

Suolistomikrobiomin vaikutus Alzheimerin taudin kehitykseen

Senja Iskala

LuK-tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma

Oulun yliopisto

Marraskuu 2023

SISÄLLYSLUETTELO

Tiivistelmä	3
1. Johdanto	4
2. Alzheimerin tauti	5
3. Suolistomikrobiomi	7
3.1 Suolistomikrobiomi ja aivot.....	8
4. Suolistomikrobiomi ja Alzheimerin tauti.....	8
4.1. Suolistomikrobiomin vaikutus aivoveriestereseeseen.....	8
4.2. Suolistomikrobiomi ja neuroinflammaatio	10
4.3 Muita vaikutusmenetelmiä.....	11
5. Suolistomikrobiomin muutokset.....	13
5.1 Suolistomikrobiomiin vaikuttavat tekijät.....	14
6. Suolistomikrobiomi Alzheimerin taudin hoidossa.....	16
6.1 Pro- ja prebiootit	16
6.2 Ulosteensiirto	17
6.3 Muut hoito- ja ehkäisymenetelmät.....	18
7. Tulevaisuuden näkymät	19
8. Yhteenveto.....	19
9. Lähteet	21

Tiivistelmä

Alzheimerin tauti (AD) on neurodegeneratiivinen sairaus, jonka tyypillisiä oireita ovat kognition ja muistin heikentyminen. AD:n tyypillisiin patologisiin muutoksiin kuuluvat esimerkiksi proteiinikertymien muodostuminen ja krooninen neuroinflammaatio. AD:n kehittymiseen liittyy paljon kysymyksiä, sillä AD:n patologia ja molekulaariset reitit eivät ole vielä täysin tiedossa. Tuoreimmat tutkimukset ovat osoittaneet suolistomikrobiomin olevan vuorovaikutuksessa aivojen kanssa. Tämän yhteyden häiriöiden uskotaan vaikuttavan esimerkiksi AD:ssa. Suolistomikrobiomin ja AD:n välisen yhteyden tutkiminen mahdollistaa AD:n patologian paremman ymmärtämisen sekä mahdollisesti uusien hoito- ja ehkäisy menetelmien löytämisen.

Suolistomikrobiomin dysbioosi tarkoittaa suolistomikrobiomin monimuotoisuuden muutoksia. Monimuotoisuuden muutokset tapahtuvat pääjako-, suku- ja lajitasolla. Dysbioosissa suolistomikrobiomin rakenne muuttuu inflammaatiota estävän sijasta inflammaatiota edistäväksi. Suolistomikrobiomin dysbioosi on yhdistetty AD:n patologiaan muutoksiin, esimerkiksi neuroinflammaatioon, proteiinikertymien muodostumiseen sekä aivoveriesterien heikentymiseen. Patologiset muutokset lisäävät AD-potilaan kognitiivista heikentymistä ja muiden oireiden vakavuutta. Suolistomikrobiomin ja AD:n välinen yhteys on suhteellisen uusi tutkimusaihe, mutta se on herättänyt tutkijoiden mielenkiinnon ja tutkimukset aiheesta lisääntyvät jatkuvasti.

AD on etenkin ikääntyneiden ihmisten sairaus ja sen määrän oletetaan lisääntyvän tulevaisuudessa, sillä ikääntyvien määrä kasvaa globaalisti jatkuvasti. Siksi olisikin erityisen tärkeää, että AD:n patologiaa ymmärrettäisiin paremmin. Parempi patologian ymmärtäminen avaa uusia hoito- sekä ehkäisy menetelmiä ja auttaa aikaisempaan AD:n diagnosointiin, mikä auttaisi vähentämään vakavasti sairastuneiden määrää. Suolistomikrobiomin ja AD:n välisen suhteen löytämisen myötä uusia AD:n hoito- ja ehkäisy menetelmiä on kohdistettu suolistomikrobiomiin. Suolistomikrobiomiin kohdistetut hoitomekanismit ylläpitävät tai palauttavat suolistomikrobiomin tasapainon, jonka avulla ehkäistään AD:n progressiota ja varhaisessa vaiheessa sairauden kehittymistä. Suolistomikrobiomiin kohdistettuina hoitomenetelminä voisi toimia esimerkiksi pro- ja prebiootit, ulosteensiirto sekä suolistomikrobiomiin kohdistuvat AD-lääkkeet.

1. Johdanto

Neurodegeneratiivisilla sairauksilla tarkoitetaan sairauksia, joissa aivojen hermosolut rappeutuvat tai kuolevat johtaen aivojen ja keskushermoston häiriöihin (Przedborski ym., 2003). Alzheimerin tauti (AD) on yleisin dementiaa aiheuttava neurodegeneratiivinen sairaus (Calabrò ym., 2021). AD:n tautikuvaan kuuluu erityisesti muistin ja kognition heikentyminen, mutta esimerkiksi käytöksen ja liikkuvuuden muutokset ovat myös yleisiä. Tällaisia oireita aiheuttaa aivojen patologiset muutokset. Tyypillisiä AD:n neuropatologisia muutoksia ovat amyloidi- ja tauproteiinien kertyminen aivoihin sekä neuroinflammaatio, eli aivojen krooninen tulehdustila. Toistaiseksi ei ole kehitetty hoitomenetelmää, jolla AD-potilas voitaisiin parantaa tai sairauden progressio voitaisiin pysäyttää. Tämä johtuu siitä, että AD:n patologian edistymisestä tai molekulaarisista reiteistä ei tiedetä vielä tarpeeksi (Calabrò ym., 2021).

AD-potilaiden suolistomikrobiomin koostumuksen on huomattu poikkeavan terveistä yksilöistä (Chandra ym., 2023). Suolistomikrobiomilla tarkoitetaan ruuansulatuskanavassa eläviä mikrobeja, kuten bakteereja ja viruksia sekä niiden geneettistä materiaalia (De Vos ym., 2022). Suolistomikrobiomi vaikuttaa elimistön toimintoihin esimerkiksi tuottamalla metaboliitteja, jotka ylläpitävät elimistön tasapainoa vaikuttamalla immuunivasteeseen (Bairamian ym., 2022). Suolistomikrobiomin koostumukseen vaikuttaa useat eri tekijät, esimerkiksi ikääntyminen ja elintavat. Mikäli suolistomikrobiomin koostumus päätyy epätasapainoon, mikrobiomi päätyy dysbioosiin, jossa suolistomikrobiomin toiminnot häiriintyvät. Suolistomikrobiomin dysbioosi on assosioitu yhteen useiden AD:n patologisten muutosten kanssa (Tarawneh & Penhos, 2022). Sen uskotaan vaikuttavan ainakin amyloidi- ja tauproteiinien määrään, neuroinflammaatioon, elimistön immuunivasteeseen sekä aivoveriesteen lujuteen (Tarawneh & Penhos, 2022)

Suolistomikrobiomin ja AD:n välinen suhde on suhteellisen uusi löydös (Tarawneh & Penhos, 2022). Löydöksestä kiinnostavan tekee se, että AD:n patologian paremman ymmärtämisen lisäksi suolistomikrobiomin muokkaaminen voisi toimia AD:n hoidossa ja ehkäisemisessä. Muokkaaminen ja suolistomikrobiomin tasapainon ylläpito voisi tapahtua esimerkiksi pro- ja prebioottien avulla. Muokkaamisella tähdättäisiin AD:n patologisten muutosten kehittymisen ehkäisemiseen ja hidastamiseen (Tarawneh & Penhos, 2022). Dementiaa ja AD:ta sairastavien ihmisten määrän oletetaan lisääntyvän tulevaisuudessa, sillä nämä sairaudet ovat etenkin ikääntyneiden sairauksia, ja väestön ikääntymisen myötä ikääntyneiden määrä kasvaa. Tämä lisää tarvetta ymmärtää AD:n patologiaa ja löytää uusia hoitomenetelmiä (Calabrò ym., 2021).

