

Normaalibakteeristo yhä useamman taudin taustalla

Ihmisen mikrobiomit

Mikrobiomit ovat ihoa ja eri ruuminonteloiden limakalvoja asuttavia monimuotoisia bakteeriyhteisöjä. Kunkin kasvupaikan mikrobiomilla on ominaispiirteensä, joita on viime vuosina aktiivisesti kartoitettu lääketieteellisen kiinnostuksen lisääntyttyä ja tekniikoiden parannuttua. Mikrobiomit ja erityisesti niiden poikkeamat on liitetty useisiin paikallisiin ja systeemisiin sairauksiin. Näin ollen mikrobiomien ymmärtäminen ja erityisesti niiden koostumusta ja toimintaa säätelevien tekijöiden tunnistus voi tarjota lääketieteelle merkittäviä sovelluksia. Monimuotoisten mikrobiomien tuntemus on kuitenkin vielä alkutekijöissään, sillä jo pelkästään normaalikoostumuksen määrittäminen on osoittautunut vaativaksi muun muassa suuren yksilövariaation vuoksi. Mikrobiomeihin perustuvia lääketieteen sovelluksia ei ulosteensiirtoa lukuun ottamatta vielä ole, mutta tulevaisuudessa parempi tietämys mikrobiomeista mahdollistaneen niiden kliinisen hyödyntämisen.

Mikrobiomi-termi viittaa tietyn elinympäristön mikrobistoon sekä sen geenistöön eli metagenomiin. Englannin kielen sanaa ”microbiome” käytetään rinnan mikrobistokoostumukseen viittaavan ”microbiota”-termin kanssa. Ilmaisut ovat tieteellisissä teksteissä pitkälti syrjäyttäneet normaalifloora-käsitteen.

Lääketiede on totunnaisesti käsittänyt bakteerit taudinaiheuttajina, mutta nykytiedon valossa mikrobiomit ovat erottamaton osa ihmiskehoa. Suussa, ruuansulatuskanavassa, hengitys- ja sukupuolielimissä sekä ihon eri osissa päänahasta kämmeniin elävien bakteeriden lukumäärä on kymmenkertainen omien solujemme määrään. Bakteeriston kokonaisgeenimäärän arvioidaan ylittävän ihmisen

genomin noin 400-kertaisesti (1×10^7 vs $2,5 \times 10^4$; Morgan ym. 2012). Pelkästään kehomme suurin ja monimuotoisin bakteeriyhteisö suolistossa kantaa 3–5 miljoonaa geenä (Qin ym. 2010, Huttenhower ym. 2012), joiden ohjaamien toimintojen kartoitus on vasta alussa. Mikrobiomit voidaan mieltää ihmisen toiseksi genomiksi, joka lisää geneettistä monimuotoisuutta ja voi täten vaikuttaa yksilölliseen sairastumisalttuteeseen sekä taudinkulkuun. Mikrobiomeilla näyttääkin olevan yhteys moniin yleisiin suun (Wade 2012), ihon (Grice ja Segre 2011), emättimen (Hickey ym. 2012) ja suoliston (Palva 2009, Sekirov ym. 2010) sairauksiin. Suolistobakteerit vaikuttavat kehomme kokonaisvaltaisesti, sillä ne kommunikoivat sekä enterisen hermoston että immuunijärjestelmän kanssa. Osa bakteerien aineenvaihduntatuotteista imeytyy suoraan verenkiertoon tai kulkeutuu porttilaskimon kautta maksaan (Holmes ym. 2011). Suoliston mikrobiomi onkin yhdistetty myös systeemisiin sairauksiin, joiden kirjo ylittää allergioista diabetekseen ja neurologisiin häiriöihin (**TAULUKKO**). Erityisesti koe-eläintutkimuksissa kuvattuja suolistomikrobiomin terveysyhteyksiä on referoitu toisaalla (Huovinen 2013).

Kehon mikrobiomien yleispiirteitä

Vain murto-osaa kehomme bakteereista pystytään tutkimaan kasvattamalla. Mikrobiomien mittasuhteet ja monimuotoisuus ovatkin paljastuneet vasta viime vuosina sekvensointimenetelmien sekä muiden molekyylibiologisten tutkimusmenetelmien kehittymisen myötä (Kuczynski ym. 2011).

Toistaiseksi kattavimmin ihmisen mikrobiomeja ovat kartoittaneet suolistomikrobistoon keskittynyt EU-rahoitteinen MetaHIT sekä Human Microbiome Project (HMP, linkkilaatikko). Yhdysvaltain kansallinen terveys-

2341

TAULUKKO. Sairauksia tai terveyden häiriöitä, joilla on osoitettu olevan yhteys suolistomikrobistoon.

