

IHMISEN SUOLISTOMIKROBIOMI

JEMINA HUUSKONEN

750376A

OULUN YLIOPISTO, BIOLOGIAN LAITOS

Huhtikuu 2018

Sisällysluettelo

IHMISEN SUOLISTOMIKROBIOMI	0
1. Johdanto: mikä on ihmisen suolistomikrobiomi ja miksi sen tutkimus on tärkeää	2
2. Mikrobiomin synty, kehitys ja koostumus	4
3. Mikrobit ja terveys	6
Lyhytketjuiset rasvahapot (SCFA).....	7
Vitamiinit	7
Typensitojat.....	8
Mikrobiotan rooli immuunipuolustuksessa	8
4. Mitkä tekijät vaikuttavat mikrobiomin koostumukseen?	10
Geenit ja periytyvyys	10
Elinympäristö.....	12
5. Tutkimuksen tulevaisuudennäkymät & yhteenveto	14
Yhteenveto	16
6. LÄHTEET	17

1. Johdanto: mikä on ihmisen suolistomikrobiomi ja miksi sen tutkimus on tärkeää

Kaikilla ihmiskehon pinnoilla elää suuri yhteisö erilaisia mikrobeja: bakteereja, viruksia, arkeoneja ja eukaryootteja, kuten sieniä. Näitä monimuotoisia mikrobiyhteisöjä kutsutaan kehon mikrobiotaksi tai mikroeliöstöksi. Ihminen elää symbioosissa, eli pitkäaikaisessa ja läheisessä assosiaatiassa, suoliston mikrobiotan kanssa ja valtaosa näistä symbionttisista mikrobeista elää kommensaalisisessa tai mutualistisessa suhteessa ihmisen kanssa. Ekologian kilpailuteoria luokittelee eliöiden väliset vuorovaikutussuhteet niiden erilaisten vaikutusten perusteella suhteen osapuolille; kommensaalinen suhde on hyödyllinen toiselle osapuolelle ja toiselle neutraali, kun taas mutualistinen suhde hyödyttää molempia osapuolia (Bronstein 2015). Tietyn ruumiinosan, kuten suoliston, mikroeliöstön genomit muodostavat paikallisen mikrobiomin tai metagenomin (Abdul-Aziz *ym.* 2016). Koko ihmiskehon mikroeliöstön arvellaan koostuvan yli triljoonasta mikrobista ja pelkästään suoliston mikrobiomin uskotaan sisältävän vähintään satakertaisesti enemmän geenejä kuin koko ihmisen genomissa (De Filippo *ym.* 2010).

Kuten kaikki eliöt, myös ihmiskehon mikrobiota elää jatkuvassa vuorovaikutuksessa elinympäristönsä kanssa. Suoliston pinta-ala on suuri ja sen merkittävä rooli niin energia-aineenvaihdunnassa kuin immuunipuolustuksessa tekee suoliston mikrobiotasta tärkeän ja kiinnostavan tutkimuskohteen. Suoliston mikrobiotaa on tutkittu kymmenien vuosien ajan, mutta sen kokonaisvaltainen merkitys ihmisen terveydelle on ymmärretty vasta viime vuosien aikana. Ihmisen suolistomikrobiomilla on monta tehtävää: metaboliset toiminnot, kuten ravinnon hajottaminen ja vitamiinien tuottaminen, sekä toiminta yhdessä isännän immuunijärjestelmän kanssa suojaen ruuansulatuskanavaa patogeenien invaasiolta ja kolonisaatiolta (Nicholson *ym.* 2012). Mikrobiota ohjaa myös immuunijärjestelmän kehitystä ja toimintaa, kun vuorostaan immuunijärjestelmä säätelee mikrobiotaa (Selosse *ym.* 2014). Häiriöt mikrobiotan normaalissa kehityksessä voivat altistaa autoimmuunisairauksille, kuten allergioiden syntymiselle. Muutokset suolistomikrobiotan tasapainossa on liitetty myös metabolisten sairauksien, kuten kakkostyyppin diabeteksen, kehittymiseen (Clemente *ym.* 2012a). Mikrobiologian tutkimuksissa muuten suositut ja usein käytetyt bakteeriviljelmiin perustuvat menetelmät ovat osoittautuneet tehottomiksi suolistomikrobiotan monimuotoisuuden havainnoinnissa (Dethlefsen *ym.* 2008). Viime vuosien aikana nopeasti kehittyneet genomisekvensointitekniikat ja bioinformatiikka ovat sen sijaan mahdollistaneet kattavan metagenomitutkimuksen, jonka avulla suolistomikrobiotan lajien tunnistus ja niiden metabolisten toimintojen päättely on mahdollista (Nicholson *ym.* 2012). Mikrobiomitutkimus

onkin tällä hetkellä nousujohteessa ja varsinkin kliinistä, eri sairauksien ja mikrobiomin vuorovaikutuksiin pohjautuvaa tutkimusta tehdään runsaasti (Consortium, The Human Microbiome Project 2012).

Tällä hetkellä mikrobiomitutkimuksen suurimmat haasteet ovat pienet otoskoot, lyhyet seurantajaksot ja kohorttien, eli tutkimukseen valitun ryhmän, huono toisto (Abdul-Aziz *ym.* 2016). Suuret tutkimusprojektit, kuten The Human Microbiome Project, ovatkin tärkeässä roolissa selvittäessä kattavasti terveen ihmisen suolistomikrobiomin monimuotoisuutta ja toimintaa sekä populaatio- että yksilötasolla. Suolistomikrobiomia tutkitaan lähinnä ulostenäytteiden avulla näytteiden keräämisen helppouden takia. Ulostenäytteet edustavat luotettavasti kuitenkin vain paksusuolen eliöstöä ja mahdollisesti myös vain elimistön läpi kulkevaa mikrobimassaa; ulostenäytteiden perusteella tehdyt johtopäätökset koko suoliston mikrobiotan diversiteetistä ja toiminnasta eivät kerro koko totuutta (Rodríguez *ym.* 2015; Tremaroli & Bäckhed 2012). Mikrobiomitutkimuksessa käytetään hyväksi pääasiassa kahta metodia: meta-DNA-viivakoodausta ribosomaalisten 16S RNA- sekvenssien perusteella tai shotgun-sekvensointia, jonka avulla voidaan tehdä sekä lajinmäärittystä että toiminnallista analyysiä (Abdul-Aziz *ym.* 2016). Virusten ja sienten huomioiminen tutkimuksissa osana suoliston mikrobiotaa on edelleen harvinaista ja ymmärrys viromin ja mykobiomin merkityksestä suoliston ekosysteemille on edelleen puutteellista. Viime vuosien aikana kehittynyt ymmärrys mikrobiotasta tiettyihin olosuhteisiin sopeutuneena monimuotoisena eliöyhteisönä on johtanut ekologian ja populaatiogenetiikan konseptien soveltamiseen myös mikrobiomitutkimuksessa, joka on merkittävästi auttanut suolistomikrobiotan monimuotoisuuden ja populaation vuorovaikutussuhteiden havainnoinnissa (Abdul-Aziz *ym.* 2016).