Tutkielmassani käsittelen vuoteen 2023 mennessä julkaistua tutkimusdataa AD:n ja suolistomikrobiomin välisestä suhteesta. Tutkielmassani käyn läpi miten suolistomikrobiomi vaikuttaa AD:ssa, suolistomikrobiomissa tapahtuvia muutoksia, mahdollisia suolistomikrobiomiin kohdistettuja AD:n ehkäisy- ja hoitomenetelmiä sekä tutkimusaiheen tulevaisuutta. Tutkielmani tarkoituksena on antaa lukijalle kuva siitä, miten suolistomikrobiomi vaikuttaa AD:ssa ja miksi tämän aiheen tutkiminen on tärkeää.

2. Alzheimerin tauti

Dementialla tarkoitetaan aivoja ja hermosoluja rappeuttavia neurodegeneratiivisia sairauksia (World Health Organization, 2023). Dementiaan johtavat sairaudet aiheuttavat elämänlaadun heikentymistä vaikuttamalla negatiivisesti kognitioon. Neurodegeneratiivisia sairauksia ovat esimerkiksi AD, Parkinsonin tauti (PD) ja multippeliskleroosi (MS). Maailman terveysjärjestö WHO:n (World Health Organization) vuonna 2023 tehdyn raportin mukaan yli 55 miljoonaa ihmistä sairastaa dementiaa. AD on yleisin dementian syy, sillä 60–70 % kaikista dementiatapauksista arvioidaan johtuvan AD:sta (World Health Organization, 2023).

AD on etenevä sairaus, eli sen oireiden vakavuus lisääntyy sairauden edetessä (Calabrò ym., 2021). Sairauden eteneminen johtaa lopulta siihen, että itsenäinen elämä ei ole enää mahdollista (Pamanji & Selvin, 2023). Tyypillisiin AD:n oireisiin kuuluvat muistin ja ongelmanratkaisutaitojen heikentyminen, kielelliset ja visuaalisen hahmottamisen ongelmat sekä liikkumisvaikeudet ja kehon hallinnan menettäminen. Oireet johtuvat patologisista muutoksista aivoissa. Muutokset alkavat entorhinaalisessa aivokuoressa ja hippokampuksessa. Sairauden edetessä muutokset leviävät pitkin koko aivokuorta. Mitä suuremmalla osalla aivokuorta patologisia muutoksia on, sitä vaikeampana sairauden oireet ilmenevät. Aivojen patologiset muutokset aiheuttavat keskushermoston häiriöitä, jotka vaikuttavat AD:n oireiden vakavuuteen (Calabrò ym., 2021).

AD:n patologisina tunnusmerkkeinä toimivat etenkin amyloidi- β -peptidin ($A\beta$) muodostamat kertymät (Pamanji & Selvin, 2023). $A\beta$ -kertymät muodostavat aivoihin mikroskooppisia leesioita, joissa on $A\beta$ -ydin sekä epänormaaleja aksonipäätteitä (Calabrò ym., 2021). $A\beta$ muodostuu hermosoluissa isommasta amyloidin esiasteproteiinista (APP), joka pilkotaan normaalisti α - ja γ -sekretaasientsyymien avulla (Calabrò ym., 2021). APP:lla on tärkeä rooli hermosoluissa vaikuttaen esimerkiksi synapsin muodostumiseen sekä synaptiseen plastisuuteen (Gralle & Ferreira, 2007). AD:ssa α - ja γ -sekretaasientsyymien sijaan β - ja γ -

sekretaasiensyymit pilkkovat APP-molekyylin, jolloin muodostuu elimistölle haitallisia A β 40-, A β 42- sekä C99-peptidejä. A β 42-peptidin lisääntynyt määrä elimistössä johtaa neurotoksisia ominaisuuksia omaavien A β -oligomeerien muodostumiseen. AD:ssa nämä oligomeerit ryhmittyvät aivokalvon, aivoverisuonten sekä harmaan aineen ympärille. Näitä A β 42-oligomeerejä kutsutaan A β -kertymiksi.

Toinen yleinen AD:n tunnusmerkki on neurofibriinisolmut, jotka ovat tauproteiinin muodostamia säikeisiä neuroneiden rakenteita. Normaalisti tauproteiini on liittynyt mikrotubuluksiin ja säätelee niihin kiinnittyneiden fosfaattien määrää. AD:ssa tauproteiinin fosforylaatiomekanismit muuttuvat epänormaaleiksi, mikä johtaa fosforylaation lisääntymiseen. Tämä aiheuttaa tauproteiinien irtoamisen mikrotubuluksista. Irronneet hyperfosforyloituneet tauproteiinit kiinnittyvät toisiinsa muodostaen säikeisiä rakenteita, jotka muodostavat kertymiä eli neurofibriinisolmuja. Neurofibriinisolmuja muodostuu ensin transentorinaalisessa aivokuoressa ja AD:n edetessä ne levittyvät hippokampukseen ja lopulta ympäri aivokuorta. Molemmat näistä tunnusmerkeistä aiheuttavat AD:ssa kroonista neuroinflammaatiota eli aivojen jatkuvaa tulehdustilaa sekä synapsien häviämistä (synaptic loss) (Calabrò ym., 2021).

AD on hyvin kompleksinen sairaus, ja sen kehittymiseen tiedetään vaikuttavan ainakin useat eri ympäristötekijät, molekulaariset reaktioreitit (molecular pathways) ja muutamat geneettiset tekijät (Calabrò ym., 2021). Varhaisen iän AD (EOAD, Early onset Alzheimer's Disease) ilmaantuu ennen 60 vuoden ikää ja se johtuu geenimutaatioista kolmen geenin sisällä; APP, preseniliini 1 (PSEN1) ja preseniliini 2 (PSEN2). EOAD on autosomaattisesti dominantti sairaus ja se kattaa noin 5 % kaikista AD tapauksista. 95 % AD-potilaista sairaus ilmenee 60–65 vuoden iässä, jolloin sairautta kutsutaan myöhäisiän AD:ksi (LOAD, Late onset Alzheimer's Disease). LOAD ei ole yhtä selkeästi tietyistä geneeistä johtuva geneettinen tautimuoto, vaan siihen vaikuttavat todennäköisesti monet eri geenit, ympäristötekijät sekä molekulaariset reaktioreitit. Vaikuttavia mekanismeja AD:ssa uskotaan olevan ainakin mitokondriaaliset funktiot, kolesteroli- ja rasvahappomekanismit sekä suolistomikrobiomin muutokset. Ympäristötekijöitä, joiden tiedetään lisäävän AD:n riskiä, ovat esimerkiksi korkea ikä, sukupuoli, alhainen koulutustaso, tupakointi, ylipaino sekä diabetes. Vaikka vaikuttavia tekijöitä tunnetaan jonkin verran, AD:n patologiaa ei vielä täysin tunneta ja siten esimerkiksi toimivien hoitokeinojen löytäminen on haastavaa (Calabrò ym., 2021).

3. Suolistomikrobiomi

Ihmisen kehossa elää useita erilaisia mikrobiomeja, joista suurin on suolistomikrobiomi (De Vos ym., 2022). Suolistomikrobiomilla tarkoitetaan ruuansulatuskanavassa eläviä mikrobeja, esimerkiksi bakteereja, sieniä ja viruksia, sekä niiden geneettistä materiaa. Suolistomikrobiomi muodostuu jo synnytyksessä (De Vos ym., 2022) ja se muuttuu ihmisen elämän aikana riippuen useista eri tekijöistä (Chandra ym., 2023). Tällaisia tekijöitä ovat esimerkiksi ruokavalio, maantieteellinen sijainti, sukupuoli, ikä, liikunnan määrä ja unen määrä. Elimistö ja mikrobiomi ovat vuorovaikutuksessa toisiinsa, sillä elimistö antaa suolistomikrobiomille ravinteita sekä suojatun elinympäristön samalla kun suolistomikrobiomi osallistuu elimistössä esimerkiksi aineenvaihduntaan ja immuunipuolustukseen (De Vos ym., 2022). Suolistomikrobiomin koostumus vaihtelee suoliston kemiallisen koostumuksen, esimerkiksi pH:n ja hapen määrän, mukaan. Ohutsuolessa yleisiä mikrobeja ovat firmikuuttien ja proteobakteerien aerobiset lajit, kun taas paksusuolessa yleisiä sukuja ovat *Bakterioides*, aktinobakteerit ja verrucomikrobit (*Verrucomicrobia*). Paksusuolessa elää myös proteobakteerien ja firmikuuttien anaerobisia lajeja (De Vos ym., 2022).

