

Nanna Fyhrquist

Ihon mikrobiomi ja atooppiset taudit

Ihmisen ihon ja ihon mikrobiston väliset vuorovaikutukset ovat todennäköisesti keskeisiä tekijöitä ihon terveyden ja sairauden välisessä tasapainossa. Eläinmalleista on opittu, että mikrobien ja isännän väliset vuorovaikutukset iholla ovat merkityksellisiä, varsinkin varhaisella iällä. Monet tutkimustulokset viittaavat myös siihen, että monimuotoinen mikrobisto tukee terveen immuunipuolustuksen kehittymistä. Uusien lääketieteellisten hoitojen kehittämisen kannalta on tärkeää, että tiedetään enemmän mekanismeista, jotka johtavat immuunijärjestelmän ja ihmisen mikrobiston välisen terveyttä edistävän symbioosin muodostumiseen. Nykyiset kokeelliset ja kliiniset tutkimustulokset tukevat iholla luonnollisesti elävien bakteerien käyttöä atooppisen ihottuman hoidossa. Tutkimustulokset ovat kuitenkin vielä alustavia, eikä vielä tiedetä, miten turvallisia nämä bakteerit ovat ja miten ne vaikuttavat ihon mikrobistoon.

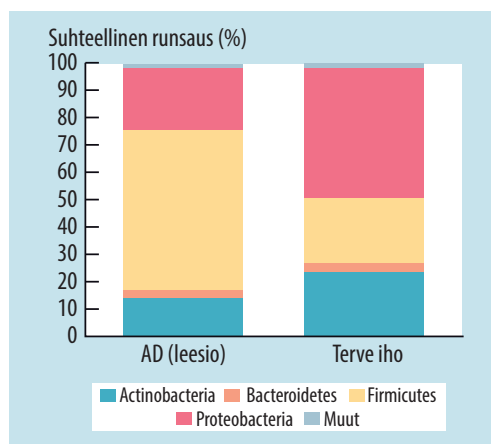
Ihmisen elimistön miljardit mikrobit vaikuttavat sekä terveyttä edistävästi että sairauksien syntyyn ja kehittymiseen. Ymmärrys mikrobien toiminnoista ja vuorovaikutuksesta isännän kanssa on edelleen vähäistä. Aikaisemmin mikrobiitutkimus perustui valtaosin mikrobien viljelyyn, jolloin tieto mikrobiston koostumuksesta eri epiteelikudoksissa oli varsin puutteellista. Sekvensointitekniikkojen nopean kehityksen myötä mikrobiyhteisöjen toimintaa ja koostumusta voidaan nykyään kartoittaa lajitasolle asti (1). Ymmärrys mikrobien merkityksestä sairauksien synnyssä ja kehittämisessä on lisääntynyt huomattavasti ja voi tulevaisuudessa johtaa uusiin ehkäiseviin tai hoidollisiin strategioihin.

Ihmisen terve mikrobisto

Ihmisen mikrobiston koostumus vaihtelee eri kudoksissa ja elimissä, kuten iholla, hengitysteissä tai ruoansulatuskanavassa. Eri kudokset muodostavat mikrobeille erilaisia ekologisia lokeroita, joiden elinolosuhteita säätelevät muun muassa ravintoaineiden saatavuus, kosteus, happimäärä ja lämpötilan tasaisuus. Nämä vaikuttavat ratkaisevasti siihen, minkälaiseksi mikrobiyhteisö missäkin kohdassa muotoutuu. Iholla esiintyy lajikoostumukseltaan ihmisen

monipuolisin jopa tuhannen eri bakteerilajin mikrobiyhteisö (2). Pääosa näistä on *Actinobacteria*-, *Bacteroidetes*-, *Firmicutes*- ja *Proteobacteria*-lajeja (KUVA 1).