Suolistomikrobiomin tärkeydestä ihmisen terveydelle on olemassa paljon tutkimuksia, mutta mekanismit, joilla suoliston mikrobit vaikuttavat terveyteen ovat vielä pitkälti tuntemattomia. Tässä tutkielmassa selvitän tunnettuja mekanismeja ja sitä, mitkä tekijät vaikuttavat ihmisen suolistomikrobiomin koostumukseen yksilön elämän aikana. Lopuksi teen lyhyen katsauksen suolistomikrobiomitutkimuksen tulevaisuudennäkymiin sekä mahdollisiin lääke- ja biotieteellisiin sovelluksiin.

2. Mikrobiomin synty, kehitys ja koostumus

Mikrobiota kehittyy yhdessä ihmisen kanssa. Terveiden vastasyntyneiden vauvojen *meconiumista* eli ensiulosteesta on voitu eristää pieniä määriä bakteereja, kuten *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* ja *Escheria coli* (Nicholson *ym.* 2012). Sen sijaan viruksia tai viruksen kaltaisia partikkeleja ei ole löydetty ensiulosteesta (Breitbart *ym.* 2008). Tulokset viittaavat siihen, että kohtu ei ole steriili ympäristö kuten aikaisemmin on luultu. Tämä väite on edelleen laajasti kiistelty tutkijoiden keskuudessa (Clemente *ym.* 2012a) Ensimmäinen suuri kolonisaatio tapahtuu lapsen syntyessä; vastasyntyneen mikrobiotan koostumukseen vaikuttaa ensisijaisesti syntymäreitti. Alateitse syntyneillä mikrobiotaa dominoivat bakteerisuvut, kuten *Lactobacillus*, *Prevotella* ja *Atopobium*, kun taas keisarileikkauksella syntyneillä mikrobiota muistuttaa enemmän äidin ihon mikrobikoostumusta. Keisarinleikkaukset ovat tutkimuksissa yhdistetty astman, allergioiden ja ylipainon kehittymiseen myöhemmin elämässä. Keisarinleikkausten lisääntyminen länsimaissa korreloi allergioiden yleistymisen kanssa, jotka ovat yleisimpiä lapsilla esiintyviä kroonisia sairauksia (Nicholson *ym.* 2012; Rodríguez *ym.* 2015).

Syntymän jälkeen mikrobikantaa muokkaavat erityisesti ympäristötekijät, kuten imetys ja mahdollinen antibioottialistus. Äidinmaidossa on suuri määrä oligosakkarideja, joita vastasyntyneen ruuansulatuselimistö ei kykene käyttämään ravinnoksi- sen sijaan maidon oligosakkaridit ovat esimerkiksi Bifidobakteerien tärkeä ravinnonlähde. Äidinmaito asettaakin ensimmäiset mikrobiotan koostumusta säätelevät ympäristötekijät vastasyntyneen suolistossa (Selosse *ym.* 2014). Vastasyntyneen lapsen mikrobiota on epävakaata ja yksilöiden välillä esiintyy enemmän vaihtelua kuin aikuisilla. Vastasyntyneiden mikrobieliöstöt eri populaatioissa ovat kuitenkin koostumukseltaan ja toiminnaltaan samankaltaisia: suoliston mikrobiota ei ole yhtä monimuotoinen kuin aikuisilla ja mikrobiomi sisältää useampia foolihapon biosynteesistä vastaavien entsyymien genejä. Vastasyntyneen lapsen viromi muuttuu nopeasti: yli puolet ensimmäisen elinviikon aikana löydettyistä virusperäisistä sekvensseistä katoaa toiseen elinviikkoon mennessä. Viromi myös kasvaa ja monimuotoistuu bakteerikantaa nopeammin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana (Clemente *ym.* 2012a). Kolme ensimmäistä elinvuotta ovat mikrobiotan muodostumisen kannalta kriittisintä aikaa; tänä aikana lapsen mikrobiota monimuotoistuu ja vakautuu muistuttamaan aikuisen mikrobiotaa. Vastasyntyneiden mikrobiotaa hallitsevat Proteobakteerit ja Aktinobakteerit, mutta ensimmäisen elinvuoden aikana sekä mikrobiotan monimuotoisuus että *Firmicutes*- ja *Bacteroidetes*- bakteerikantojen määrä kasvaa samalla, kun lapsi siirtyy kiinteään ruokaan

(Rodríguez *ym.* 2015; Clemente *ym.* 2012a). Varhaislapsuuden mikrobiomi ja sen lajisto onkin tärkeässä roolissa toimivan immuunijärjestelmän kehityksessä (Lozupone *ym.* 2012; Rodríguez *ym.* 2015).

Aikuisen suoliston ydinmikrobiota on pääasiassa stabiili mutta plastinen, eli helposti mukautuva. Suoliston mikrobiota vastaa herkästi ulkopuolisiin ärsykkeisiin, kuten esimerkiksi muutoksiin ruokavaliossa (Nicholson *ym.* 2012; David *ym.* 2014). Tutkituilla terveillä aikuisilla yleisimpiä bakteerien pääjaksoja ovat *Bacteroidetes* ja *Firmicutes* ja joitakin lajeja, kuten *Escherichia coli*, on voitu eristää lähes kaikista tutkituista näytteistä. Mikrobiotaan kuuluu myös joukko sieniä ja viruksia, mutta nämä muodostavat selkeän vähemmistön tunnetusta mikrobiotan monimuotoisuudesta (Huffnagle & Noverr 2013; Lozupone *ym.* 2012). Aikuisen yksilön viromi on hyvin stabiili (Clemente *ym.* 2012a). Yleisten ja runsaslukuisten mikrobien lisäksi suolistomikrobiota koostuu myös ns. harvinaisesta biosfääristä, joka muodostaa vain n. 0.1% suolistomikrobiotan kokonaismassasta. Harvinaisen biosfäärin lajisto on kuitenkin monimuotoisempi verrattuna yleisiin lajeihin ja voi pitää sisällään esimerkiksi patobionttisia, eli olosuhteiden muuttuessa patogeenisiä, lajeja. Harvinainen biosfääri on tärkeä mikrobiotan monimuotoisuuden lähde (Huffnagle & Noverr 2013). Myös ruuansulatuskanavan eri osilla on yksilöllinen, erilaisiin olosuhteisiin kuten pH-tasapainoon ja saatavilla olevaan ravintoon, erikoistunut lajisto (Nicholson *ym.* 2012).