Yhteys osoitettu useissa tutkimuksissa ja kattavissa aineistoissa	Alustava yhteys, ei pitäviä todisteita
Alkoholista riippumattoman rasvamaksa	Alzheimerin tauti
Allergia ja atopia	Autistisen kirjon oireyhtymät
Ateroskleroosi	Koliikki
<i>Clostridium difficile</i> - ja VRE-infektiot	Krooninen väsymysoireyhtymä
Crohnin tauti	Käänteishyljintä (GVHD)
Keliakia	Masennus ja ahdistus
Nekrotisoiva enterokoliitti	MS-tauti
Lihavuus	Parkinsonin tauti
Paksusuolen syöpä	Reuma
Tyypin I diabetes	Sydän- ja verisuonisairaudet
Tyypin II diabetes ja metabolinen oireyhtymä	
Ulseratiivinen koliitti	
Ärtyneen paksusuolen oireyhtymä	

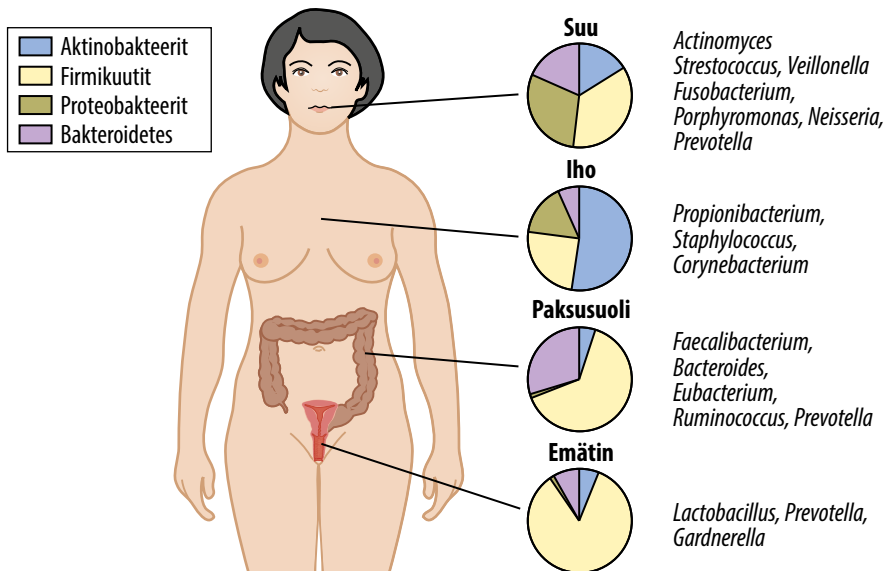
instituutti NIH rahoitti HMP:tä yli 100 miljoonalla dollarilla vuosina 2008–2012. HMP toteutettiin 80 eri tutkimuslaitoksen voimin, ja sen tavoitteena oli kartoittaa tärkeimpiä ihmisen mikrobiomeja sekä tuottaa tutkimusresursseja alalle. Nämä resurssit käsittävät muun muassa standardoituja työohjeita, ohjelmistoja, sekvenssi- ynnä muita tietokantoja sekä kantakokoelmia.

HMP:n pääaineisto koostuu lähes 250 terveestä yhdysvaltalaisesta aikuisesta, joista kerättiin näytteitä enimmillään 18 kehon eri osasta. Näytteet edustivat viittä pääelinympäristöä eli suuta, nenäonteloa, ihoa, suolistoa sekä emätintä (Huttenhower ym. 2012). Osa koehenkilöistä luovutti toisen näytesetin noin puolen vuoden kuluttua mikrobiomien ajallisen vakauden arvioimiseksi. Mikrobiomien koostumusta ja geenistöä tutkittiin sekvensoimalla kaikkiaan yli 5 000 näytettä. Jättiprojektin löydöksiä julkistettiin kesällä 2012 lähes 20 artikkelin samanaikaisena julkaisuna. HMP:n tulokset vahvistivat pienempien aineistojen löydökset suun, ruoansulatuskanavan, ihon sekä emättimen mikrobiomien tunnusomaisesta bakteerikoostumuksesta (Costello ym. 2009, Huttenhower ym. 2012). Kehon mikrobiomit ovat karkealla polveutumistasolla yksinkertaisia, sillä muutama bakteeripääjakso hallitsee kaikkia mikrobiomeja – tosin merkittävästi eri määräsuhteissa elinpaikasta riippuen (**KUVA 1**). Toisaalta lajitason monimuo-