Ihon eri kohdissa elää erilaisia mikrobiyhteisöjä, jotka heijastavat paikallista ihofysiologiaa. Rasvaisessa ihokohdassa, kuten selässä, viihtyy happipakoinen (anaerobi) *Cutibacterium acnes*, kun taas kosteissa kohdissa, kuten polvitaipessa, tavataan usein happea tarvitsevia (aerobisia) *Corynebacterium*-lajeja. Kuivissa kohdissa puolestaan viihtyvät gramnegatiiviset *Betaproteobacteria*- ja *Flavobacteriales*-lajit, jotka molem-



KUVA 1. Bakteerien pääjaksojen jakauma terveellä iholla sekä atooppisessa ihottumassa (AD).

mat tarvitsevat hapetta. Ihon mikrobiyhteisöt ovat suhteellisen vakaita kuukausien ja vuosien ajan, ja näyttää myös siltä, että jokaisen ihmisen ihon mikrobiston koostumus on melko yksilöllinen (3).

Ihon mikrobiston koostumus muuttuu iän myötä ja vaihtelee eri elämänvaiheissa. Imeväisikäisten mikrobisto on erityisen aktiivinen tutkimusalue, koska se saattaa auttaa ymmärtämään, miten elämän alkuvaiheen altistumiset vaikuttavat mikrobiston koostumukseen ja siten terveyteen. Jo kahden päivän ikäisten lasten mikrobiston koostumuksen on osoitettu vaihtelevan, mikä saattaa vaikuttaa ratkaisevasti mahdollisen sairauden kehitykseen (4).

Ihon mikrobiston muodostuminen varhaislapsuudessa

Immunologinen kypsyminen on nopeaa ensimmäisten elinkuukausien ja -vuosien aikana, jolloin isännän ja mikrobiston väliset vuorovaikutukset vaikuttavat siihen, miten immuunijärjestelmä jatkossa reagoi elimistön mikrobeihin. Vastasyntyneiden immuunivasteet eivät aiheuta tulehdusta yhtä paljon kuin aikuisten. Tämä ei johdu ainoastaan vauvojen kypsymättömyydestä immuunijärjestelmästä vaan myös ainutlaatuisista säätelymekanismeista, jotka ajan myötä vaimenevat ja lopulta häviävät (5).

Vastasyntyneiden mikrobiston koostumus on ainutlaatuinen. Vauvojen varhaisen mikrobiston koostumukseen vaikuttavat erilaiset ulkoiset tekijät, kuten synnytystapa sekä äidin mikrobiston koostumus. Nämä tekijät saattavat siten vaikuttaa yksilön terveyden kehittymiseen. Tiettyjen bakteerilajien esiintymisen tai puuttumisen suolistosta varhaislapsuudessa onkin todettu liittyvän suurentuneeseen astmariskiin (6).

Riittävää näyttöä siitä, että ihon mikrobiston koostumus varhaislapsuudessa vaikuttaisi atooppisen sairauden kehittymisen riskiin, ei ole. Atooppisen ihottuman yhteydessä on tosin havaittu taudin puhkeamista edeltäviä muutoksia ihon mikrobistossa, mikä viittaisi ihon mikrobiston mahdolliseen rooliin tautiprosessissa (7). Omissa tutkimuksissamme olemme havainneet, että atooppisten nuorten mikrobiyhteisöjen koostumus iholla on selvästi erilainen

kuin nuorten, joilla ei ole atooppista sairautta (8,9).