Suolistomikrobiomilla on tärkeä rooli elimistön tasapainossa ja se onkin assosioitu niin suolistosairauksiin kuin suoliston ulkopuolisiin sairauksiin (De Vos ym., 2022). Suolistomikrobit muodostavat elimistölle tärkeitä metaboliitteja, esimerkiksi lyhytketjuisia rasvahappoja (SCFA, short chain fatty acids) sekä lipopolysakkarideja (LPS). Metaboliittien ja muiden suolistomikrobien valmistamien molekyylien avulla suolistomikrobiomi vaikuttaa useisiin kehon toimintoihin, esimerkiksi immunitettiin, signaalointiin sekä aineenvaihduntaan. Muutokset suolistomikrobiomissa heikentävät näitä kehon toimintoja, jolloin elimistön homeostasia päätyy epätasapainoon (De Vos ym., 2022). Tila, johon suolisto ajautuu tällaisten toimintahäiriöiden takia, on nimeltään suoliston dysbioosi. Dysbioosissa suolistomikrobiomin koostumus muuttuu yksipuolisemmaksi (Tarawneh & Penhos, 2022). Suolistomikrobiomin tiedetään vaikuttavan ainakin ärtyvän suolen oireyhtymään (IBS), tulehduksellisiin suolistosairauksiin (IBD), maksa- ja haimasairauksiin, ylipainoon, tyypin 2 diabetekseen, keliakiaan sekä paksusuolen syöpään. Lisäksi suoliston mikrobit osallistuvat aivojen hyvinvointiin ja suolistomikrobiomin dysbioosin tiedetään vaikuttavan myös neurologisiin sairauksiin (De Vos ym., 2022).

3.1 Suolistomikrobiomi ja aivot

Kuten muissakin kehonosissa, myös aivot ovat vuorovaikutuksessa suoliston ja mikrobiomin kanssa (Pamanji & Selvin, 2023). Aivojen ja suoliston välistä interaktiota kutsutaan aivo-suolistoakseliksi ja siihen kuuluu useita erilaisia vaikutusreittejä, esimerkiksi vagushermon (Goyal ym., 2021). Vaikutusreittien lisäksi suolistomikrobit ylläpitävät aivojen tasapainoa vaikuttamalla esimerkiksi dendriittien ja myeliinin tuotantoon sekä aivoveriестeen läpäisevyyteen (Pamanji & Selvin, 2023). Nämä kaikki tekijät vaikuttavat kognitiivisiin ja käytöksellisiin ominaisuuksiin. Aivo-suolistoakseli on hyvin tärkeässä osassa aivojen homeostasiassa ja siten suolistomikrobiomin dysbioosi vaikuttaa neurologisiin sairauksiin. Neurologiset sairaudet vaikuttavat keskus- ja ääreishermostoon ja niihin kuuluu esimerkiksi neurodegeneratiivisia sairauksia, aivokasvaimia, autismi sekä oppimishäiriöitä. Suolistomikrobiomin dysbioosi ei suoraan aiheuta sairauksia, mutta se lisää oireita ja vaikuttaa sairauden etenemiseen. Dysbioosi aiheuttaa aivo-suolistoakselilla signaalintihäiriöitä, metabolian epätasapainoa, häiriöitä immuunisysteemissä sekä lisää oksidatiivista stressiä. Neurologisia sairauksia, joihin suolistomikrobiomin tiedetään vaikuttavan, ovat AD, PD, MS, amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS), Huntingtonin tauti (HD) sekä skitsofrenia (Pamanji & Selvin, 2023).

4. Suolistomikrobiomi ja Alzheimerin tauti

Suolistomikrobiomin dysbioosi johtaa aivo-suolistomikrobiomi-akselin häiriöihin, jotka edistävät AD:n patologistia muutoksia (Tarawneh & Penhos, 2022). Aivo-suolistoakseliin muodostuvilla häiriöillä, jotka vaikuttavat AD:ssa, tarkoitetaan esimerkiksi aivoveriестeen ja suoliston läpäisevyyden ongelmia, kroonista neuroinflammaatiota sekä vagushermon toimintahäiriöitä. Suolistomikrobiomin dysbioosi vaikuttaa myös suoraan AD:n patologiaan tuottamalla metaboliitteja, jotka lisäävät A β -kertymien sekä neurofibriinisolmujen määrää (Tarawneh & Penhos, 2022).

4.1. Suolistomikrobiomin vaikutus aivoveriестeseen

Aivoveriesteellä tarkoitetaan plasman ja aivosolujen välistä estettä, joka säätelee aivoihin pääseviä ja sieltä poistuvia molekyyleja sekä signaaleja (Tang ym., 2020). Aivoverieste muun muassa estää toksiinien pääsyn aivoihin ja ehkäisee näin aivojen tulehdustilaa. Aivoveriesteen lujutta säätelee muun muassa tiivisliitokset, jotka koostuvat useista eri solutyypeistä, esimerkiksi perisytyteistä ja endoteelisistä soluista, sekä tiivisliitosten proteiineista. Aivoverieste vaurioituu esimerkiksi suolistomikrobiomin muutosten takia ja vaurioituneena sen lujuus heikentyy. Heikentyneen aivoveriesteen takia aivoihin pääsee haitallisia molekyylejä, jotka lisäävät esimerkiksi neuroinflammaatiota, keskushermoston tulehdustilaa sekä neurodegeneraatiota. Aivoveriesteen heikentyminen on liitetty neuronaalisten ja neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten AD:n ja MS:n kanssa (Tang ym., 2020). Suolistomikrobiomi vaikuttaa esimerkiksi metaboliittien avulla aivoveriesteen tiivisliitosten proteiinien määrään ja muihin aivoveriesteen funktioihin. Suolistomikrobiomin dysbioosin aiheuttamat muutokset aivoveriesteen rakenteessa johtavat AD patologian edistymiseen (Tang ym., 2020).

Aivoveriesteen tiivisliitosten heikentymisen on huomattu alkavan jo hyvin aikaisessa vaiheessa AD:n tautiprognessiossa (Tarawneh & Penhos, 2022). Tiivisliitosten heikentyminen vaikuttaa esimerkiksi siihen, että A β :n muodostumista kiihdyttäviä metaboliitteja ja molekyylejä pääsee enemmän aivoihin, mikä lisää A β -kertymien määrää. Tiivisliitosten heikentyminen johtuu niihin kuuluvien proteiinien, esimerkiksi okludiinin (occludin) ja klaudiini-5 (claudin-5), vähentymisestä. Braniste ym. (2014) suorittamassa tutkimuksessa huomattiin, että mikrobivapaissa hiirissä tiivisliitosten proteiineja ei muodostunut yhtä paljoa kuin hiirillä, joilla on homeostaattinen suolistomikrobiomi. Kun proteiineja ei tuotettu tarpeeksi, aivoveriesteen lujuus heikentyi. Proteiinituotanto kuitenkin saatiin palautettua, kun mikrobivapaiden hiirien suolistomikrobiomi palautettiin ulosteensiirrolla. Tutkijat päättelivät tuloksista, että suolistomikrobiomin muutokset vaikuttavat tiivisliitosten proteiineihin ja siten aivoveriesteen lujuuteen (Tarawneh & Penhos, 2022).

Suolistomikrobiomi vaikuttaa aivoveriesteen lujuuteen myös metaboliittien, kuten SCFA ja LPS, avulla (Tang ym., 2020). SCFA:t, eli lyhyet rasvahapot, ovat suolistomikrobien ravintokuidusta valmistamia metaboliitteja (Bostick ym., 2022). SCFA:lla on useita eri tehtäviä elimistössä ja aivojen hyvinvoinnissa. Normaalisti SCFA:t ovat avuksi aivoveriesteellä, sillä ne toimivat tärkeinä välittäjäaineina sekä stimuloivat synapsia ja vesikkeleiden toimintaa aivoveriesteellä. AD-potilailla SCFA tuottavien bakteerien määrä on vähäisempi kuin terveillä

yksilöillä, mikä johtaa aivoveriesteen toiminnan häiriintymiseen ja aivoveriesteen läpäisevyyden kasvuun (Bairamian ym., 2022).