toisuus yltäneen kymmeneen tuhansiin; bakteerisukuja todettiin noin 600 (Huse ym. 2012, Morgan ym. 2012). Bakteerien taksonomiset luokituskategoriat on esitetty Palvan katsauksessa 2009. Suoliston ja suun mikrobiomit ovat osoittautuneet kaikkein monimuotoisimmiksi, kun taas emättimen mikrobiomit ovat huomattavan yksinkertaisia (Huse ym. 2012, Huttenhower ym. 2012). Näitä ääripäitä lukuun ottamatta mikrobiomien monimuotoisuuden erot ovat kuitenkin suurempia henkilöiden kuin kehon osien välillä (Huse ym. 2012, Lozupone ym. 2012).

Mikrobiomeja muokkaavat tekijät

Kehon kaikissa mikrobiomeissa esiintyvä yksilövaihtelu on alan merkittävin tutkimushaaste, sillä se vaikeuttaa tuntuvasti esimerkiksi tauteihin liittyvien mikrobiomipiirteiden tunnistusta. Mikrobiomien luontaisen vaihtelun aiheuttajia (**KUVA 2**) ja erityisesti niiden keskinäisiä voimasuhteita tunnetaan vielä huonosti. Perimä muovaa mikrobiomeja toistaiseksi tuntemattomin mekanismein. Yllättäen etnisyyden on ainakin emättimen mikrobiomin vahva määrittäjä (Hickey ym. 2012). Tämänhetkiset tiedot kehon muista mikrobiomeista perustuvat lähinnä pohjoisamerikkalaisiin ja eurooppalaisiin aineistoihin, joten jatkossa muita etnisiä ryhmiä on sisällytettävä tutkimuksiin. Äidiltä ja muilta ihmisiltä siirtyvillä



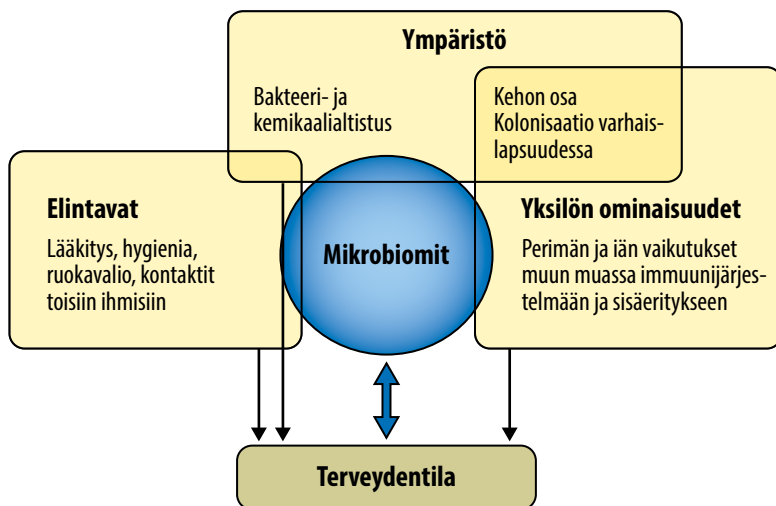
KUVA 1. Kehon mikrobiomien bakteerikoostumus. Piirakkadiagrammit kuvaavat kunkin elinpaikan valtalajistoa pääjaksotasolla, lisäksi tyypillisimmät bakteerisuvut on mainittu.

mikrobeilla on osuutensa ainakin varhaislapsuudessa lajiston muotoutuessa (Palva 2009). Ympäristön biologinen monimuotoisuus heijastuu myös ihmisen mikrobiomeihin (Hanski ym. 2012). Vaikutusmekanismit lienevät epäsuoria, esimerkiksi immuunivälitteisiä, sillä ihmisen bakteerikanta poikkeaa merkittävästi ympäristössä (mukaan lukien ravinto) vallitsevista lajeista. Ruokavaliota pidetään yhtenä suolistomikrobiston päämuovaajana. Ainakin väestötasolla ruokavalioterot, erityisesti kuidun määrä, vaikuttavat mikrobistoon (Yatsunenko ym. 2012). Lyhyempiaikaisisten ruokavaliomuutosten ja prebioottien mikrobistovaikutusten laajuutta ja laatua ihmisissä on vielä vaikea arvioida tutkimusten vähyyden ja yksilöllisten vasteiden vuoksi (Lappi ym. 2013, Flint ym. 2012, Lozupone ym. 2012). Geneettisesti ja elinympäristöltään vakioiduissa eläinmaileissa ruokavaliota vaikutus suolistomikrobiomiin on merkittävä (Morgan ym. 2012).

