikipedia](#)

SREBF1 vuorovaikuttaa ainakin seuraavien kanssa:

- CREB-binding protein,
- DAX1
- LMNA
- TWIST2
- BHLHE40
- BHLHE41

(+) SREBP-1c-agonisteja

- LXR: LXR-reseptorit osallistuvat kolesterolin, rasvahappojen ja glukoosin homeostaasin säätelyyn.
- Suoliston dysbioosi
- Alkoholi
- Insuliini

(-) SREBP-1c-antagonisteja

- n-3 PUFA: Omega-3 rasvahapot
- Metformiini: Diabeteslääke, joka voi hillitä myös inflammaatiota.
- Sirtuiinit
- AMPK

SREBP-2 (sterol regulatory element-binding proteins)

SREBP-2 on transkriptiotekijä, joka säätelee kolesterolin aineenvaihduntaan osallistuvia geenejä. SREB proteiineja tarvitaan kolesterolisynteesiin.

"This gene encodes a ubiquitously expressed transcription factor that controls cholesterol homeostasis by stimulating transcription of sterol-regulated genes. The encoded protein contains a basic helix-loop-helix leucine zipper (bHLH-Zip) domain. Various single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the SREBF2 have been identified and some of them are found to be associated with higher risk of knee osteoarthritis. SREBF2 has been shown to interact with INSIG1 and CREB-binding protein." Lähde: [Wikipedia](#)

(-) SREBP-2-antagonisteja

- LXR
- Statiinit

ChREBP (Carbohydrate-responsive element-binding protein)

ChREBP eli MLXIPL on proteiini, jota ihmisillä koodaa MLXIPL-geeni. ChREBP vuorovaikuttaa hiilihydraatteja säätelevään DNA-sekvenssiin. ChREBP siirtyy solun tumaan ja kiinnittyy DNA:han fosforylaation jälkeen.

"Although the regulation of ChREBP remains unknown in detail, the transactivity of ChREBP is partly regulated by a phosphorylation/dephosphorylation mechanism. During fasting, protein kinase A and AMP-activated protein kinase phosphorylate ChREBP and inactivate its transactivity. During feeding, xylulose-5-phosphate in the hexose monophosphate pathway activates protein phosphatase 2A, which dephosphorylates ChREBP and activates its transactivity. ChREBP controls 50% of hepatic lipogenesis by regulating glycolytic and lipogenic gene expression. In ChREBP (-/-) mice, liver triglyceride content is decreased and liver glycogen content is increased compared to wild-type mice. These results indicate that ChREBP can regulate metabolic gene expression to convert excess carbohydrate into triglyceride rather than glycogen." [PubMed](#)

Liiallinen hiilihydraattien saanti johtaa rasvan kerääntymiseen ja insuliiniresistenssiin. Glukoosi ja insuliini säätelevät glukoosin de novo lipogeneesiä maksassa. Insuliini aktivoi useita transkriptiotekijöitä, kuten SREBP1c ja LXR. ChREBP kiinnittyy DNA:ssa hiilihydraatteja säätelevän sekvenssin (ChoRE) promottorialueelle, jossa sen kohteena on glykolyysiä, lipogeneesiä ja glukoneogeneesiä säätelevät geenit

"This gene encodes a basic helix-loop-helix leucine zipper transcription factor of the Myc / Max / Mad superfamily. This protein forms a heterodimeric complex and binds and activates, in a glucose-dependent manner, carbohydrate response element (ChoRE) motifs in the promoters of triglyceride synthesis genes."

(+) ChREBP-agonisteja

- Glukoosi

(-) ChREBP-antagonisteja

- LXR
- Statiinit

PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor;

LXR = liver X receptor; RXR = retinoid X-receptor;

NF-kB = nuclear transcription factor-kB;

SREBP = steroid regulatory element-binding protein;

ChREBP = carbohydrate responsive element-binding protein;

Sirtuins = SIRT-1/2, deacetylating enzymes;

AMPK = AMP-activated protein kinase;

n-3 PUFA = omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Selityksiä: kaloreiden rajoittaminen

Sirtuiinit löydettiin tämän vuosituhannen alussa. Jo 1930-luvulta asti on tosin tiedetty, että ravinnosta saatavan energian rajoittaminen pidentää jyrsijöiden elinikää. Energiämäärä, joka on 60-70 % normaalista vaikuttaa suotuisasti elimistön toimintaan.