LPS, eli lipopolysakkaridit, ovat bakteeriperäisiä endotoksiineja, joiden lisääntynyt määrä elimistössä on korreloitu sairauksien edistymiseen (Tarawneh & Penhos, 2022). LPS:n lisääntynyt määrä johtuu gram-negatiivisten bakteerien, esimerkiksi *Bacteroidetes*-päälahkoon kuuluvien bakteerien, lisääntyneestä määrästä suolistomikrobiomissa. LPS:n lisääntynyt määrä aktivoi suoliston muodostamaan enemmän inflammaatiosytokiineja, mikä lisää neuronaalista apoptoosia vaikuttaen siten aivoveriesteeseen (Tang ym., 2020). Lisäksi LPS:n uskotaan aktivoivan mikrogliaa tuhoamaan aivoveriesteen endoteelisiä soluja. Suolistomikrobiomin muodostamat metaboliitit vaikuttavat aivoveriesteeseen myös esimerkiksi endokriinisten reittien, immuunipuolustuksen sekä useiden muiden viestinvälitysketjujen kautta (Tang ym., 2020).

LPS:n lisäksi suolistomikrobiomi tuottaa myös muita AD:ta edistäviä metaboliitteja. Tällaisia suolistobakteeriperäisiä metaboliitteja ovat esimerkiksi trimetyyliamiini N-oksidi (trimethylamine N-oxide, TMAO) ja bakteeriperäiset sappihapot (Bairamian ym., 2022). Viallisen aivoveriesteen takia näitä toksisia metaboliitteja pääsee enemmän aivoihin, mikä lisää neurodegeneraatiota. Toksisilla metaboliiteilla on yhteys esimerkiksi kognitiivisiin häiriöihin sekä A β -kertymien määrän lisääntymiseen (Bairamian ym., 2022).

4.2. Suolistomikrobiomi ja neuroinflammaatio

Suolistomikrobiomi vaikuttaa neuroinflammaation, eli aivojen tulehdustilan, edistymiseen useita eri reaktioiteitä pitkin (Bostick ym., 2022). Aivojen tulehdustila ei yksinään aiheuta AD:ta, mutta se lisää sairauden vakavuutta vaikuttamalla esimerkiksi A β - ja taukertymien määrään (Calabrò ym., 2021). AD:ssa krooninen neuroinflammaatio johtuu pro- ja anti-inflammaatitekijöiden häiriöistä (Calabrò ym., 2021). Tällaisia tekijöitä ovat esimerkiksi mikroglia ja astrosyytit, joiden lisääntynyt aktivoituminen aiheuttaa neuroinflammaatiota (Tarawneh & Penhos, 2022). A β - ja tauproteiinikertymät stimuloivat mikrogliaa muodostamaan proinflammaatiosytokiinejä ja muita inflammaatitekijöitä, jotka lisäävät aivojen tulehdustilaa (Tarawneh & Penhos, 2022). Mikrogliaan lisäksi astrosyytit ovat tärkeitä aivojen immuunisoluja, joiden ylimääräinen aktivoituminen johtaa esimerkiksi neuroinflammaatioon, mutta niiden vaikutuksen ei uskota olevan yhtä suuri kuin mikrogliaan (Bairamian ym., 2022).

Suolistomikrobiomista peräisin olevat metaboliitit, kuten SCFA:t sekä LPS:t vaikuttavat muun muassa mikroglian ja astrozyttien aktivoitumiseen. AD:ssa näitä metaboliitteja ei muodostu oikein, jolloin vaikutus mikrogliaan ja astrozytteihin muuttuu neuroinflammaatiota aiheuttavaksi (Bairamian ym., 2022). Homeostaattisessa elimistössä SCFA:t ylläpitävät anti-inflammaatiovastetta edistämällä homeostaattisen mikroglian syntymistä ja vähentämällä proinflammaatiotekijöiden määrää elimistössä. Koska AD-potilaan suolistossa on vähemmän SCFA:ta tuottavia mikrobeja, proinflammaatiotekijöiden, esimerkiksi proinflammaatiosytokiinien, määrä lisääntyy elimistössä aiheuttaen neuroinflammaatiota.

LPS vaikuttaa neuroinflammaatioon vaikuttamalla esimerkiksi A β -kertymien määrään ja kokoon keräämällä amyloideja yhteen aivoissa. LPS:n on myös huomattu vaikuttavan esimerkiksi proinflammaatiosytokiinien määrään aktivoimalla astrozyttejä. SCFA:n ja LPS:n lisäksi on myös muita tapoja, miten suolistomikrobiomi vaikuttaa neuroinflammaatioon (Bairamian ym., 2022). Esimerkiksi mikrobiperäiset tryptofaani-johdannaiset vaikuttavat astrozyttien aktivaatioon (Chandra ym., 2023).

4.3 Muita vaikutusmenetelmiä

Neuroinflammaation ja aivoveriesteen lisäksi on lukuisia muita tapoja, joilla suolistomikrobiomin tiedetään tai uskotaan vaikuttavan AD:ssa (Goyal ym., 2021). Tällaisia tapoja ovat esimerkiksi suolistomikrobiomin vaikutus vagushermoon, amyloidien kertymiseen sekä suoliston läpäisevyyteen (Chandra ym., 2023). Vagushermon avulla suolistomikrobiomi pystyy kommunikoimaan aivojen kanssa vuorovaikutuksellisesti (Bairamian ym., 2022). Vagushermon on elimistön pisin aivohermo, joka kulkee paksusuolesta aivoihin (Chandra ym., 2023). Se on tärkeässä roolissa useissa elimistön tärkeimmissä funktioissa, esimerkiksi ruuansulatuksessa, hengityksessä sekä sykkeen tasaamisessa. Suolistomikrobiomi kommunikoi vagushermon kautta esimerkiksi välittäjäaineiden, kuten serotoniinin, dopamiinin ja gamma-amiinivoihapon (GABA) SCFA:n ja sytokiinien, avulla (Han ym., 2022). Vagushermon stimulaation on huomattu vähentävän neuroinflammaatiota ja lisäävän anti-inflammaatiotekijöiden määrää (Chandra ym., 2023). Vagushermon ja AD:n välistä yhteyttä ei olla vielä tutkittu paljoa, mutta mahdollisia vaikutusmekanismeja on kuitenkin esitetty (Han ym., 2022). Parkinsonin taudissa (PD) tyypillinen patologinen muutos on α -synukleini (α -synuclein, α -Syn) kertymien muodostuminen, mikä johtuu α -Synin vääränlaisesta laskostumisesta. Hermostoon vaikuttavien patogeenien lisääntyminen suoliston läpäisevyyden

vioittumisen seurauksena lisää α -Syn-kertymien määrää. α -Syn-kertymien uskotaan kulkeutuvan aivoihin vagushermon kautta. Tällaista vagushermon kautta tapahtuvaa α -Syn-kertymien lisääntymistä on ehdotettu tapahtuvaksi myös AD:ssa (Han ym., 2022). Vagushermon signaalien uskotaan vaikuttavan myös esimerkiksi neuroinflammaatioon sekä amyloidi- ja taukertymien muodostumiseen (Chandra ym., 2023).