Mikrobilääkkeet, lähinnä antibiootit vaikuttavat voimakkaasti suolistobakteeristoon vähentäen monimuotoisuutta ja häiriten ekologista tasapainoa, mikä puolestaan horjuttaa immuunijärjestelmää (Willing ym. 2011). Pääosa bakteeristosta palautuu yksittäisistä kuureista ennalleen päivissä tai viikoissa,

mutta tietyt lajit katoavat pitkiksi ajoiksi tai lopullisesti. Erityisen lasten kehittyvän mikrobiston altistumisella toistuvilla mikrobilääkekuureilla saattaa olla haitallisia pitkäaikaisvaikutuksia; mikrobilääkkeiden varhainen käyttö on yhdistetty muun muassa Crohnin taudin esiintyvyyteen (Willing ym. 2011, Virta ym. 2012).

Mikrobiomien ajallista vakautta on tutkittu monenlaisissa koeeselmissä ääripäiden välillä satojen ihmisten kertaluonteisesta seuranta-äyhteestä (Huttenhower ym. 2012) yksittäisten ihmisten päivittäiseen näytteenottoon (Costello ym. 2009). Kaikki tutkimukset tukevat näkemystä, että aikuisten mikrobiomit ovat verraten vakaita, niin että henkilö- ja elinpaikkakohtaiset mikrobiomipiirteet pysyvät tunnistettavina esimerkiksi sairastelusta ja lääkityksestä huolimatta. Tämä pätee jopa kämmeniin, joiden mikrobiomi altistuu toistuvilla pesuilla ja ympäristöperäiselle mikrobialtistukselle. Voidaan siis päätellä, että keho valikoi mikrobeitaan suosimalla ja hylkimällä lajeja joille se altistuu. Suoliston mikrobiston on hiljattain osoitettu säilyvän kantajalleen tunnusomaisena jopa yli vuosikymmenen (Rajilić-Stojanović ym. 2012), ehkäpä siis koko eliniän. Mikrobiomien yksilöllisyyttä ja



KUVA 2. Keskeisiä ulkoisia sekä isäntään liittyviä kehon mikrobeja muokkaavia tekijöitä.

pysyvyyttä voitaneen hyödyntää jopa oikeuslääketieteellisessä yksilöntunnistuksessa.

Enterotyypit ja muut normaalimikrobiston määritelmät

Mikrobiomien yksilövariaatioon vaikuttavat lajikoostumuksen ohella runsaussuhteiden äärimmäinen vaihtelu. Yleisimpien suolistobakteerien määrä eroaa jopa 2000-kertaisesti yksilöiden välillä (Qin ym. 2010). Vastaavia runsauseroja esiintyy myös muiden mikrobiomien tyypilajistoissa (Huse ym. 2012). Mikrobiomitiedon louhintaa on pyritty tehostamaan keskittymällä ydinmikrobistoon (core microbiota) eli yleisimpiin lajeihin, jotka löytyvät lähes kaikilta ihmisiltä, sekä etsimällä piirteitä joilla jaotella yksilöllisiä mikrobiomeja muutamaaan päätyyppiin. Ydinmikrobiston määrittäminen ei ole yksinkertaista. Tekniset muuttujat – erityisesti se kuinka harvalukuisia organismeja käytetty menetelmä tunnistaa – vaikuttavat olennaisesti yhteisten lajien osuuteen. Eri tutkimuksia ei siten voi luotettavasti vertailla. HMP:n käyttämällä menetelmillä vain suussa tavattiin selkeä ydinmikrobisto (Huse ym. 2012), mutta muiden tutkimusten mukaan myös osa suolistobakteerilajeista löytyi lähes kaikilta (de Vos ja de Vos 2012).