Suolistomikrobiotan koostumukseen vaikuttavat iän lisäksi merkittävästi ympäristökijät, erityisesti ruokavalio, sekä yksilön perintökijät. Myös sukupuolen on huomattu vaikuttavan mikrobiotan lajistoon, mutta on epäselvää, johtuvatko erot biologisista syistä, kuten erilaisesta hormonitoiminnasta vai esimerkiksi tutkittujen ihmiskulttuurien kulttuurisidonnaisista käytännöistä, esimerkiksi sukupuolen perusteella jakautumisesta erilaisiin työtehtäviin (Davenport *ym.* 2015). Suolistomikrobiotan koostumus vaihtelee suuresti eri populaatioiden välillä, joten ihmislajille universaalia mikrobiotan ydinlajistoa ei voida luotettavasti määrittää. Sen sijaan eri populaatioiden suolistomikrobiomin toiminnalliset profiilit, kuten hiilihydraatti- ja proteiinimetabolia, muistuttavat toisiaan. Eri populaatioiden suolistojen mikrobiotan samankaltaisia toiminnallisia profiileja voidaan verrata makroekosysteemeihin, kuten esimerkiksi sademetsiin, jotka sisältävät erilaisia endeemisiä lajeja joiden toiminta ja paikka ekosysteemissä on kuitenkin hyvin samankaltainen eri sademetsien välillä (Lozupone *ym.* 2012).

Ikääntymisen myötä suolistomikrobiotan koostumus muuttuu merkittävästi. Esimerkiksi Biagin ryhmän (2010) tutkimilla yli satavuotiailla vanhuksilla mikrobiotan koostumus oli selkeästi erilainen verrattuna nuorten aikuisten ja nuorempien vanhusten mikrobiotaan; yli

satavuotiaiden suolistomikrobiotan diversiteetti oli huomattavasti alhaisempi ja fakultatiivisten anaerobisten bakteerilajien ja patobiontien osuus suolistomikrobiotan lajistosta lisääntyi huomattavasti. Tämä muutos on todennäköisesti yhteydessä vanhenemisen myötä elimistön nousevaan tulehdustasoon (Biagi *ym.* 2010). Vanhetessa suolistomikrobiotan koostumukseen vaikuttaa erityisesti ruokavalio ja elinolosuhteet (Rodríguez *ym.* 2015; Claesson *ym.* 2012). Artikkelissaan ”Gut Microbiota Composition Correlates with Diet and Health in Elderly” Claesson *ym.* (2012) osoittavat ruokavalion ja suolistomikrobiotan koostumuksen korreloivan vahvasti yksilön yleisen terveyden kanssa.

3. Mikrobit ja terveys

Suolistomikrobiota osallistuu ruuan prosessointiin, kuten monimutkaisten polysakkaridien hajotukseen, ja sillä on tärkeä rooli ihmisen immuunipuolustuksessa ja kehityksessä (Selosse *ym.* 2014). Suolistomikrobiotan ja isännän vuorovaikutus alkaa heti syntymässä ensimmäisen kolonisaation jälkeen: mikrobiota muokkaa kehittyvää immuunisysteemiä ja immuunisysteemi vuorostaan mikrobiotan lajistoa (Nicholson *ym.* 2012). Suolistomikrobiota vaikuttaa paitsi paikallisesti suolistossa, myös muualla kehossa. Mikrobiota tuottaa ravintoaineita hajottaessaan erilaisia molekyyliä, kuten esimerkiksi hormonaalisia yhdisteitä, kuten GABA, dopamiini ja serotoniini, jotka toimivat hermosolujen välittäjäaineina ja joiden vaikutukset näkyvät elimistössä jo matalina konsentraatioina. Suolistomikrobiota muistuttaakin endokriinistä elintä, mutta poiketen esimerkiksi kilpirauhasesta tai haimasta, suoliston mikrobiota on biokemiallisesti hyvin heterogeeninen ja voi potentiaalisesti tuottaa satoja erilaisia metaboliitteja (Clarke *ym.* 2014). Jotkin suolistomikrobiotan lajeista vastaavat myös isännän hormonaalisiin signaaleihin, esimerkiksi stressin nostamat noradrenaliinitasot stimuloivat kommensaalisen *E. coli*n sekä muiden gram-negatiivisten bakteerien kasvua (Clarke *ym.* 2014). Suolistomikrobiota kommunikoi elinympäristönsä kanssa metaboliittien avulla mutta myös mikrobiyhteisön sisällä mikrobi-mikrobi vuorovaikutuksilla, esimerkiksi quorum- aistimisen avulla (Chiu *ym.* 2017). Mikrobiotan lajisto ja lajien tuottamat molekyylit ja yhdisteet vaikuttavat suoraan isännän metaboliseen fenotyyppiin ja sitä kautta terveyteen (Nicholson *ym.* 2012).

Lyhytketjuiset rasvahapot (SCFA)

Suoliston mikrobiota hajottaa ravintokuidusta saatavia kompleksisia hiilihydraatteja, jonka käymistuotteena syntyy lyhytketjuisia rasvahappoja, kuten *n*-butyraattia, propionaattia ja asetaattia. Lyhytketjuiset rasvahapot (SCFA, *short chain fatty acids*) ovat yksi merkittävimmistä suolistomikrobien tuottamista metaboliittiryhmistä (Nicholson *ym.* 2012). Ihmisen suolisto ei kykene hajoittamaan monimutkaisia kasviperäisiä kuituja, kuten ksylaaneja ja inuliineja. Suoliston bakteereiden, kuten *Bacterioides ovatus*, genomi taas sisältää yli kaksinkertaisen määrän glykosidaaseja ja lyaaseja koodaavia geenejä (Tremaroli & Bäckhed 2012). Suoliston SCFA- pitoisuus on suoraan riippuvainen ruokavalion kuidun määrästä (Kau *ym.* 2011).

Ruuansulatuskanavassa on runsaasti SCFA- reseptoreita ja transporttereita ja niiden avulla mikrobiota voi vaikuttaa esimerkiksi peptidi YY:n vapautumiseen. Peptidi YY säätelee suoliston ja aivojen välistä signalointia ja vähentää ruokahalua (Clarke *ym.* 2014). SCFA:t välittävät useita toimintoja niin suolistossa, kuten epiteelisolujen metaboliaa, kasvua ja erilaistumista, kuin myös sen ulkopuolella toimien esimerkiksi aivojen, munuaisten ja sydämen tärkeänä energianlähteenä. SCFA:t myös vaikuttavat immuunijärjestelmään, esimerkiksi SCFA- pitoisuus säätelee T_H- solujen sytokiniiniituotantoa (Kau *ym.* 2011). Mikrobien tuottamat SCFA:t, kuten butyraatit ja propionaatit, voivat kulkea kehossa kauas suolistosta. Lyhytketjuiset rasvahapot voivat myös läpäistä veri-aivoesteen (BBB, *blood-brain barrier*) monokarboakylaattitransporttereiden avulla ja näin vaikuttaa suoraan keskushermostoon. SCFA:t toimivat neuroneiden energiamolekyyleinä, mutta voivat myös säädellä hermosolun sisäistä kalsium-tasapainoa ja mahdollisesti vaikuttaa keskushermoston viestinvälitykseen. On kuitenkin epävarmaa, tuottaako suolistomikrobiota lyhytketjuisia rasvahappoja keskushermoston toiminnalle merkittävässä konsentraatioissa (Clarke *ym.* 2014).