Suolistomikrobiomin vaikutusta $A\beta$ -kertymien sekä tauproteeinin neurofibriinisolmuihin on käsitelty jo useassa eri kohdassa, mutta vaikutuksia on todennäköisesti aiemmin mainittujen lisäksi muitakin (Tarawneh & Penhos, 2022). Esimerkiksi pro-inflammaatiobakteerit *Esterichia coli* (*E.coli*) ja *Bacillus subtilis* erittävät amyloidipeptidiä Curli, joka vaikuttaa bakteerien kiinnittymiseen. Curli jakaa samanlaisia funktioita $A\beta$:n kanssa ja se pystyy kiinnittymään $A\beta$:n tapaan TRL2-reseptoriin (Toll-like receptor 2, TLR2). Kiinnittyminen reseptoriin edistää neuroinflammaatiota, sillä Curli vaikuttaa immuunisolujen ja proinflammaatiosytokiinien muodostumiseen. Lisäksi suolistomikrobiomissa tuotettu amyloidi pääsee kulkeutumaan aivoihin, jossa siitä muodostuu $A\beta$:ta. Tämä vaikuttaa $A\beta$ -kertymien määrään. Tapaa, millä amyloidi kulkeutuu suolistosta aivoihin ei vielä tarkalleen tiedetä. Amyloidin määrän lisääntymisen lisäksi suolistomikrobiomi vaikuttaa neurofibriinisolmujen määrään. Useiden bakteerien solunulkopuolista DNA:ta on havaittu aivoista kuolemanjälkeisissä AD-tutkimuksissa. Tutkimuksista on löydetty esimerkiksi *E.colin* ja *Porphyromonas gingivalis* (*P. giginvalis*) solunulkopuolista DNA:ta. Bakteeriperäisen DNA:n on huomattu vaikuttavan taun väärinlaskostumiseen ja siten neurofibriinisolmujen lisääntymiseen (Tarawneh & Penhos, 2022).

Aivoveriестeen heikentymisen lisäksi suolistomikrobiomi aiheuttaa suolen tiiviyden heikentymistä (Bairamian ym., 2022). Suolen limakalvo on suolen pinnalle muodostunut este, joka suojaa elimistöä patogeeneiltä ja muilta haitallisilta molekyyileiltä. Limakalvon ominaisuuksiin ja läpäisevyyteen vaikuttaa vahvasti suolistomikrobiomin koostumus. AD-potilailla suoliston läpäisevyydelle tärkeät mikrobisuvut ovat vähentyneet samalla kun haitallisten sukujen yleisyys on lisääntynyt (Tarawneh & Penhos, 2022). Kuten aivoveriестeessä, tämä aiheuttaa suoliston tiivisliitosten heikentymistä, mikä johtaa haitallisten patogeenien ja molekyylien pääsemisen suolistosta elimistöön. Haitallisten metaboliittien, kuten LPS:n ja mikrobiperäisen amyloidin, pääseminen verenkiertoon lisää esimerkiksi amyloidin kertymistä vaikuttaen siten AD:n tautikuvan edistymiseen (Bairamian ym., 2022). Lisäksi suoliston läpäisevyyden heikentyminen lisää elimistön kroonista inflammaatiota, mikä lisää myös neuroinflammaatiota (Bostick ym., 2022).

5. Suolistomikrobiomin muutokset

Suolistomikrobiomin muutoksilla tarkoitetaan suolistomikrobiomin monimuotoisuuden yksipuolistumista ja valtalajien muutoksia (Tarawneh & Penhos, 2022). Tällaiset muutokset johtavat AD:n ja muiden sairauksien ilmentymiseen ja edistymiseen johtuen esimerkiksi metaboliittien liiallisesta tai liian vähäisestä tuotannosta. AD-potilaiden suolistomikrobiomi on terveisiin yksilöihin verrattuna vähäisempi ja sen muutoksia on huomattu tapahtuvan niin luokka-, heimo- kuin sukutasolla (Tarawneh & Penhos, 2022). Esimerkiksi firmikuuttien ja aktinobakteerien määrä on huomattavan vähentynyt AD-potilailla (Tarawneh & Penhos, 2022). Firmikuutit, esimerkiksi heimot *Ruminococcaceae* ja *Clostridiaceae*, ovat tärkeässä roolissa SCFA:n tuotannossa ja ne estävät esimerkiksi amyloidien kertymistä aivoihin (Han ym., 2022). Kuten osiossa 4 on käsitelty, SCFA:n tuotannon pienentyminen ja amyloidien lisääntynyt kertyminen vaikuttavat molemmat esimerkiksi neuroinflammaation lisääntymiseen ja aivoveriesteen heikentymiseen. Aktinobakteereista esimerkiksi suvun *Bifidobacterium* bakteerit ovat vähentyneet AD-potilailla. *Bifidobacterium* on tärkeässä roolissa neuronaalisen välittäjäaine GABA:n tuotannon lisäämisessä. GABA:n tuotannon vähentyminen johtaa esimerkiksi vagushermon vialliseen toimintaan (Han ym., 2022).

Vaikka useiden mikrobien määrä on vähentynyt AD:ssa, eräiden mikrobien määrän on huomattu lisääntyvän AD-potilailla (Tarawneh & Penhos, 2022). Esimerkiksi *Bacterioidetes*-pääjakson bakteerien *Bacterioides* ja *Alistipes* määrä on lisääntynyt. Nämä bakteerit tuottavat LPS:ää ja niiden määrän lisääntyminen johtaa kognitiiviseen heikentymiseen. Myös proteobakteereja on enemmän AD-potilaiden suolistossa verrattuna terveisiin yksilöihin (Hung ym., 2022). Proteobakteerit, esimerkiksi *E.coli*, lisäävät AD patologiaa vaikuttamalla sytokiinien määrään ja erittämällä esimerkiksi aiemmin mainittua Curli-amyloidia (Hung ym., 2022).

AD:ssa anti-inflammaatiobakteerit, kuten *Eubacterium rectale*, ovat vähentyneet ja proinflammaatiobakteerit, kuten *Escherichia-Shigella*, ovat lisääntyneet (Tarawneh & Penhos, 2022). Tällaiset muutokset suolistomikrobiomissa lisäävät elimistön tulehdustilaa. AD-potilaiden aivoista on myös löydetty kuolemanjälkeisissä tutkimuksissa patogeenien, kuten *Chlamydia pneumoniae* ja *Borrelia burgdorferi*, metaboliitteja. Tämän uskotaan viittaavan siihen, että tällaiset patogeenit lisäävät suolistomikrobiomin dysbioosia (Goyal ym., 2021) ja niiden tuottamien metaboliittien uskotaan lisäävän amyloidin kertymistä aivoihin (Tarawneh &

Penhos, 2022). Näistä löydöksistä voidaan päätellä, että AD:ssa suolistomikrobiomissa lisääntyä esimerkiksi LPS:ää ja muita haitallisia metaboliitteja tuottavat mikrobit samalla, kun hyvinvointia ja inflammaatiota hillitsevät mikrobit vähentyvät (Tarawneh & Penhos, 2022).

5.1 Suolistomikrobiomiin vaikuttavat tekijät

Kuten aiemmin tutkielmassani on kerrottu, suolistomikrobiomiin vaikuttavia tekijöitä ovat ainakin ikääntyminen ja elämäntavat kuten uni, ravinto, stressi ja liikunta (Tarawneh & Penhos, 2022). Koska elämäntapojen ajatellaan olevan niin isossa roolissa suolistomikrobiomin muutoksissa, elämäntapojen muutos voisi toimia helppona tapana vähentää AD:n riskiä. Ikääntymisen myötä suolistomikrobiomin rakenne muuttuu kohti dysbioosia. Suolistomikrobiomin koostumus muuttuu anaerobisemmaksi ja lisäksi esimerkiksi välittäjäaineita tuottavien mikrobien, kuten *Bifidobacteriumin* ja *Lactobacilluksen* määrä vähentyvät linkittyen kognitiiviseen heikentymiseen. Lisäksi vanhempien ihmisten suolistossa on enemmän patogeenejä, jotka lisäävät inflammaation oireita (Tarawneh & Penhos, 2022). Ikääntymisen myötä tapahtuvat suolistomikrobiomin muutokset johtuvat esimerkiksi ruuansulatuskanavan fysiologisesta heikentymisestä ja ikääntymisen myötä lisääntyneestä elimistön inflammaatiosta (Ghosh ym., 2022). Lisäksi myös edellä mainitut elämäntavat vaikuttavat ikääntymisestä johtuviin suolistomikrobiomin muutoksiin (Ghosh ym., 2022).