2344 Emättimen mikrobiomien jakautuminen

selkeärajaisiin, toisensa poissulkeviin populaatiotyyppiin on pitävästi osoitettu (Hickey ym. 2012). Valtaosalla bakteeristoa hallitsee yksi neljästä laktobasillilajista, mutta neljänneksellä terveistä oireettomista naisista tavaataan muita maitohappoa tuottavia bakteerisukuja, ja laktobasillit puuttuvat lähes kokonaan. Hiljattain myös suolistomikrobistolle kuvattiin kolme pääryhmää eli enterotyyppiä (Arumugam ym. 2011), joita rinnastettiin jopa veriryhmiin. *Bacteroides*-, *Prevotella*- tai *Ruminococcus*-sukujen vallitsevat enterotyypit eivät määrättyneet kansallisuuden tai terveydentilan mukaan, vaan niiden oletettiin heijastavan vaihtoehtoisia ekosysteemejä, jotka voisivat selittää muun muassa yksilölliset vasteet lääkkeisiin tai ruokavalioon. Enterotyypit ovat herättäneet runsaasti keskustelua ja kritiikkiä alan tutkijoiden keskuudessa. Enterotyyppien kuvaus oli tärkeä avaus tutkimuskentässä, mutta niiden yleispätevyys, tunnuspiirteet ja ajallinen pysyvyys ovat toistaiseksi epäselviä (Huse ym. 2012, Rajilić-Stojanović ym. 2012).

Tutkimuksen strategiat ja haasteet

Valtaosa tähänastisista tutkimuksista on kartoittanut mikrobiomien koostumusta, sillä toimintojen määrittämiseen ei vielä ole tehokkaaseen ja laajamittaiseen käyttöön soveltuvia

työkaluja (ks. alla). Mikrobiomien toiminnallisuus ja niiden poikkeamat lienevät kuitenkin koostumusta merkityksellisempiä lääketieteellisestä näkökulmasta. Ensinnäkin, anti-geenisten pintarakenteiden (esim. soluseinän lipopolysakkaridi tai fimbriat) lisäksi nimenomaan bakteerien aineenvaihduntatuotteet vaikuttavat kehoon ja taudinkulkuun. Edes patogeenien kohdalla pelkkä läsnäolo riittää harvoin todisteeksi bakteerin osallisuudesta sairauteen, sillä bakteerien aineenvaihdunta ja sen tuotteet ovat olosuheriippuvaisia. Toiseksi, vaikka mikrobiomien geenivaranto onkin valtava, useimpien tautien etiologiaan liittynee keskeisesti vain rajallinen määrä bakteeritoimintoja. Mikrobiomien toiminnot myös vaihtelevat yksilöittäin selvästi koostumustaan vähemmän (Lozupone ym. 2012, Qin ym. 2010) ja oletettavasti helpottavat diagnostisten piirteiden tunnistusta. Ainakin emättimen mikrobiomissa koostumus ja toiminta tosin liittyvät vahvasti toisiinsa (Abubucker ym. 2012). Nähtäväksi jää, päteekö tämä myös monimutkaisempiin mikrobiomeihin.

Mikrobiomien geneettistä potentiaalia kartoitetaan metagenomiikkaprojekteissa, joissa näytteestä eristetty kokonais-DNA sekvensoidaan. Toistaiseksi bioinformatiivisten haasteiden ja viitegenomien vähyden vuoksi suurta osaa mikrobiomiperäisistä metagenomisekvensseistä ei pystytä hyödyntämään. Tehokaiden sekvensointilaitteiden yleistyminen sekä hintojen alentuminen onkin johtanut tilanteeseen, jossa tutkijoiden haasteena ei enää ole sekvenssitiedon hankkiminen, vaan sen asianmukainen ja tehokas analysointi sekä tulkinta (Kuczynski ym. 2011). HMP:n puitteissa suolistosta, iholta, emättimestä ja suun pinnoilta kerätyistä metagenomeista tunnistettiin parisensataa eri aineenvaihduntareittiä (Abubucker ym. 2012). Näistä vain neljännes oli uniikkeja tietylle kehonosalle, mutta 67 % merkittävästi rikastuneita tai aliedustettuja tiettyissä mikrobiomeissa. Monet toiminnallisista eroista selittyivät sopeutumisenä elinympäristön olosuhteisiin, mutta erityisesti emättimen mikrobiomista tunnistettiin terveydelle leimallisia bakteeritoimintoja. Terveiden ja bakteriaalista vaginosisia sairastavien naisten

LINKKILAATIKKO:

Kansainvälinen konsortio, joka koordinoi mikrobiomeja kartoittavia hankkeita:

The International Human Microbiome Consortium:
www.human-microbiome.org

Eurooppalainen suolistomikrobistoa kartoittanut MetaHIT-hanke:
www.metahit.eu

Yhdysvaltalainen kehon mikrobiomeja kartoittanut Human Microbiome Project:
<http://commonfund.nih.gov/hmp>