Vitamiinit

Vitamiinit ovat välttämättömiä mikroravinteita, joita tarvitaan solujen tärkeimpiin biokemiallisiin reaktioihin. Ihminen ei itse kykene useimpien vitamiinien biosynteesiin ja ne täytyykin saada ruokavalion kautta. Ihmisen suolistomikrobiota kykenee syntetisoimaan muun muassa vitamiini K:ta sekä useimpia vesiliukoisia B- vitamiineja, kuten riboflaviinia, folaattia ja nikotiinihappoa (LeBlanc *ym.* 2013). Lisäksi kobalamiiniin (B12-
7

vitamiini), jota tarvitaan esimerkiksi puna- ja valkosolujen tuottamiseen sekä hermosolujen toimintaan, biosynteesiin kykenevät vain anaerobiset mikrobit. Suolistomikrobiota tuottamat mikroravinteet, kuten kobalamiini ja folaatti, voivat teoriassa vaikuttaa DNA:n metylaatioprofiiliin ja mahdollisesti tätä kautta myös genomien epigeneettiseen säätelyyn (Kau *ym.* 2011). Mikroravinteiden, mikrobiomin ja isännän välinen suhde vaatii kuitenkin vielä tutkimusta ja mikrobiota tuottamien vitamiinien merkitys ihmisen terveydelle on vielä epäselvä.

Typensitoijat

Ilmakehän typen pelkistys biologisesti aktiiviseen muotoon, eli typen sitomisreaktio, on mikrobeilla yleinen ominaisuus. Typensitojabakteereilla on tärkeä rooli eliökunnan typen kiertämisessä. Ihminen saa tarvittavan typen ruokavaliostaan aminohappojen muodossa. Tutkimukset, kuten Igai *ym.* (2016), osoittavat ihmisen suoliston mikrobiota bakteerien, kuten Firmikuutti-yläluokkaan kuuluvan Clostridia-bakteeriluokan, mahdollisesti kykenevän typen sitomiseen. Vielä ei kuitenkaan tiedetä, vaikuttaako suolistomikrobien mahdollinen typensitomiskyky merkittävästi tai lainkaan isännän typpitasapainoon vai onko mahdollinen typensidonta-aktiivisuus mikrobien omaa metaboliaa varten (Igai *ym.* 2016).

Mikrobiota rooli immuunipuolustuksessa

Miljoonien vuosien koevoluutio on muodostanut monimuotoisen vuorovaikutussuhteen ihmisen immuunisysteemin ja suolistomikrobiota välille. Immuunisysteemi on tiiviissä kontaktissa elinympäristön ja symbionttisten mikrobien kanssa ja tutkimuksissa on osoitettu sekä synnynnäisen että adaptiivisen eli hankitun immuunipuolustuksen tarvitsevan kommensaalisia mikrobeja kehittyäkseen normaalisti syntymän jälkeen (Clemente *ym.* 2012b). Ilman mikrobikontaktia kasvatetuilla steriileillä hiirillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että ilman mikrobeja kehittyneillä ja kasvaneilla hiirillä on suurempi infektioriski sekä merkittäviä kehityshäiriöitä niin kudoksen-, solu- kuin molekyyllitasolla. Mikrobivapilla hiirillä on havaittu ohutsuolen rakenteen kehityshäiriöitä esimerkiksi Peyerin alueilla, jotka toimivat suolen immuunisensoreina. Lisäksi hiirten ohutsuolen *Lamina propria* on ohuempi ja suolen T-solujen määrä on pienempi (Round & Mazmanian 2009; Selosse *ym.* 2014).

Suoliston mikrobit eivät ole suorassa kosketuksessa isäntäorganismien kudosten kanssa tai elä solujen sisällä endosymbionteina. Suoliston epiteelisolut ja pikarisolujen erittämä lima pitävät mikrobit erillään isäntäorganismista. Ihmisen immuunijärjestelmän reseptorit, kuten TLR:t (Toll- Like Receptors) tunnistavat kommensaalistenkin mikrobien mikrobi-spesifiset signaalit, ns. MAMPS:it (Microbe-Associated Molecular Pattern, esimerkiksi bakteerisolujen lipopolysakkaridit). Symbionttien MAMPS-signaalit eivät kuitenkaan aiheuta immuunijärjestelmän aktivoitumista. Tämä perustuu tiettyjen mikrobien pitkäaikaiseen assosiaatioon ihmisen kanssa: immuunisolut ovat tottuneet tuttuihin mikrobeihin eivätkä aiheuta immuunivastetta (Selosse *ym.* 2014). Tämä immuunijärjestelmän ”kalibrointi” alleviivaa varhaislapsuuden oikeanlaisen mikrobiotistuksen tärkeyttä.

Suoliston mikrobiota muodostaa tiivis yhteisö, joka estää vieraiden, mahdollisesti patogeenisten tai patobionttisten mikrobien kolonisaation ja ylikasvun. Kun mikrobiotat tasapaino muuttuu äkillisesti, voi ekosysteemissä vapautua aukko patogeenisten mikrobien kolonisaatiolle. Esimerkiksi antibioottialtistus vähentää bakteerikannan kolonisaatioresistenssiä, joka voi esimerkiksi johtaa patobionttisen sienilajin ylikasvuun (Huffnagle & Noverr 2013). Paikallisen kolonisaatioresistenssin lisäksi mikrobiota toimii osana immuunipuolustusta hilliten patogeenien kasvua ja lisäten tautitoleranssia (Chiu *ym.* 2017). Myös useilla mikrobiotat erittämällä molekyyleillä, kuten lyhyketjuisilla rasvahapoilla on tärkeä rooli immuunisysteemin ja mikrobiotat välisessä vuorovaikutuksessa (Abdul-Aziz *ym.* 2016).

Immuunipuolustuksen ja symbionttisten mikrobien välinen vuorovaikutus on yksi keskeisimmistä syistä suolistomikrobiomin tutkimiselle. Laajentunut ymmärrys suolistomikrobiotat ja immuunisysteemin välisestä suhteesta on muokannut käsitystä myös ihmisen immuunijärjestelmästä kokonaisuutena. Immunologian keskeisenä dogmana vuosikymmeniä pidetty käsitys immuunisysteemin ylläpitämästä ns. *self* - *non-self*-erottelusta ei nykytiedon mukaan vastaa todellisuutta ja immuunisysteemin monimutkaisia, dynaamisia vuorovaikutussuhteita (Pradeau 2012). Suoliston mikrobiotat ja ihmisen symbioosi ei kommensaalisisista ja mutualistisista suhteista huolimatta ole harmonista yhteiseloä. Kaikkien symbionttisten suhteiden taustalla on isännän ja symbionttien oman edun ja paremman kelpoisuuden tavoittelu ja kilpailu. Olosuhteiden muuttuessa aikaisemmin harmittomasta tai hyödyllisestä symbiontista voi tulla patogeeninen.