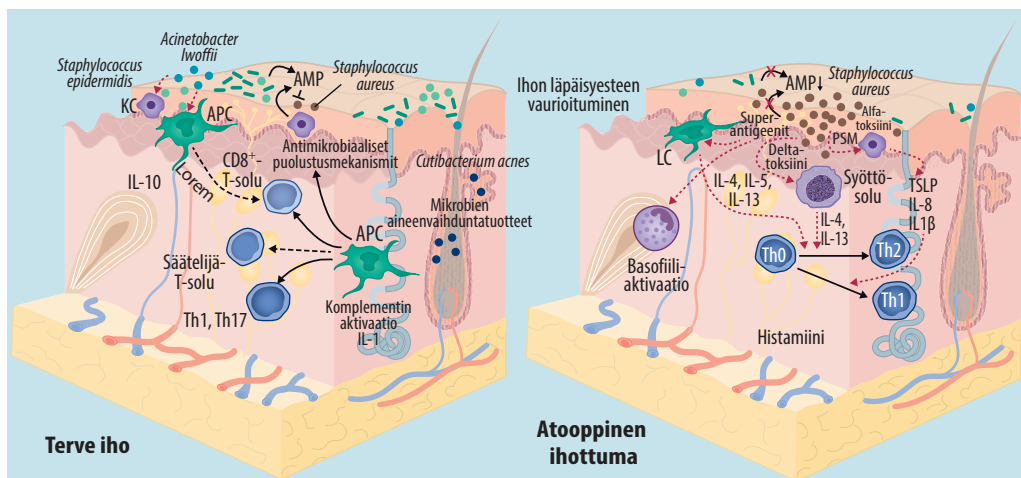
Varmasti ei kuitenkaan voida sanoa, että ainoastaan ihon tai hengitysteiden mikrobit vaikuttaisivat allergioiden esiintyvyyteen. Ne saattavat osaltaan heijastaa myös suoliston mikrobistoa, joka säätelee immuunijärjestelmää ja vaikuttaa siten allergisten sairauksien syntyyn ja kehittymiseen.

Eläinmalleista on opittu, että mikrobien ja isännän väliset vuorovaikutukset iholla ovat merkityksellisiä, varsinkin varhaisella iällä. Varhaisen otollisen hetken (early window of opportunity) käsitettä havainnollisti hyvin tutkimus, jossa vastasyntyneitä hiiriä siirrostettiin (kolonisoiitiin) tyypillisellä ihon mikrobilla, *Staphylococcus epidermidis* -bakteerilla. Toisin kuin aikuiset hiiret, vastasyntyneet hiiret kehittivät juuri tätä bakteeria tunnistavia säätelijä-T-soluja, jotka myöhemmin vaimensivat tulehdusvastetta, kun hiiri altistui samalle bakteerille uudestaan. Aikuisissa hiirissä samankaltaista suojavastetta ei koskaan kehittynyt (10). Tervettä symbioosia edistävät mekanismit näyttävät siten olevan aktiivisimmillaan juuri varhaisessa iässä.

Ihon mikrobiston ja isännän välisiä vuorovaikutuksia

Iho muodostaa fyysisen, kemiallisen ja biologisen läpäisyesteen haitallisille tekijöille. Iho on tiiviissä yhteydessä mikrobeihin sekä karvatuppien että talirauhasten kautta, ja ihossa on useita tarkasti säätyneitä puolustusmekanismeja mikrobiyhteisöjen hallitsemiseksi. Ihon läpäisyesteen, ihon immuunipuolustuksen ja mikrobiston väliset vuorovaikutukset ovat osoittautuneet keskeisiksi tekijöiksi ihon terveyden ja sairauden välisen tasapainon ylläpidossa.

Iholla elävät mikrobit stimuloivat jatkuvasti ihon immuunijärjestelmää (KUVA 2). Mikäli mikrobit puuttuvat, kuten steriilissä ympäristössä kasvatetuilta hiiriltä, ihon immuunijärjestelmä toimii merkittävästi heikommin (11). Monet tutkimustulokset viittaavat myös siihen, että monimuotoinen ihon mikrobisto tukee terveen immuunipuolustuksen muodostumista. Lukuisat eri mikrobilajit aktivoivat auttaja-T-soluja (CD4⁺-T-solut) tuottamaan tu-