Länsimaalaisen ruokavalion, eli paljon sokeria ja tyydyttyneitä rasvoja sisältävän ruokavalion tiedetään lisäävän AD:n sekä suolistomikrobiomin dysbioosin riskiä (Tarawneh & Penhos, 2022). Ruokavaliosta johtuvat muutokset suolistomikrobiomissa vaikuttavat AD:n tautikuvan kehitykseen. Rasvaisen ruokavalion, eli HFD:n (high fat diet) aikaansaamat muutokset suolistomikrobiomissa johtavat esimerkiksi suoliston tulehdustilaan, oksidatiiviseen stressiin, epätasapainoiseen signaalointiin sekä neuronaaliseen apoptoosiin, mitkä kaikki lisäävät AD:n riskiä. HFD vaikuttaa vähentävästi ainakin firmikuuttien määrään, ja sen tiedetään myös lisäävän esimerkiksi *Bakterioidetes* määrää. Näin HFD esimerkiksi lisää LPS:n määrään elimistössä ja krooniseen inflammaatioon. HFD:n lisäksi on huomattu, että vähäkuituinen ruokavalio vaikuttaa negatiivisesti tärkeitä metaboliitteja, kuten SCFA:ta, tuottavien mikrobeiden määrään (Tarawneh & Penhos, 2022).

Negatiivisesti korreloitujen ruokavalioiden lisäksi myös terveellisen ruokavalion ja AD:n välillä on löytynyt yhteys (Tarawneh & Penhos, 2022). Esimerkiksi Välimeren ruokavalion ja ketogeenisen ruokavalion on huomattu ehkäisevän AD:n edistymistä. Välimerellinen

ruokavalio, eli paljon tyydyttymättömiä rasvoja, hedelmiä, vihanneksia ja täysjyvää sisältävä ruokavalio, lisää suolistomikrobiomin monimuotoisuutta ja SCFA:ta tuottavien mikrobien määrää suolistossa. Ketogeenisen ruokavalion on huomattu vähentävän ainakin oksidatiivista stressiä ja A β :n määrää. Myös esimerkiksi vitamiineja, mineraaleja ja kuituja sisältävän ravinnon on huomattu ehkäisevän kognitiivista heikentymistä ja proteiinikertymien muodostumista, mikä vähentää AD:n riskiä (Tarawneh & Penhos, 2022). Koska ruokavaliolla on niin suuri vaikutus suolistomikrobiomin homeostasiaan, terveellistä ruokavaliota pidetään yksinkertaisena tapana vähentää AD:n riskiä (Chandra ym., 2023).

Unen määrä vaikuttaa AD:n vakavuuteen, sillä unen aikana elimistö poistaa amyloidia (Tarawneh & Penhos, 2022). Vähäisen unen takia A β -kertymien määrä lisääntyy, mikä vaikuttaa AD:n edistymiseen. Unen on huomattu vaikuttavan myös suolistomikrobiomiin. Vähäisen unen takia tapahtuneet suolistomikrobiomin muutokset vaikuttavat esimerkiksi LPS-synteesiin sekä immuunisysteemin häiriöihin. Unen ja suolistomikrobiomin välinen yhteys on kaksisuuntainen, sillä suolistomikrobiomin koostumus vaikuttaa unenmäärään ja laatuun. Koska uni vaikuttaa sekä AD:seen että suolistomikrobiomiin, uskotaan unen vaikuttavan myös AD:n ja suolistomikrobiomin väliseen suhteeseen. AD:n, suolistomikrobiomin ja unen välillä uskotaan olevan hyvin monimutkainen yhteys (Chandra ym., 2023). Tässä yhteydessä sekä univaje että suolistomikrobiomi vaikuttavat toisiinsa ja lisäävät siten AD:n vakavuutta (Chandra ym., 2023).

Liikunnan on huomattu vähentävän kognitiivista heikentymistä sekä dementiariskiä (Tarawneh & Penhos, 2022). Liikunta ja muutenkin aktiivinen elämäntapa vähentää A β -kertymien ja neurofibriinisolmujen määrää ja elimistön inflammaatiota sekä lisää esimerkiksi lipidien metaboliaa ja kognitiivista hyvinvointia. Tutkimuksien pohjalta on esitetty, että liikunta vähentää AD:n tautikuvaa ja lisää aivojen hyvinvointia suolistomikrobiomin avulla. Väitettä tukee se, että liikunta lisää SCFA:ta tuottavien mikrobien, esimerkiksi firmikuuttien, määrää suolistossa ja vähentää LPS:n liiallista tuotantoa. Lisäksi on huomattu, että liikunta ehkäisee HFD:n aiheuttamia suolistomikrobiomin muutoksia (Tarawneh & Penhos, 2022).

Näiden tekijöiden lisäksi esimerkiksi stressi ja ympäristötekijät vaikuttavat suolistomikrobiomin ja AD:n väliseen akseliin (Tarawneh & Penhos, 2022). Stressi vaikuttaa esimerkiksi hypotalamus-aivolisäkeakselin (hypothalamic-pituitary axis, HPA) kautta suolistomikrobiomin homeostasiaan lisäämällä suoliston läpäisevyyttä. Ympäristötekijät, kuten ilmansaasteet, vähentävät anti-inflammaatiomikrobien määrää suolistossa, mikä vaikuttaa A β -

kertymien lisääntyneeseen muodostumiseen, neuronien häviämiseen sekä kognitiiviseen heikentymiseen (Chandra ym., 2023). On myös hyvin todennäköistä, että on olemassa muitakin tekijöitä, jotka vaikuttavat AD-suolistomikrobiomi-akseliin, mutta niitä ei olla vielä löydetty tai tutkittu kunnolla. Tällaisten tekijöiden löytäminen olisi tehokas tapa tutkia AD:n patologiaa ja löytää menetelmiä, joilla vähentää AD:n riskiä (Chandra ym., 2023).

6. Suolistomikrobiomi Alzheimerin taudin hoidossa

Suolistomikrobiomin hyvinvoinnin ylläpidon uskotaan olevan toimiva tapa ehkäistä ja hoitaa AD:ta (Tarawneh & Penhos, 2022). Suolistomikrobiomiin kohdistettuja AD:n hoitomenetelmiä ovat esimerkiksi pro- ja prebiootit, ruokavalion muutokset sekä ulosteensiirto (Bairamian ym., 2022). Lisäksi tutkijat ovat kehittäneet myös AD:n hoitoon lääkkeitä, jotka kohdistetaan suolistomikrobiomiin (Chandra ym., 2023). Suolistomikrobiomin muokkaamisella pystytään hillitsemään useita AD:n patologisia muutoksia, esimerkiksi neuroinflammaatiota, aivoveriестeen hajoamista sekä hillitsemään kognitiivista heikentymistä tai parhaassa tilanteessa jopa ehkäisemään AD:n puhkeaminen (Tarawneh & Penhos, 2022).

6.1 Pro- ja prebiootit

Probiootit ovat terveydelle tärkeitä suolistobakteereita, joita käytetään säilyttämään suolistomikrobiomin tasapano ja vähentämään sairauksien edistymistä ja vakavuutta (Chandra ym., 2023). Probiootteja saa ravinnosta, esimerkiksi kefiristä, jogurtista, tai ravintolisistä (Salminen & Rautava, 2021). Probioottien käyttämisen on huomattu vaikuttavan ainakin suolistomikrobiomin monipuolisuuteen, parantavan suoliston ja aivoveriестeen tiiviyttä, ehkäisevän amyloidin kertymistä, vähentävän elimistön inflammaatiota sekä ehkäisevän kognitiivista heikentymistä (Tarawneh & Penhos, 2022). Yleisiä probiooteissa käytettäviä bakteereita on bidifobakteerit sekä *Lactobacillus*. Esimerkiksi *Bifidobacterium longum* NK46 sisältävän probiootin lisääminen hiirien ruokavalioon vähensi AD:n oireita estämällä suoliston dysbioosia ja vähentämällä LPS:ää tuottavien bakteerien määrää. Kliinisissä tutkimuksissa probioottirikas ruokavalio esti kognitiivista heikentymistä vähentämällä esimerkiksi A β :n määrää elimistössä. Probioottien on myös huomattu parantavan muiden AD:n hoitomenetelmien, esimerkiksi liikunnan (Chandra ym., 2023) ja AD-lääke memantiinin,

vaikutusta elimistöön (Bairamian ym., 2022). Probioottien käyttö on osoittautunut lupaavaksi tavaksi ehkäistä ja hoitaa AD:ta, mutta enemmän pitkäaikaisempia ja laajempia tutkimuksia tarvitaan, ennen kuin ne voitaisiin ottaa kliinisesti yleiseen käyttöön (Chandra ym., 2023).