4. Mitkä tekijät vaikuttavat mikrobiomin koostumukseen?

Geenit ja periytyvyys

Yksilön genomin tiedetään vaikuttavan suoliston mikrobiotan koostumukseen, mutta yhteisymmärrystä genomien vaikutuksen merkittävydestä suolistomikrobiomin lajistoon ei ole (Davenport *ym.* 2015). Aikuisten suolistomikrobiotan koostumus vaihtelee suuresti jopa saman populaation sisällä, mutta samaan perheeseen kuuluvilla suolistomikrobiotan bakteerikanta on samankaltainen. Sen sijaan yksilöiden viromi vaihtelee suuresti jopa identtisillä kaksosilla (Reyes *ym.* 2010). Vaikka mikrobiotan samankaltaisuus perheen sisällä voidaan selittää perheenjäsenten samanlaisella elinympäristöllä ja ruokavaliolla, ei perheiden jakamaa perimää voida sulkea pois mikrobiotan lajistoon vaikuttavana tekijänä (Goodrich *ym.* 2014). Mikrobiomin periytyvyyttä on tutkittu hyvin tunnettujen malliorganismien, kuten seeprakalojen ja banaanikärpästen avulla. Erityisesti hiirimallit ovat suolistomikrobiomitutkimuksessa hyödyllisiä, sillä hiiret jakavat suuren määrän ortologisia, eli lajiutumisen yhteydessä toisistaan eronneita homologisia sisargeenejä, ihmisen kanssa (Abdul-Aziz *ym.* 2016). Malliorganismit mahdollistavat genomien vaikutuksen tutkimisen olosuhteissa, jossa ympäristön vaikutukset ovat tarkasti kontrolloituja. Sekä malliorganismeilla että ihmisperäisillä näytteillä tehdyt tutkimukset ovat paljastaneet samankaltaisia assosiaatioita mikrobiotan ja genomien välillä: tietyt geenit näyttävät säätelevän suoraan tai epäsuorasti tiettyjen bakteeritaksonien esiintymistä mikrobiotassa ja mikrobiomin koostumus on yhteydessä erityisesti immuunisysteemiä sääteleviin geeneihin (Goodrich *ym.* 2016).

Kaksostutkimukset ovat hyödyllinen metodi tutkittaessa geneettisen variaation mahdollista vaikutusta mikrobiomiin. Kaksostutkimusten avulla pyritään selvittämään geneettisten tekijöiden mahdollista vaikutusta fenotyyppiin monotsygoottisten ja ditsygoottisten, kaksosparien avulla. Mikäli genotyyppi vaikuttaa mikrobiotan koostumukseen, monotsygoottisten kaksosten mikrobiotan fenotyypit muistuttavat toisiaan enemmän verrattuna ditsygoottisiin kaksosiin. Otskoon ollessa tarpeeksi suuri, kaksostutkimusten avulla voidaan tehokkaasti mallintaa tutkitun piirteen periytyvyyttä (Goodrich *ym.* 2016). Populaatiotason genomilaajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS, Genome Wide Association Studies) ovat mahdollistaneet tehokkaasti genotyyppien ja sairauksien välisen yhteyden tutkimisen. Genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa suuresta otospopulaatiosta voidaan tunnistaa genomeissa esiintyviä yhden emäksen

monimuotoisuuksia (SNP, ”snippi”), jotka ovat yleisempiä yksilöillä, joilla on sairaus verrattuna terveisiin yksilöihin. Menetelmän avulla voidaan tutkia mikrobiotian lajiston ja yksilön geneettisten piirteiden välistä yhteyttä. Populaatiogenetiikkaa on vasta viime vuosina hyödynnetty ihmisen genomien ja mikrobiomien välisen vuorovaikutussuhteen tutkimiseen (Abdul-Aziz *ym.* 2016).

Suurimmassa osassa kaksostutkimuksista genomien ja mikrobiomien välistä yhteyttä ei ole voitu havainnoida luotettavasti pienten otoskokojen ja toistojen puutteen takia. Julia Goodrichin ryhmä (2016) tutki mikrobiomien periytymistä 1 126 englantilaisella kaksosparilla, joista 489 oli ditsygoottisia, ja 637 monotsygoottisia kaksosia. Tutkimuksessa käytettiin ulostenäytteitä, joista analysoitiin bakteerien konservoitunut 16S rRNA-alue ja tutkimuspopulaation yksilöiden genotyypit. Näytteet kerättiin kahdesti, jotta voitiin määrittää mikrobiotian pysyvyys ajan kuluessa. Näytteistä tutkittiin taksonien periytyvyys sekä mahdolliset assosiaatiot tunnettuihin kandidaattigeeneihin. Lisäksi datalle tehtiin genomilaajuinen assosiaatiotutkimus. Heritabiliteettianalyysin tulokset osoittivat, että bakteeritaksoneista 5,3% heritabiliteetti oli yli 0.2 (95% luottamusvälillä, joka ei osu nolnaan) ja muutamilla taksoneilla jopa 0.39. Vertailun vuoksi samasta näytepopulaatiosta esitettiin muiden monitekijäisten piirteiden mitatut heritabiliteetit, jotka ovat hieman periytyvien bakteeritaksoneiden heritabiliteettia korkeammat: esimerkiksi systolinen paine (0.51) ja veren seerumin D-vitamiinipitoisuus (0.43). Tutkimuksen tulokset osoittivat periytyvien bakteeritaksoneiden olevan stabiilimpia kahden eri aikapisteen välillä, verrattuna ei-periytyviin bakteeritaksoneihin. Tämä viittaa ympäristötekijöiden hyvin pieneen vaikutukseen periytyvissä taksoneissa. Tulokset osoittivat myös geeni-mikrobi- assosiaatioiden sisältävän pääasiassa geenejä, jotka liittyvät energiametaboliaan ja immuunijärjestelmään.