Hankkeita, jossa kansalaisille tarjotaan mahdollisuus kehon mikrobiomien kartoitukseen maksua vastaan, samalla kerätään aineistoa tieteellisiin tutkimuksiin:
<http://my.microbes.eu>

www.indiegogo.com/ubiome

www.indiegogo.com/projects/american-gut

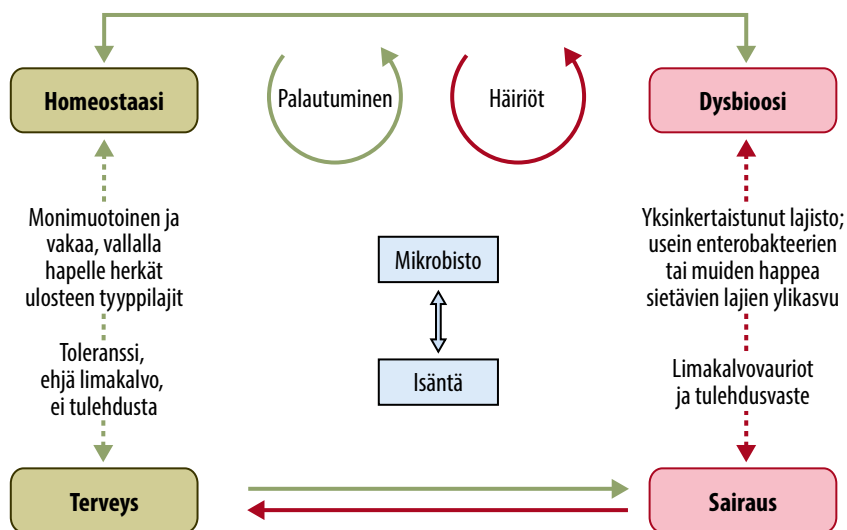
metagenomit erosivat merkittävästi muun muassa amiinien ja muiden typpiyhdisteiden aineenvaihdunnan suhteen.

Mikrobiomien toiminnallisuutta on alettu kartoittaa myös koko bakteeriyhteisön lähetti-RNA:ta, proteiineja tai aineenvaihduntatuotteita tutkimalla. Ala on kuitenkin vielä uusi, ja ensimmäiset ihmisaineistoja tutkineet työt on toteutettu muutamalla koehenkilöllä (de Vos ja de Vos 2012). Yleisesti ottaen käsitys mikrobiomeista ekosysteeminä on siirtänyt tutkimusfokusta populaatiotason analyysiin. Niissä mitataan koostumuksen ja aktiivisuuden ohella ekologisia määreitä, joita ovat mikrobiomin monimuotoisuus, ajallinen vakaus, kyky vastustaa häiriöitä ja palautua niistä.

Nykykäsitys mikrobiomien yhteisistä sairauksiin

Diagnostisia, biomarkeriksi kelpaavia bakteereja on yritetty tunnistaa eri sairauksissa, mutta useimpia normaalimikrobiston lajeja ei voida vielä luotettavasti luokitella hyödylliseksi tai haitalliseksi. Lisäksi tautitiloihin yhdistettyjä bakteereita löytyy yleensä myös terveistä

2345



KUVA 3. Malli suoliston mikrobiomin ja terveydentilan välisistä yhteyksistä.

yksilöistä. Nykytiedon valossa mikrobiomeihin yhdistetyt sairaudet, kuten iensairaudet (Wade 2012), vaginoosi (Hickey ym. 2012), tulehdukselliset suolistosairaudet (Fava ja Danese 2011) ja tyypin II diabetes (de Vos ja de Vos 2012) eivät aiheudu minkään yksittäisen bakteerin patogeneenisuudesta, vaan bakteerien vinoutuneista määräsuhteista ja tästä aiheutuvasta toiminnallisesta häiriöstä dysbioosiksi kutsutussa epätasapainotilassa (KUVA 3). Dysbioosissa normaalisti rauhanomainen rinnakkaiselo mikrobiomin ja isännän välillä järkkyy jommankumman osapuolen taholta. Epänormaali mikrobisto, epiteelin tai limakalvon vaurio sekä muuttunut immuunivaste assosioituvat kukin patogeneesiin (Walker ja Lawley 2012). Jo itsessään monimutkaisten mikrobiomien osuuden selvittämistä etiologiassa vaikeuttaa entisestään ympäristötekijöiden ja isännän alttiuden olennainen rooli immuunijärjestelmän toimintahäiriöissä.