KUVA 2. Ihon ja ihon mikrobiston välisiä vuorovaikutuksia. Terveen ihon (vasen kuva) mikrobisto on jatkuvassa vuorovaikutuksessa ihon immuunijärjestelmän kanssa säätelämällä antimikrobiaalisten peptidien tuotantoa ja T-solujen toimintaa sekä aktivoimalla komplementtia. Atooppisessa ihottumassa (oikea kuva) ihon mikrobiston epätasapaino on yleinen ilmiö, ja *Staphylococcus aureus* -bakteerin liikakasvu saattaa edeltää atooppisen ihottuman kehittymistä. Tuottamalla useita eri virulenssitekijöitä *S. aureus* aiheuttaa sekä ihon läpäisyesteen heikentymistä että paikallista tulehdusta, mikä johtaa ihottuman pahenemiseen. Kuva on tuotettu Servier Medical Art -vektoreilla, Creative Commons Attribution 3.0 Unported -lisenssin alla.

AMP = antimikrobiaalinen peptidi, APC = antigeenia esittelevä solu, IL = interleukiini, KC = keratinosyytti, LC = Langerhansin solu, PSM = toksiini (phenol-soluble modulini), Th = auttaja-T-solu, TSLP = thymic stromal lymphopoeitin

lehduksellisia välittäjäaineita (sytokiineja) sekä ohjaavat tappaja-T-solujen (CD8⁺-T-solut) kulkemista ihoon.

Ihon ja sen mikrobiston väliset vuorovaikutukset välittyvät myös muiden solujen ja mekanismien kautta. Muun muassa *S. epidermidis* hillitsee ihotulehdusta TLR2-reseptorin kautta ja stimuloi antimikrobiaalisten peptidien tuotantoa ihon keratinosyyteissä (12). Lisäksi monet *Corynebacterium*-lajit aktivoivat gamma-delta-T-soluja (13). Onkin varsin houkuttelevaa spekuloida, että ihon immuunijärjestelmä olisi pitkälti kehittynyt monitoroimaan mikrobikasvustoa, jonka ansiosta se myös kalibroitiensa, edistääkseen ihmisen ja ihon mikrobien välistä symbioosia.

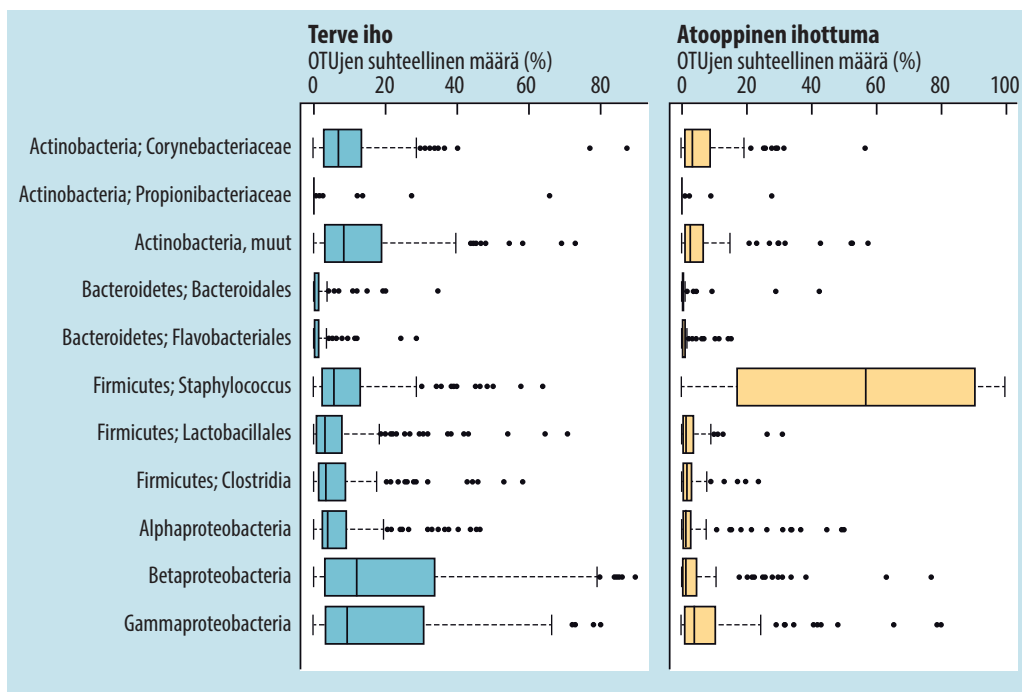
Mikrobit ovat tärkeitä ihon hyvinvoinnin kannalta. Ne aktivoivat esimerkiksi erilaisia antimikrobiaalisia toimintoja, jotka estävät ihon taudinaiheuttajien, kuten eräiden hiivojen kasvua ihollla. Mikrobit toimivat myös adjuvantteina vahvistaessaan käynnissä olevaa immuunivastetta taudinaiheuttajia vastaan sekä edistävät ihon korjautumista ja uusiutumista tulehduksen jälkeen (11). Ihon T-solut puolestaan ovat