Ihmisillä genomien ja mikrobiotian vuorovaikutuksen tutkimista rajoittaa ympäristötekijöiden, kuten ruokavalion, vaikutuksen kontrolloiminen. Emily Davenportin tutkimusryhmä (2015) tutki Pohjois-Amerikan Hutteriitteja, eristynyttä uskonnollista ryhmää, joka elää tiivistä, yhteisöllistä elämää ja esimerkiksi kaikki yhteisön ateriat valmistetaan kommuunikeittiössä ja syödään yhdessä. Yhteisöllisyys vähentää ympäristötekijöiden, erityisesti ruokavalion, muodostamia eroja otospopulaation yksilöiden välillä. Tutkimuksessa käytettiin GWAS-menetelmää, jonka avulla löydettiin kahdeksan bakteeritaksonia, joiden osuus oli yhteydessä tiettyihin yksilöiden genomissa esiintyviin snippeihin. Tuloksien luotettavuutta kuitenkin vähentää pieni otoskoko (n=100), sillä GWAS- tutkimuksella löydetään normaalisti merkittäviä assosiaatioita vasta otoskoon ollessa tuhansista kymmeniintuhansiin (Davenport *ym.* 2015).

Yksilön genotyypin ja mikrobiomin välisten vuorovaikutussuhteiden ymmärtäminen vaatii lisää laajoja ja pitkäaikaisia tutkimuksia suurilla otoksilla erilaisista populaatioista ympäri maailmaa. Vaikka malliorganismit tarjoavat hyvän apuvälineen vuorovaikutussuhteen tutkimiseen kontrolloiduissa olosuhteissa, ei tuloksia voida suoraan soveltaa ihmisiin. Populaatiogenetiikan mallit ja menetelmät tuovat uuden näkökulman suurten aineistojen tutkimiseen. Eri alojen asiantuntijoiden, kuten mikrobiologien, geneetikkojen ja bioinformaatikkojen, välinen yhteistyö tulevaisuudessa on välttämätöntä mikrobiomin ja genomien välisen suhteen selvittämisessä. On myös huomattava, että geenit eivät suoraan määritä suolistomikrobiotian lajistoa vaan asettavat ympäristöolosuhteet, jotka voivat suosia tiettyjä lajeja (Andrew K. Benson *ym.* 2010).

Elinympäristö

Elinympäristö ja ulkoiset tekijät muokkaavat merkittävästi suolistomikrobiotian koostumusta. Eri populaatioiden mikrobiotat ovat koostumukseltaan hyvin erilaisia, joka osoittaa ympäristötekijöiden merkittävään roolin mikrobiotian lajiston määrittäjänä. Yksilön elinympäristö vaikuttaa merkittävästi mikrobiotian lajistoon, esimerkiksi yhdessä elävien pariskuntien mikrobiotat muistuttavat toisiaan keskimääräistä enemmän. Myös lemmikit muokkaavat mikrobiotian koostumusta ja varhaislapsuuden altistus esimerkiksi lemmikkikoiran pölylle muokkaa myös suoliston mikrobiotaa suuntaan, joka korreloi allergiattomuuden kanssa. (Song *ym.* 2013; Fujimura *ym.* 2014) Nykykäsityksen mukaan ihmisen suolistomikrobiota on monimuotoinen, polygeeninen ominaisuus, johon vaikuttavat vahvasti ympäristöolosuhteet, erityisesti ruokavalio (Benson *ym.* 2010). Muutokset mikrobiotian tasapainossa eivät aina kieli sairaustilasta. Raskaudenaikaiset muutokset tulevan äidin suoliston mikrobiotassa ovat samankaltaisia kuin mitä havaitaan metabolisiin sairaustiloihin yhdistetyissä dysbioosissa (Koren *ym.* 2012).

Ruokavalio

Ruokavalio on merkittävin yksittäinen tekijä ihmisen suolistomikrobiomin muokkaajana (De Filippo *ym.* 2010). Muutos ruokavaliossa vaikuttaa jo muutamassa päivässä suolistomikrobiotian lajistoon. Eläinperäisiin tuotteisiin pohjautuvan ruokavalion on huomattu lisäävän sappea kestävien bakteerilajien, kuten *Alistipes*, *Bilophila* ja *Bacterioides*, osuutta

suolistomikrobiotan lajistosta, kun kasvipohjainen ruokavalio suosii polysakkaridia hajottavia lajeja, esimerkiksi *Eubacterium* ja *Roseburia* (David *ym.* 2014). Ihmiskunnan historian suurin kollektiivinen muutos ruokavaliossa on tapahtunut viimeisen sadan vuoden aikana ns. länsimaisen ruokavalion levitessä ympäri maailmaa. De Filippin tutkimusryhmä (2010) selvitti ruokavalion vaikutusta suolistomikrobiomin rakenteeseen vertailemalla brittiläisten ja burkinafasolaisten lasten mikrobiotaa. Burkina Fasossa tutkitun populaation ruokavalio koostuu pääasiassa viljoista, palkokasveista ja vihanneksista ja silloin tällöin lihasta; ruokavalio muistuttaa siis läheisesti ihmislajin tuhansia vuosia nauttimaan metsästäjä-keräilijä-ruokavaliota. Tutkimusryhmä löysi merkittäviä eroja tutkittujen populaatioiden väliltä: burkinafasolaisilla lapsilla suolistomikrobiotan lajisto oli monipuolisempi. Lisäksi burkinafasolaisilla suoliston SCFA-pitoisuudet olivat korkeammat.

Länsimaisen korkeasokerisen ja korkearasvaisen, eläinperäisiin tuotteisiin painottuvan energiarikkaan ruokavalion levitessä ympäri maailmaa globalisaation myötä myös eri populaatioiden suolistomikrobiota homogenisoituu. Tämä herättää kysymyksiä muutoksen vaikutuksesta ihmisten terveyteen. Prosessissa voidaan menettää ihmiskunnan mikrobiomista erilaisia erikoistuneita metaboliaan vaikuttavia geenejä tai jopa kokonaisia taksoneja (De Filippo *ym.* 2010). Esimerkki erikoistuneesta paikallisesta mikrobiomin piirteestä on japanilaisen populaation suolistomikrobiomista löydetty porfyraanaasi-geeni, joka koodaa merilevää hajottavaa entsyymiä. Luonnossa entsyymiä tuottaa *Zobella galactanivorans* -bakteeri. Porfyraanaasia tuottavia bakteereita löytyy ainoastaan japanilaisen populaation suolistomikrobiotasta. Porfyraanaasin on esitetty päätyneen osaksi ihmisen suolistomikrobiomia kypsentämättömän ruuan mukana saadun bakteerin ja suolistomikrobiotan kommensaalisen bakteerin välisessä horisontaalisessa geeninsiirrossa. Porfyraanaasi-geeni suolistomikrobiomissa mahdollistaa merilevän tehokkaamman hajottamisen ja ravintoaineiden hyödyntämisen (Kau *ym.* 2011).

Ruokavaliolla on siis merkittävä vaikutus suolistomikrobiotan lajistoon ja toimintaan. Suolistomikrobiota on plastinen ja ympäristön olosuhteisiin sopeutuva. Länsimaisen ruokavalion leviämisen kanssa korreloivat ylipainon ja metabolisten sairauksen, kuten IBD:n (Irritable Bowl Syndrome) eli ärtyvän suolen oireyhtymän, yleistyminen. Katoava mikrobiomimonomuotoisuus homogenisoituvan ruokavalion seurauksena aiheuttaa huolta myös immunologisesta näkökulmasta mikrobiotan tärkeän roolin immuunijärjestelmässä takia.