Prebiootit ovat suolistomikrobiomille tarkoitettuja ravinteita (Chandra ym., 2023). Tällaiset ravinteet, esimerkiksi lyhytketjuiset hiilihydraatit (Tarawneh & Penhos, 2022), eivät imeydy ihmisen ruuansulatukseen vaan ne päätyvät hyödyllisten mikrobien käyttöön suolistomikrobiomissa (Chandra ym., 2023). Prebiootit voivat olla esimerkiksi SCFA:ta tuottaville bakteereille käymiseen tarvittavia ravinteita. Mannaanioligosakkaridi (mannan oligosaccharide), eli SCFA:ta tuottaville bakteereille suunnattu prebiootti, vähentää kognitiivista heikentymistä, A β -kertymien määrää, mikroglian aktivaatiota sekä suolistomikrobiomin muutoksia. Lisäksi esimerkiksi ksylo-oligosakkaridi-prebiootin on huomattu lisäävän tiivisliitosten proteiinituotantoa mikroobeissa vaikuttaen siten aivoveriesteren lujuuteen. Vaikka prebiooteilla on probioottien tavoin lupaava vaikutus kognition ylläpitoon ja AD oireiden lievittämiseen, laajempia tutkimuksia tarvitaan varmistamaan ennen prebioottien kliinistä käyttöönottoa. Sekä probiootteja, että prebiootteja tulisi tutkia erilaisten potilasryhmien, esimerkiksi iäkkäiden, immuunisairaiden ja kriittisesti sairaiden, sisällä ja varmistaa, että kliininen käyttö on varmasti kaikille turvallista (Tarawneh & Penhos, 2022).

6.2 Ulostensiirto

Tuoreissa tutkimuksissa ulosteensiirtoa (fecal matter transplant, FMT) on tutkittu suolistomikrobiomin manipulaatiossa ja mahdollisesti AD:n hoitomenetelmänä (Chandra ym., 2023). FMT:ssä terveen yksilön ulostetta siirretään potilaaseen (Bairamian ym., 2022), jolloin FMT:n on tarkoitus muokata suolistomikrobiomin koostumusta dysbioosista takaisin homeostaattiseen tilaan (Tarawneh & Penhos, 2022). Tällä hetkellä FMT:tä käytetään ainoastaan uusiutuvan *Clostridium difficile*-infektion hoitoon, mutta sen uskotaan olevan potentiaalinen hoitokeino sairauksissa, joissa suolistomikrobiomi on linkitetty patologiseen edistymiseen (Chandra ym., 2023). Eläinkokeissa FMT:n huomattiin vähentävän suoliston dysbioosin lisäksi A β :n kertymistä, tauproteiinien hyperfosforylaatiota ja inflammaatiotekijöitä (Bairamian ym., 2022). FMT:n on myös huomattu vaikuttavan myös astrosyyttien aktivaatiota vähentävästi (Bairamian ym., 2022).

Vaikka FMT:n käytöstä AD:n hoidossa on lupaavaa näyttöä, FMT:n käyttöönottoon liittyy useita kysymyksiä (Bairamian ym., 2022). Toistaiseksi FMT:n vaikutusta AD:n hoidossa ei olla

tutkittu ihmisillä ollenkaan, joten menetelmän kliininen käyttöönotto ei ole vielä mahdollista. Lisäksi FMT on kiistanalainen aihe ja esimerkiksi sen turvallisuudesta tai tehokkuudesta ei ole vielä tarpeeksi näyttöä (Tarawneh & Penhos, 2022). Lisäksi luovuttajiin ja vastaanottajiin liittyviä riskejä on tutkittava enemmän ennen kliinisiä tutkimuksia ja FMT:n käyttöönottoa (Tarawneh & Penhos, 2022).

6.3 Muut hoito- ja ehkäisymenetelmät

Probioottien, prebioottien ja ulosteensiirron lisäksi suolistomikrobiomia muokkaavat lääkkeet nähdään potentiaalisena AD:n hoitomenetelmänä (Chandra ym., 2023). Esimerkiksi vuonna 2019 kehitetty natriumoligomannaatti (sodium-oligomannate) GV-971 on lääke, joka vähentää AD:n patologiaa suolistomikrobiomia muokkaamalla. GV-971 estää suolistomikrobiomin dysbioosia ja vähentää elimistön inflammaatiota sekä neuroinflammaatiota (Chandra ym., 2023). Keinotekoiset probiootit (engineered probiotics) ovat tutkijoiden valmistamia probiootteja, joiden avulla voidaan geneettisesti muokata mikrobeja sekä niiden funktioita (Chandra ym., 2023). Keinotekoisien probioottien avulla mikrobeihin kohdistetaan stimulusta, jonka avulla ne saadaan tuottamaan elimistölle tärkeitä metaboliitteja. Toistaiseksi keinotekoisia probiootteja käytetään suolistosairauksien hoitoon, mutta se voisi olla toimiva hoitomenetelmä myös neurologisille sairauksille kuten AD:lle (Chandra ym., 2023). Pro- ja prebioottien lisäksi on olemassa postbiootteja (Goyal ym., 2021). Postbiooteissa on suolistomikrobiomin muodostamia metaboliitteja, esimerkiksi SCFA:ta (Bairamian ym., 2022). Postbiootit toimivat kuin probiootit, mutta postbiooteissa elimistöön ei lisätä eläviä mikrobeita toisin kuin probiooteissa. Postbioottien käyttö olisi hyödyllistä esimerkiksi potilaille, joilla on vaurioitunut immuunisysteemi, minkä takia elävien mikrobeiden käyttäminen olisi heille riskialtista (Bairamian ym., 2022).

Esiteltyjen hoitomekanismien lisäksi on myös muita mahdollisia suolistomikrobiomiin vaikuttavia AD:n hoitomenetelmiä (Chandra ym., 2023). Mahdollisia mekanismeja ovat esimerkiksi antibiootit sekä butyraattia tuottavien mikrobien lisääminen elimistöön (Tarawneh & Penhos, 2022). Suolistomikrobiomiin kohdistettujen antibioottien on huomattu ainakin vähentävän A β :ta, mikroglian aktivaatiota ja proinflammatorisytokiinien muodostumista. Butyraatti vaikuttaa elimistön hyvinvointiin esimerkiksi ylläpitämällä kognitiota. Butyraattia tuottavien bakteerien, esimerkiksi *Clostridium tyrobutyricum*, lisääminen elimistöön vähentää LPS:tä johtuvaa inflammaatiota ja ylläpitää aivoveriестeen lujuutta (Tarawneh &

Penhos, 2022). Suolistomikrobiomiin kohdistuvat hoitomenetelmät AD:ssa ovat hyvin potentiaalisia menetelmiä, mutta aiheen uutuuden takia ne vaativat vielä paljon lisätutkimusta (Chandra ym., 2023).

7. Tulevaisuuden näkymät

Suolistomikrobiomin muutoksia AD:ssa on tärkeä tutkia enemmän, sillä aiheeseen liittyy vielä hyvin paljon kysymyksiä (Tarawneh & Penhos, 2022). Laajoja tutkimuksia tarvitaan niin suolistomikrobiomin muutoksista, AD:n ja suolistomikrobiomin yhteydestä kuin hoitomenetelmistä. Tutkiminen on tärkeää, jotta uusia hoitomenetelmiä kehitettäisiin ja AD:ta olisi helpompi diagnosoida aikaisemmin (Rasmussen & Langerman, 2019). Aikaisemman diagnosoinnin avulla AD:n hoito voitaisiin aloittaa aikaisemmin, mikä parhaassa tapauksessa ehkäisisi vakavimpien oireiden ilmentymisen ja hidastaisi taudin progressiota kohti AD:n vakavimpia tautimuotoja (Rasmussen & Langerman, 2019).