Suolistomikrobiston dysbioosille on tunnistettu joitakin yleispiirteitä (KUVA 3, Lawley ym. 2012). Toistuva mikrobilääkkeiden käyttö lienee merkittävin yksittäisistä dysbioosille altistavista ympäristötekijöistä (Willing ym. 2011). Useimmissa ”mikrobiomisairauksissa” syy-yhteydet ovat toistaiseksi tuntemattomia,

ja vain joitakin patogeneesiin liittyviä bakteereja tai niiden toimintoja on tunnistettu pitävin todistein (de Vos ja de Vos 2012, Hickey ym. 2012, Wade 2012). Esimerkiksi tulehduksellisissa suolistosairauksissa, diabeteksessa ja allergioissa todetaan toistuvasti suolistomikrobiston muutoksia (de Vos ja de Vos 2012), mutta muutosten laatu ei ole ollut täysin yhtenevä eri aineistoissa. Riippuvuussuhteet suolistomikrobiomin piirteiden ja tavallisimpien isännän terveydentilaa monitoroivien muuttujien, kuten tulehdus- ja insuliinipitoisuuksien tai sytokiinien välillä ovat kattavissa aineistoissa heikkoja. Tämä saattaa johtua siitä, että eri bakteerit kykenevät aiheuttamaan saman toiminnallisen häiriön.

Mikrobiomien osallisuus sairauksiin tekee niistä potentiaalisia lääkintäkohteita ja -keinoja; dysbioottinen mikrobisto pyritään korvaamaan terveellä (KUVA 3, Walker ja Lawley 2012). Lievä dysbioosi saattaa korjautua tukitoimin kuten probioottien ja prebioottien avulla. Radikaalimpi hoitokeino on mikrobiomin siirto yksilöstä toiseen. Toistaiseksi ainoa rutiinikäytössä oleva mikrobiomiterapia on ulosteensiirto, joka tehoaa erittäin hyvin *Clostridium difficile* -ripuliin (Mattila ym. 2011, Arkkila ym. 2013). Ulosteensiirtoa on

kokeiltu hoitona myös tulehduksellisissa suolistosairauksissa ja jopa systeemisissä taudeissa (Borody ja Khoruts 2011). Ulosteen siirron laajempaa käyttöä rajoittavat kuitenkin useat lääketieteellisesti ja eettisesti avoimet näkökohdat: siirteen vaikutustapaa eikä sen koostumusta tunneta, joten esimerkiksi patogeenisten mikrobien siirtymistä ei voida sulkea pois. Turvallisemman bakteeriterapian toteuttamiseksi tutkijat ovat pyrkinet luomaan synteettisiä mikrobiomeja, ja lupaavia tuloksia onkin julkaistu hiljattain (Petrof ym. 2013). Kanadalaistutkijat kasvattivat ulosteesta 33 bakteerilajia, joita sekoitettiin ulostetta jäljittelevissä määräsuhteissa. Molemmat hoidetut, uusiutuvaa *C. difficile* -ripulia sairastaneet potilaat paranivat bakteeriseoksen saatuaan ja pysyivät oireettomina puolen vuoden seuranta-ajan. Tulos osoittaa, että kontrolloitu ja standardoitu mikrobiomien siirto voi olla realistinen hoitomuoto jo lähivuosina.

Lopuksi

Perimämme ohella mikrobiomit vaikuttavat yksilölliseen riskiin sairastua. Mikrobit elävät sisäsyntyisten ja ympäristötekijöiden rajapinnassa, ja vaikuttavat elimistöömme monin tavoin. Normaalmikrobiston biolääketieteellinen tutkimusfokus on siirtynyt kolonisaatioresistenssistä aineenvaihdunnallisten ja immunologisten terveysvaikutusten selvittämiseen. Pelkästään suoliston mikrobiomi on yhdistetty yli 20 tautiin tai häiriötilaan (**TAULUKKO**), vaikkakin useimmiten ilman tietoa syy-suhteista. Koehenkilöiden määrä mikrobiomitutkimuksissa on noussut muutamassa vuodessa muutamasta useisiin satoihin. Nämä tutkimukset ovat merkittävästi lisänneet tietämystämme mikrobiomien koostumuksesta ja ominaisuuksista terveessä ja sairaassa ihmisessä. Tarvitaan kuitenkin vielä paljon biolääketieteellistä perustutkimusta, ennen kuin mikrobiomien hyödyntäminen lääketieteessä voi yleistyä, sillä jopa 80 %:a niiden toiminnoista ei tunneta toistaiseksi (Qin ym. 2010).

Koska jokaisella ihmisellä on yksilöllinen mikrobiominsa, avoimia kysymyksiä ei ratkaista vain tutkimalla alati uusia näytteitä.