tärkeitä säädellössään terveen ihon mikrobistoa. Esimerkiksi geenimuunnelluilla hiirillä, joilta puuttuu T-soluja, ja immuunipuutteesta kärsivillä ihmisillä on tyypillisesti epävakaata ihon mikrobisto, jolloin erilaisia ihotulehduksia kehittyä herkästi (14,15).

Kun ihon läpäisyeste vaurioituu, mikä on tyypillistä atooppiselle ihottumalle, ihon ja mikrobien välinen vuorovaikutus häiriintyy (KUVA 1). Tällöin jokin taudinaiheuttaja, kuten *Staphylococcus aureus*, usein yleistyy muiden mikrobilajien kustannuksella, jolloin ihon mikrobiston monimuotoisuus romahtaa (16). Ei ole täysin selvää, aiheuttaako itse taudinaiheuttaja taudin puhkeamista ja pahenemista vai onko sen lisääntyminen seurausta taudista. Tätä tutkitaan aktiivisesti.

Atooppinen ihottuma ja allerginen herkistyminen

Atooppisia sairauksia on monenlaisia. Atooppinen ihottuma ilmestyy usein aikaisin lapsuudessa ja voi jatkua aikuisikään saakka. Atooppisesta ihottumasta kärsii lapsena jopa 20 % väes-



KUVA 3. Terveen ja sairaan ihon mikrobiston koostumus heimo-, lahko- ja sukutasolla. Atooppiselle ihottumalle on ominaista *Staphylococcus*-suvun lisääntyminen muiden bakteeriryhmien kustannuksella. Kuvan mikrobidata on peräisin MAARS-aineiston potilaista (<https://cordis.europa.eu/project/id/261366>).

OTU = operatiivinen taksonominen yksikkö (operational taxonomic unit)

töstä erityisesti länsimaissa, mikä vuorostaan altistaa ruoka-aineallergioiden ja astman kehittymiselle. Herkistymiseen johtavia mekanismeja ei tarkkaan tunneta, mutta ihon läpäisyeste ja immuunijärjestelmä ovat mitä ilmeisimmin avainasemassa.

Useat eri tekijät näyttävät altistavan atooppiselle ihottumalle. Yksi, ehkä tärkein niistä on atooppista ihottumaa sairastavien yleinen ihon läpäisyesteen heikentyminen (17). Useat atooppisen ihottuman geneettiset riskitekijät vaikuttavat ihon läpäisyesteen toimintaan. Yksi niistä on orvaskeden filaggrini-alkuaineen geenimutaatio, joka johtaa orvaskeden ja ihon kuivumiseen sekä edelleen ihon puolustusmekanismien aktivoitumiseen (18). Hiirille, joilla on filaggrinimutaatio, kehittyy ajan myötä atooppisen ihottuman kaltainen ihotulehdus (19). Toiseksi ihon mikrobiston epätasapaino (dysbioosi), jossa hyödyllisten mikrobien kolonisaatio on vähentynyt ja *S. aureus*-bakteerin läsnäolo lisääntynyt, on yleinen ilmiö atooppisista ihottumaa sairastavilla (16). **KUVA 3** havain-

nollistaa lahko-, heimo- ja sukutasolla terveiden yksilöiden iholla ja atooppisessa ihottumassa runsaimmin esiintyviä operatiivisia taksonomisia yksiköitä (OTU). Metagenomiikassa OTU on toiminto, joka yhdistää samankaltaiset sekvenssit (yleensä yli 97 % samankaltaisuutta) yhdeksi bakteeriryhmäksi.