Antibioottialtistus vaikuttaa pitkäaikaisesti suolistomikrobiotan taksonomiseen ja genomiseen koostumukseen ja toiminnallisuuteen. Erityisesti laaja-alaiset antibiootit, kuten penisilliini, aiheuttavat merkittäviä muutoksia suolistomikrobiotassa. Antibiootit myös suuntaavat valintaa antibioottiresistenssejä bakteerikantoja kohti, joka avaa mahdollisuuden patogeenisten antibioottiresistenssien kantojen syntymiselle ja kasvulle horisontaalisen geeninsiirron avulla (Modi *ym.* 2014). Yleisin antibioottien aiheuttama muutos on kolonisaatioresistenssin väheneminen. Lyhyellä aikavälillä antibioottikuuri voi saada aikaan ripulia tai vakavassa tilanteessa suolen tulehdustilan. Pitkällä aikavälillä antibioottikuurin aiheuttama mikrobiotan dysbioosi eli epätasapainotila voi aiheuttaa kroonisia sairauksia. Lapsuusajan antibioottialtistus on yhdistetty esimerkiksi astman ja atooppiseen ihottuman puhkeamiseen (Dethlefsen *ym.* 2008). Vaikutukset kuitenkin vaihtelevat yksilöiden ja eri taksonien välillä: osan bakteeritaksoneista tiedetään palautuvan jo parin viikon jälkeen, kun taas osalla antibioottialtistuksen jäljet näkyvät vielä vuosienkin päästä.

5. Tutkimuksen tulevaisuudennäkymät & yhteenveto

Viime vuosien suolistomikrobiomitutkimukset ovat painottuneet vahvasti metagenomiikkaan, eli mikrobiotan geenien analyysiin ja erityisesti lajinmääritykseen 16S-ribosomaalisen RNA:n perusteella. Koska DNA ei kerro kaikkea organismin toiminnasta, tulisi metagenomiikkaa jatkossa täydentää useammin metatranskriptomianalyysillä, eli mikrobiotan mRNA-molekyylien tutkimuksella, ja metaproteomiikalla, eli mikrobiotan syntetisoimien proteiinien analyysillä. Viime vuosien aikana ymmärrys DNA:n epigeneettisen säätelyn merkityksestä geenien ilmentymiselle on laajentunut. Metatranskriptomi- ja metaproteomiprofiilien tunteminen onkin tärkeää, jotta voidaan määrittää mitkä geenit ja proteiinit ovat ilmentyneenä ja missä olosuhteissa, eli kuinka ympäristö vaikuttaa fenotyyppiin ja mikrobiotan toimintaan (Tremaroli & Bäckhed 2012). Nykyistä tutkimusta rajoittavat myös tutkimuksissa käytetyt pienet otoskoot sekä toistojen ja pitkäaikaisten seurantajaksojen puute. Näytteiden keräys eri ihmispopulaatioista yksilöiltä, joiden terveydellinen tausta on erilainen, suuret otoskoot ja ympäristötekijöiden vaikutuksen ymmärrys ovat kaikki tärkeässä roolissa mikrobiotan toiminnan ja merkityksen selvittämisessä ja tehokkaan mikrobiotatutkimuksen suunnittelussa ja toteutuksessa.

Tulevaisuudessa voidaankin olettaa mikrobiotatutkimuksen siirtyvän yksittäisten patogeenien etsimisestä ja metagenomien sekvensoinnista mikrobiotan sisäisten ja holobiontin, eli useiden lajien muodostaman ekosysteemin, kuten ihmisen, välisen vuorovaikutussuhteiden tutkimiseen ja ottavan huomioon myös harvinaiseen biosfääriin kuuluvat virukset ja sienet. Ihmisen viromin ja mykobiomin määrittäminen ja roolien ymmärtäminen avaa ihmisen suolistomikrobiotan monimuotoisuutta ja populaation sisäisiä ekologisia suhteita. Erilaisiin sairauksiin yhdistettyjä epätasapainoisia populaatioprofiileja tunnetaan jo useita, mutta se kuinka paljon mikrobiotan monimuotoisuus vaihtelee terveiden ihmisten mikrobiotan lajistossa on vielä avoin tutkimuskysymys (Bäckhed *ym.* 2012). Viime vuosikymmeninä kehittyneet DNA-sekvensointitekniikat ovat edistäneet mikrobiomitutkimusta merkittävästi. Tulevaisuudessa tutkimuksen edistykselle tärkeässä roolissa ovat kehittyvät teknologiat, kuten laskennallinen infrastruktuuri ja bioinformatiikka (Kinross *ym.* 2008). Erityisesti tietokantojen laajentuminen ja referenssigenomien määrän kasvu ovat tärkeässä roolissa tehokkaan mikrobiomitutkimuksen teossa tulevaisuudessa ja mikrobiotan taksonomian analysoinnissa.

Kliiniseen mikrobiomitutkimukseen ja mikrobiotan ja eri sairauksien välisiin assosiaatioihin kohdistuu suurta mielenkiintoa. Suoliston mikrobiotan dysbioosi on tutkimuksissa yhdistetty erityisesti suolistoon liittyvien metabolisten oireyhtymien puhkeamiseen ja kehitykseen. Parhaiten todistettuihin mikrobiota-sairaus- assosiaatioihin kuuluvat esimerkiksi paksusuolen syöpä, ärtyvän suolen oireyhtymä ja Chronin tauti. Lisäksi mikrobiotalla uskotaan olevan rooli systeemisten sairaustilojen, kuten ylipainon ja kakkostyyppin diabeteksen, syntymisessä ja kehityksessä (Kinross *ym.* 2008). Suolistomikrobiomitutkimus on avannut uusia mahdollisuuksia lääketieteellisille sovelluksille, ja erityisesti suolistomikrobiotan oleellinen rooli ruuansulatuksessa on herättänyt kysymyksiä, kuten vaikuttaako mikrobiotan lajisto esimerkiksi lääkkeiden imeytymiseen. Myös suoliston dysbioositilan korjaaminen prebioottien ja probioottien avulla ja muiden ”hyvien mikrobien” lisäämisellä ekosysteemiin on kiehtova mahdollisuus. Suuri kysymys tällä hetkellä onkin, onko mikrobiotan tarkoituksellinen muokkaaminen hyvä idea, missä tilanteissa, tai onko se ylipäättään tarpeen ja mitkä menetelmät ovat tähän tarkoitukseen sopivia ja turvallisia. Nykyisin käytössä olevista hoitomuodoista tunnetuin ja toimivin on ulosteensiirto, jota käytetään rutiininomaisesti esimerkiksi antibioottiripulin hoitoon. Suoliston mikrobiomin tarkoituksellinen muokkaaminen edellyttää laajoja tutkimuksia ja mikrobiotan kausaalisen roolin varmistamista sairauden syntymisessä (Bäckhed *ym.* 2012).