YDINASIA

- ▶ Mikrobiomit ovat osa kehoamme ja geenivarantoamme ja vaikuttavat siten ympäristötekijöiden ja perimämme ohella yksilölliseen tautiriskiin.
- ▶ Mikrobiomit on yhdistetty lukuisiin sairauksiin, joissa niiden ekologiset muutokset, eivät niinkään yksittäiset lajit, kytkeytyvät patologiseen tulehdus- ja immuunivasteeseen.
- ▶ Mikrobiomien kokonaistoimintamekanismeja tunnetaan huonosti, sillä monimuotoisuuden ja yksilövariaation vuoksi niiden normaalipiirteiden kartoitus on alkutekijöissään.
- ▶ Mikrobiomeihin liittyy merkittävää kliinistä potentiaalia, sillä ne voivat tarjota paitsi diagnostisia myös terapeuttisia sovelluksia sekä edistää yksilöllistä lääketiedettä.

Tutkijat pyrkivät tunnistamaan mikrobiomeja muokkaavia tekijöitä sekä piirteitä, joilla ryhmitellä mikrobiomeja. Tiettyä mikrobiomityyppiä edustavia henkilöitä voi yhdistää esimerkiksi samanlainen sairausriski tai lääkevaste (Clayton ym. 2009). Näin ollen mikrobiomit pitäisi huomioida ihmisen perimän ohella henkilökohtaisen lääketieteen kehittämisessä. Mikrobiomien ja ihmisen perimän yhteiskartoitus onkin tulevaisuuden suuri haaste ja mahdollisuus. Mikrobiomien syy-yhteys sairauksiin avaa uusia mahdollisuuksia ennustaa, tunnistaa ja hoitaa niitä. Toisin kuin omaa perimäämme, mikrobiomeja voidaan muokata ja siirtää yksilöstä toiseen. Nämä piirteet voivat tulevaisuudessa mullistaa lääketiedettä, sillä mikrobiomien mahdollinen osallisuus parantumattomiksi luokiteltuihin tauteihin voi muuttaa ne hoidettaviksi tai jopa parannettaviksi. ■

ANNE SALONEN, FT, dosentti
Bakteriologian ja immunologian osasto
Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUDET
Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Abubucker S, Segata N, Goll J, ym. Metabolic reconstruction for metagenomic data and its application to the human microbiome. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002358.
- Arkkila P, Mattila E, Anttila V-J. Ulos-teensiirto *Clostridium difficile* -infektion hoitona. *Duodecim* 2013;129:1671–9.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, ym. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174–80.
- Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;9:88–96.
- Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:14728–33.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326:1694–7.
- de Vos WM, de Vos EAJ. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 2012;70:545–56.
- Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol* 2011;17:557–66.
- Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol* 2012;9:577–89.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:244–53.
- Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:8334–9
- Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res* 2012;160:267–82.
- Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol* 2011;19:349–59.
- Huovinen P. Bakteriston merkitys terveydelle avautuu vähitellen. *Suom Lääkäril* 2013; 9:655–9.
- Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor AA. A Core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS ONE* 2012;7:e34242.
- Huttenhower C, Gevers D, Knight R, ym. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207–14.
- Kuczynski J, Lauber CL, Walters WA, ym. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nat Rev Genet* 2011;13:47–58.
- Lappi J, Salojärvi J, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K, ym. Intake of whole-grain and fiber-rich rye bread versus refined wheat bread does not differentiate intestinal microbiota composition in Finnish adults with metabolic syndrome. *J Nutr* 2013;143:648–55.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220–30.
- Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, ym. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2011;142:490–6.
- Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet* 2012;29:51–8.
- Palva A. Suolistobakteerit ja niiden merkitys terveydelle. *Duodecim*. 2009; 125:685–94.
- Petrof E, Gloor G, Vanner S, ym. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: ‘RePOOPulating’ the gut. *Microbiome* 2013;1:3.
- Qin J, Li R, Raes J, ym. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59–65.
- Rajilić-Stojanović M, Heilig HGJ, Tims S, Zoetendal EG, Vos WM. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* 2013;15:1146–59.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859–904.
- Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012; 33:459–66.
- Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho KL. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn’s disease—a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2011; 175:775–84.
- Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69:137–43.
- Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013; 69:75–86.
- Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:233–43.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, ym. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486:222–7.

Summary**Human microbiomes – normal microbiota underlying a growing number of diseases**

Human microbiomes refer to complex bacterial communities colonizing the skin and the mucous membranes of various body cavities. Microbiomes and especially their aberrations have recently been linked to numerous local and systemic diseases. Identification of factors regulating the composition and function of microbiomes is therefore medically highly relevant, but still in its infancy. With the exception of fecal transplantation, microbiome-based medical applications do not yet exist. The active research in the field is expected to provide better understanding on the role of microbiomes in human health, and enable their clinical utilization in the future.