

## Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans

Tommi Vatanen<sup>1,2,\*</sup>, Aleksandar D. Kostic<sup>1,3,4,\*</sup>, Eva d’Hennezel<sup>5,\*</sup>, Heli Siljander<sup>6,7,8</sup>, Eric A. Franzosa<sup>1,4</sup>, Moran Yassour<sup>1</sup>, Raivo Kolde<sup>3</sup>, Hera Vlamakis<sup>1</sup>, Timothy D. Arthur<sup>1</sup>, Anu-Maaria Hämäläinen<sup>9</sup>, Aleksandr Peet<sup>10</sup>, Vallo Tillmann<sup>10</sup>, Raivo Uibo<sup>11</sup>, Sergei Mokurov<sup>12</sup>, Natalya Dorshakova<sup>13</sup>, Jorma Ilonen<sup>14,15</sup>, Suvi M. Virtanen<sup>16,17,18</sup>, Susanne J. Szabo<sup>5</sup>, Jeff Porter<sup>5</sup>, Harri Lähdesmäki<sup>2</sup>, Curtis Huttenhower<sup>1,4</sup>, Dirk Gevers<sup>1,23</sup>, Thomas W. Cullen<sup>5</sup>#, Mikael Knip<sup>6,7,8,19</sup>#, on behalf of the DIABIMMUNE Study Group, and Ramnik J. Xavier<sup>1,3,20,21</sup>#

Cell, julkaistu verkossa 28.4.2016

## Suolen mikrobiomin vaikutus ihmisen autoimmuuniteetin syntyyn

**Hygieniahypoteesin mukaan** immuunivälitteisten tautien yleistyminen johtuu varhaisten mikrobikontaktien niukkuudesta ja siitä aiheutuvista immunologisen kypsymisen muutoksista. Suolen mikrobistoa ja sen immuuniteettia säätelevää vaikutusta tarkasteltiin kolmen maantieteellisesti lähellä toisiaan sijaitsevan mutta elintasoltaan ja immuunivälitteisten tautien ilmaantuvuudeltaan erilaisen alueen eli Suomen, Venäjän Karjalan ja Viron, lapsipopulaatioissa syntymästä kolmen vuoden ikään saakka. Tutkittuja lapsia oli yhteensä 222.

Suomalais- ja virolaislapsilla suolistomikrobistoa vallitsevien *Bacteroides*-lajien tuottamien lipopolysakkaridien (LPS) synnynnäistä immuuniteettia muokkaavat vaikutukset olivat heikkoja verrattuna venäläislapsilla yleisemmin esiintyvän *Escherichia coli* LPS:n vaikutuksiin. *Bacteroides*-peräinen LPS esti synnynnäisen immuuniteetin viestintäreittejä, endotoksiinintoleranssin kehittymistä sekä *E. coli* tuottaman LPS:n normaaleja immunologisia säätelyvaikutuksia. Suomalais- ja virolaislapsilla LPS:n biosynteesi oli lisäksi aktiivisempaa kuin venäläislapsilla, mikä johti immunologisesti heikokovaihteisemman *Bacteroides*-peräisen LPS:n runsauteen. Eläinkokeissa *E. coli* -peräinen LPS suojaasi diabetekselta hiiriä, joilla oli diabetesriski, toisin kuin *Bacteroides dorei* -peräinen LPS. *B. dorei* -valtaisen suolistomikrobiston on aiemmissa tutkimuksissa todettu liittyvän tyyppin 1 diabetekseen johtavaan taudinkulkuun ihmisillä.

Immuunivälitteisten tautien kehittymisen mekanismit ovat edelleen osin epäselviä. Tämän tutkimuksen perusteella yksilön varhainen

kolonisoituminen immunologisilta vaikutuksiltaan heikolla mikrobistolla johtaa vaimentuneisiin immuunivasteisiin ja poikkeavaan immuuniteetin kehittymiseen. On mahdollista, että nämä muutokset voivat sittemmin johtaa pysyviin immunologisen tasapainon häiriöihin ja lisääntyneeseen alttiuteen sairastua immuunivälitteisiin sairauksiin, kuten atooppisiin tai autoimmuunistaustaisiin tauteihin. Mikäli näiden mikrobiston muutosten syy-yhteys immuunivälitteisten tautien syntyyn voidaan tulevaisuudessa vahvistaa, aukeaa uusia mahdollisuuksia ehkäistä riskiryhmiin kuuluvien immuunivälitteisiä sairauksia. ■

<sup>1</sup>Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, USA; <sup>2</sup>Tietotekniikan laitos, Aalto-yliopisto, Espoo; <sup>3</sup>Center for Computational and Integrative Biology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>4</sup>Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health, Boston, USA; <sup>5</sup>Novartis Institute for Biomedical Research Inc., Cambridge, USA; <sup>6</sup>Lastenkliniikka, Helsingin yliopisto ja Hyks; <sup>7</sup>Diabetes- ja lihavuustutkimusohjelma, Tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto; <sup>8</sup>Lastenkliniikka, Tays; <sup>9</sup>Lastentautien yksikkö, Jorvin sairaala, Hyks, Espoo; <sup>10</sup>Department of Pediatrics, University of Tartu, Estonia and Tartu University Hospital, Estonia; <sup>11</sup>Department of Immunology, Institute of Biomedicine and Translational Medicine, Centre of Excellence for Translational Medicine, University of Tartu, Estonia; <sup>12</sup>Ministry of Health and Social Development, Karelian Republic of the Russian Federation, Petrozavodsk, Russian Federation; <sup>13</sup>Petrozavodsk State University, Department of Family Medicine, Petrozavodsk, Russian Federation; <sup>14</sup>Immunogenetiikan laboratorio, Turun yliopisto; <sup>15</sup>Klinisen mikrobiologian laitos, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio; <sup>16</sup>Terveysosasto, Terveystieteiden tutkimuskeskus, Tampereen yliopisto ja Tays; <sup>17</sup>Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki; <sup>18</sup>Terveystieteiden yksikkö, Tampereen yliopisto; <sup>19</sup>Pirkanmaan sairaanhoitopiirin tiedeyksikkö ja lastentautien tutkimuskeskus, Tampereen yliopisto ja Tays; <sup>20</sup>Gastrointestinal Unit and Center for the Study of Inflammatory Bowel Disease, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>21</sup>Center for Microbiome Informatics and Therapeutics, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA

\*samanarvoinen osuus; #samanarvoinen osuus