Sirtuiinit

Energiansaannin rajoittaminen laskee kehon lämpötilaa,

puuduttaa painoa ja rasvamäärää sekä vähentää insuliini- ja glukoosipitoisuutta. Saadun energian määrällä vaikuttaa olevan suurempi merkitys kuin sillä mistä energia saadaan. (Guarante ja Picard, 2005).

Vähäinen energiansaanti vaikuttaa oksidatiivista stressiä hillitsevästi. Eläinkokeissa energiansaannin rajoittaminen on suojannut laboratorioeläimiä monilta ikään liittyviltä sairauksilta sekä diabetekselta ja syöviltiltä. Vaikuttaa siltä, että vähäinen energiansaanti johtaa aineenvaihdunnan sopeutumismekanismiin, joissa SIR2-geeni (silent information regulator 2, sirtuiini) on keskeisessä osassa.

Sirtuiinit ovat NAD⁺:sta riippuvaisia proteiini-asetylaaseja. Nämä entsyymit pidentävät hiivojen elinikää 70 %, matojen elinikää 15-40 %, hyönteisten elinikää 30 % ja hiirien elinikää 30 % (Denu 2005). Sirtuiinit säätelevät myös solujen ohjattua kuolemaa eli apoptoosia, tulehdusvastetta, solujen elämänkaarta, geenitranskriptiota ja aineenvaihduntaa.

Sirtuiineja on seitsemän:

SIRT1: Tumassa sijaitseva deasetylaasi, joka säätelee aineenvaihduntaa ja elinikää.

SIRT2: Solulimassa sijaitseva deasetylaasi, joka vaikuttaa syövän syntyyn.

SIRT3: Mitokondrioissa sijaitseva deasetylaasi, joka osallistuu aineenvaihduntaan.

SIRT4: Mitokondrioissa sijaitseva deasetylaasi, joka osallistuu aineenvaihduntaan ja säätelee aminohappovälitteistä insuliinin eritystä.

SIRT5: Mitokondriossa sijaitseva deasetylaasi.

SIRT6: Tumassa esiintyvä sirtuiini.

SIRT7: Tumassa esiintyvä sirtuiini.

Entiten tutkitulla SIRT1-sirtuiinilla on huomattava rooli aineenvaihdunnan kannalta tärkeissä kudoksissa, kuten haimassa, maksassa ja rasvakudoksessa. SIRT1 säätelee

erityisesti mekanismeja, jotka liittyvät ikääntymiseen ja energiansäätelyyn paaston tai niukkaenergisien ruokavalion aikana. SIRT1-aktivaatio voi lisätä insuliiniherkkyyttä sekä laskea insuliini- ja glukoosipitoisuuksia.

SIRT1 on PPAR γ :n estäjä, joka aiheuttaa lipolyysin kiihtymisen rasvakudoksessa ja vähentää näin rasvakudoksen määrää. SIRT1 lisää insuliinin eritystä haimasta ja suojaa haiman beetasoluja oksidatiiviselta stressiltä (Moynihan ym. 2005). Maksassa SIRT1:n aktivaatio lisää glukoosin uudismuodostusta PCG-1 α :n aktivoitumisen kautta. Lähde: [Sirtuiinit – energiatasapainon ja glukoosimetabolian uudet molekyylit, Markku Laakso](#)

**Kuinka ravinto ja elintavat vaikuttavat MS-taudin etenemiseen?
Osa 3 julkaistaan Ruokasodassa huhtikuun vaihteen tienoilla.
Tässä lienee pureskeltavaa vähäksi aikaa.**