Toistaiseksi on tehty hyvin vähän kliinisiä tutkimuksia suolistomikrobiomin ja AD:n välisestä suhteesta (Tarawneh & Penhos, 2022). Nimenomaan kliiniset tutkimukset ovat tärkeitä, sillä suolistomikrobiomi on hyvin lajikohtainen ja siten eläinkokeiden tulokset eivät ole suoraan verrannollisia ihmisiin. Lisäksi toistaiseksi suoritettujen kliinisten tutkimusten tulokset ovat olleet hyvin pieniä ja kaikkia mahdollisesti vaikuttavista tekijöistä, esimerkiksi sukupuolta ja maantieteellistä sijaintia, ei ole otettu huomioon. Siksi olisi tärkeä tehdä laajoja, erilaisia ihmisiä sisältäviä tutkimuksia, jotta esimerkiksi suolistomikrobiomin muutoksista ja hoitomenetelmien sopivuudesta saisi mahdollisimman kattavaa tietoa (Chandra ym., 2023).

Uudet geenitekniset ja muut bioinformatiikan työkalut avaavat varmasti tulevaisuudessa uusia tapoja tutkia aivo-suolistomikrobiomi-akselin yhteyttä ja sitä, miten suolistomikrobiomi oikeasti vaikuttaa AD:ssa (Chandra ym., 2023). Uudet työkalut avaavat entistä paremmat mahdollisuudet tutkia suolistomikrobiomin vaikutusta eri patologisiin muutoksiin sekä ylipäättään suolistomikrobiomin vaikutusta aivoihin (Bostick ym., 2022).

8. Yhteenveto

Dementiaa sairastaa noin 55 miljoonaa ihmistä ja sairastapausten määrä kasvaa noin 10 miljoonalla vuosittain (World Health Organization, 2023). AD aiheuttaa jopa 60–70 %

dementiatapauksista. Nykyiset AD lääkkeet keskittyvät vähentämään oireita ja lisäämään elämänlaatua, mutta toistaiseksi ei ole olemassa hoitomenetelmää, jonka avulla AD:n progressio pystyttäisiin pysäyttämään tai AD- potilaan voisi parantaa kokonaan. Siksi olisi tärkeää löytää uusia hoitomekanismeja, jotka keskittyvät nimenomaan progression pysäyttämiseen sekä AD:n parantamiseen. Toistaiseksi myös AD:n ehkäisyyn keskittyvien mekanismien kartoittaminen on tärkeää, jotta AD:n potilasmäärä ei pääsisi kasvamaan (World Health Organization, 2023)

AD on monista tekijöistä johtuva neurodegeneratiivinen sairaus, jota aiheuttaa useat eri tekijät (Tarawneh & Penhos, 2022). AD:n patologiaan liittyy yhä useita kysymyksiä ja sitä tulee tutkia useasta eri näkökulmasta, jotta sairautta ymmärrettäisiin paremmin. Suolistomikrobiomin vaikutus AD:ssa on uusi ja lupaava tutkimusaihe AD:n patologiasta. Suolistomikrobiomin tiedetään vaikuttavan aivoihin ja keskushermoston homeostasiaan (Bairamian ym., 2022). Koska suolistomikrobiomi vaikuttaa homeostasiaan niin laajasti, suolistomikrobiomin dysbioosin uskotaan aiheuttavan AD:n patologian edistymistä. Suolistomikrobiomin dysbioosi johtaa esimerkiksi SCFA:ta tuottavien sekä anti-inflammaatiomikrobien vähentymiseen ja LPS:ää tuottavien sekä proinflammaatiomikrobien lisääntymiseen. Tällaiset muutokset johtavat esimerkiksi A β -kertymien ja neurofibriinisolmujen lisääntymiseen, elimistön ja aivojen inflammaatiotilaan sekä aivoveriesterien ja suoliston lujisuuden heikentymiseen (Bairamian ym., 2022). Laajoja kliinisiä tutkimuksia aiheesta tarvitaan yhä, mutta jo nykyisen näytön perusteella suolistomikrobiomiin kohdistuvat hoitomenetelmät voisivat toimia AD:n ehkäisyssä sekä hoidossa. Esimerkiksi elämäntapojen muutoksilla ja pro- ja prebiooteilla pystyy ehkäisemään suoliston dysbioosia ja siten myös mahdollisesti AD:n patologiaa (Tarawneh & Penhos, 2022).

Vaikka suolistomikrobiomin ja AD:n välisestä yhteydestä ymmärretään jo paljon, aiheesta ei ymmärretä tarpeeksi esimerkiksi hoitomenetelmien käyttöönottoon (Chandra ym., 2023). Jotta aihetta voisi ymmärtää paremmin, tarvitaan uusilla mekanismeilla ja näkökulmilla suoritettuja tutkimuksia. Uusien tutkimuksien tulisi auttaa ymmärtämään ja löytämään reittejä, joilla suolistomikrobiomi vaikuttaa AD:n patologiaan (Goyal ym., 2021).

9. Lähteet

- Bairamian, D., Sha, S., Rolhion, N., Sokol, H., Dorothée, G., Lemere, C. A., & Krantic, S. (2022). Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. Teoksessa *Molecular Neurodegeneration* (Vsk. 17, Numero 1). <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00522-2>
- Bostick, J. W., Schonhoff, A. M., & Mazmanian, S. K. (2022). Gut microbiome-mediated regulation of neuroinflammation. Teoksessa *Current Opinion in Immunology* (Vsk. 76). <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102177>
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Guan, N. L., Kundu, P., Gulyás, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B. T., Diamond, B., & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*, 6(263). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>
- Calabrò, M., Rinaldi, C., Santoro, G., & Crisafulli, C. (2021). The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS Neuroscience*, 8(1). <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005>
- Chandra, S., Sisodia, S. S., & Vassar, R. J. (2023). The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. Teoksessa *Molecular Neurodegeneration* (Vsk. 18, Numero 1). <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00595-7>
- De Vos, W. M., Tilg, H., Van Hul, M., & Cani, P. D. (2022). Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, 71(5). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
- Ghosh, T. S., Shanahan, F., & O'Toole, P. W. (2022). The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. Teoksessa *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vsk. 19, Numero 9). <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x>
- Goyal, D., Ali, S. A., & Singh, R. K. (2021). Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. Teoksessa *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vsk. 106). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110112>

- Gralle, M., & Ferreira, S. T. (2007). Structure and functions of the human amyloid precursor protein: The whole is more than the sum of its parts. Teoksessa *Progress in Neurobiology* (Vsk. 82, Numero 1). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.02.001>
- Han, Y., Wang, B., Gao, H., He, C., Hua, R., Liang, C., Zhang, S., Wang, Y., Xin, S., & Xu, J. (2022). Vagus Nerve and Underlying Impact on the Gut Microbiota-Brain Axis in Behavior and Neurodegenerative Diseases. Teoksessa *Journal of Inflammation Research* (Vsk. 15). <https://doi.org/10.2147/JIR.S384949>
- Hung, C. C., Chang, C. C., Huang, C. W., Nouchi, R., & Cheng, C. H. (2022). Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Ageing, 14*(1). <https://doi.org/10.18632/aging.203826>
- Pamanji, R., & Selvin, J. (2023). Human Microbiome and the Neurological Disorders. Teoksessa *Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics*. https://doi.org/10.1007/978-981-99-1463-0_8
- Rasmussen, J., & Langerman, H. (2019). <p>Alzheimer's Disease – Why We Need Early Diagnosis</p>. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, Volume 9*. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s228939>
- Tang, W., Zhu, H., Feng, Y., Guo, R., & Wan, D. (2020). The impact of gut microbiota disorders on the blood–brain barrier. Teoksessa *Infection and Drug Resistance* (Vsk. 13). <https://doi.org/10.2147/IDR.S25440>
- Tarawneh, R., & Penhos, E. (2022). The gut microbiome and Alzheimer's disease: Complex and bidirectional interactions. Teoksessa *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vsk. 141). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104814>

World Health Organization (15.3.2023), luettu 12.10.2023 osoitteesta

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Salminen S. & Rautava S. Probiotit

www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim. 4.3.2021

Tämän opinnäytetyön suunnittelussa ja kirjoittamisessa käytin OpenAI:n ChatGPT 3.5 ilmaisversiota käsitteiden selkeyttämiseen sekä apuna kappaleiden jäsentelyyn. Olen tarkistanut sisällön ja muokannut sitä tarvittaessa ja otan siitä täyden vastuun.