Suolistomikrobiomin kliininen tutkimus on kuitenkin vielä lapsenkengissä ja luotettavia päätelmiä suolistomikrobiotian dysbioosista laukaisevana tekijänä sairauden kehittämisessä ei ole. Uusia tutkimuksia lukiessa tulee myös huomioida suolistomikrobiotian ja ihmisen kaksisuuntainen vuorovaikutussuhde; ihmisen elimistön sairaustila voi muuttaa suoliston olosuhteita, jolloin suolistomikrobiotian lajisto muuttuu uuteen ympäristöön kelpoisemmaksi. Suora syy-seuraussuhde onkin vielä löytämättä suurimmassa osassa mikrobiota-sairausassosiaatioita. On kuitenkin todennäköistä, että muutokset mikrobiotassa ovat ainakin osasyynä metabolisten sairauksien synnyssä. Suolistomikrobiota tarjoaa tärkeän ikkunan ihmisen terveyteen ja sen lajiston ja toiminnan tunteminen antaa tulevaisuudessa uuden perspektiivin moniin sairauksiin ja niiden kehittymiseen.

Yhteenveto

Toisin kuin kirjailija Hunter S. Thompson on kirjoittanut, me ihmiset emme elä, synny ja kuole yksin. Nykytiedon mukaan ihmisen suolistomikrobiota on monimuotoinen ekosysteemi, joka muuttuu ja muovautuu yksilön elämän aikana. Suolistomikrobiotian koostumukseen vaikuttavat tuhannet ihmisen geenit sekä useat erilaiset ympäristötekijät ruokavaliosta elinympäristöön. Mikrobiotian koostumusta ja toimintaa säätelevät niin mikrobiyhteisön sisäiset suhteet kuin vuorovaikutus isännän ja ympäristön kanssa. Suolistomikrobiomi ja sen tila vaikuttaakin oleellisesti ihmisen terveydentilaan. Mikrobiota ja ihmisen elimistö elävät symbioottisessa suhteessa, joka on pääasiassa mutualistinen. Symbioottista suhdetta säätelevät niin ihmisen immuunijärjestelmä kuin myös suoliston mikrobit esimerkiksi erilaisten metaboliittien avulla. Useimmat isäntä-symbiontti-vuorovaikutusmekanismeista ovat vielä osaksi tai kokonaan tuntemattomia, ja niiden selvittäminen vaatii laajoja ja perusteellisia tutkimuksia. Tulevaisuudessa tutkimusten painopiste tulee siirtää lajiston määrittelystä toiminnallisten profiilien tarkasteluun. Tarkempi tieto molekulaarisista mekanismeista, joilla suolistomme mikrobit kommunikoivat immuunijärjestelmän ja elimistön kanssa, voi avata mahdollisuuden personoidun lääketieteen sovelluksille. Laajentunut ymmärrys suolistomikrobiotian roolista ihmiselle ja ihmisen terveydelle on haastanut aikaisempia käsityksiä niin ihmisen immuunijärjestelmän toiminnasta kuin ihmisyksilön määritelmästä.

6. LÄHTEET

Abdul-Aziz MA, Cooper A, Weyrich LS (2016) Exploring Relationships between Host Genome and Microbiome: New Insights from Genome-Wide Association Studies. *Frontiers in Microbiology*, **7**.

Andrew K. Benson, Scott A. Kelly, Ryan Legge, ym. (2010) Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 18933-18938.

Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, ym. (2012) Defining a Healthy Human Gut Microbiome: Current Concepts, Future Directions, and Clinical Applications. *Cell Host & Microbe*, **12**, 611-622.

Benson AK, Kelly SA, Legge R, ym. (2010) Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 18933-18938.

Biagi E, Nylund L, Candela M, ym. (2010) Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. *PLOS ONE*, **5**, e10667.

Breitbart M, Haynes M, Kelley S, ym. (2008) Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Research in Microbiology*, **159**, 367-373.

Bronstein J (2015) *Mutualism* Oxford Univ. Press, Oxford.

Chiu L, Bazin T, Truchetet M, Schaefferbeke T, Delhaes L, Pradeu T (2017) Protective Microbiota: From Localized to Long-Reaching Co-Immunity. *Frontiers in Immunology*, **8**.

Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, ym. (2012) Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, **488**, 178-184.

Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG (2014) Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Molecular Endocrinology*, **28**, 1221-1238.

Clemente J, Ursell L, Parfrey L, Knight R (2012a) The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*, **148**, 1258-1270.

Consortium, The Human Microbiome Project (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, **486**, 207-214.

Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y (2015) Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. *PLOS ONE*, **10**, e0140301.

David LA, Maurice CF, Carmody RN, ym. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, **505**, 559-563.

De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, ym. (2010) Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 14691-14696.

Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA (2008) The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLOS Biology*, **6**, e280.

Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, ym. (2014) House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 805-810.

Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, ym. (2016) Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host & Microbe*, **19**, 731-743.

Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, ym. (2014) Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell*, **159**, 789-799.

Huffnagle GB, Noverr MC (2013) The emerging world of the fungal microbiome. *Trends in Microbiology*, **21**, 334-341.

Igai K, Itakura M, Nishijima S, ym. (2016) Nitrogen fixation and nifH diversity in human gut microbiota. *Scientific Reports*, **6**.

Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI (2011) Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, **474**, 327-336.

Kinross JM, Roon ACv, Holmes E, Darzi A, Nicholson JK (2008) The human gut microbiome: Implications for future health care. *Current Gastroenterology Reports*, **10**, 396-403.

Koren O, Goodrich J, Cullender T, ym. (2012) Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell*, **150**, 470-480.

LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M (2013) Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current Opinion in Biotechnology*, **24**, 160-168.

Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R (2012) Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, **489**, 220-230.

Modi SR, Collins JJ, Relman DA (2014) Antibiotics and the gut microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 4212.

Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, ym. (2012) Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science (New York, N.Y.)*, **336**, 1262-1267.

Pradeau T (2012) *The Limits of the Self - Immunology and Biological Identity*, 1st edn. Oxford University Press.

Reyes A, Haynes M, Hanson N, ym. (2010) Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*, **466**, 334-338.

Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, ym. (2015) The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease*, **26**, 1-17.

Round JL, Mazmanian SK (2009) The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 313-323.

Selosse M, Bessis A, Pozo MJ (2014) Microbial priming of plant and animal immunity: symbionts as developmental signals. *Trends in Microbiology*, **22**, 607-613.

Song SJ, Lauber C, Costello EK, ym. (2013) Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife*, **2**.

Tremaroli V, Bäckhed F (2012) Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, **489**, 242-249.