S. aureuksen liikakasvu saattaa joissain tapauksissa edeltää atooppisen ihottuman kehitystä, ei kuitenkaan aina. Ihon mikroympäristön muutokset saattavat myös heikentää ihon läpäisyesteen toimintaa, mikä puolestaan vaikuttaa ihon mikrobiston koostumukseen. Mikroympäristön muutoksia voivat esimerkiksi olla ihon kosteuden tai pH:n muutokset, ravinteiden saatavuus tai muutokset antimikrobiaalisten peptidien tuotannossa.

On havaittu, että antimikrobiaalisten peptidien tuotanto ihossa on normaalia heikompi atooppista ihottumaa sairastavilla (20). Mahdollisesti patogeeninen *S. aureus* voi hyödyntää näitä olosuhteita, mikä johtaa sen paikalliseen liikakasvuun. Se voi tuottaa useita eri tekijöitä,

muun muassa superantigeneja, esimerkiksi stafylokokkienterotoksiinia (SE) tai toksinen sokkioireyhtymä -toksiinia (toxic shock syndrome toxin, TSST-1), alfa- ja deltatoksiineja, erinäisiä moduliineja (phenol-soluble modulins, PSM-alfa tai -beeta), proteiinia A sekä lipoproteiineja. Nämä aiheuttavat eri mekanismein tulehdusta ja ihon läpäisyesteen heikentymistä, mikä johtaa atooppisen ihottuman pahenemiseen (21).

Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että monipuolinen mikrobisto pitää yleensä *S. aureuksen* kasvua hallinnassa. On myös osoitettu, että terveeltä iholta peräisin olevat gramnegatiiviset mikrobit pystyvät säätelemään *S. aureuksen* kasvua sekä lievittävät ihotulehdusta atooppisen ihottuman hiirimallissa (22).

Ihotulehdus ja ihon läpäisyesteen toiminnan heikkeneminen todennäköisesti myötävaikuttavat herkistymiseen ympäristössä oleville antigeeneille. Tutkimuksissa, joissa pähkinäproteiiniuutetta levitettiin joko ehjälle tai vaurioituneelle iholle, todettiin, että ehjä iho myötävaikutti toleranssin muodostumiseen, kun taas vaurioitunut iho pahensi allergista reaktiota (23). Samoin ihon läpäisyesteen heikentäminen ja ihon vaurioittaminen teippikäsittelyllä tai TSLP-ruiske (thymic stromal lymphopoietin) ihoon yhdessä antigeenin kanssa toimivat eräänlaisina adjuvantteina ja aiheuttavat herkistymistä antigeenille (24). Teippikäsittelyllä tarkoitetaan ihon ylimpien kerrosten vaurioittamista tartuttamalla ihokohtaan teippiä useamman kerran peräkkäin. TSLP taas on epiteelisolujen tuottama sytokiini, joka säätelee Th2-solujen kypsymistä aktivoimalla antigeenia esitteleviä dendriittisoluja.

Nämä tulokset viittaavat siihen, että mikäli antigeeni pääsee tunkeutumaan tulehtuneeseen ihoon, se saattaa aiheuttaa Th2-tyyppisen, allergiaa suosivan immuunivasteen. Omissa tutkimuksissamme olemme osoittaneet immuunitoleranssin muodostumista ruiskuttamalla hiiren ihoon allergioilta suojaavaa *Acinetobacter lwoffii*-bakteeria yhdessä antigeenin kanssa. Hämmästyttävää kyllä, ihossa kehittynyt immuunitoleranssi ulottui myös muihin elimiin, kuten keuhkoihin (25).

Voidaanko ihmisen mikrobistoa hyödyntää atooppisten sairauksien ehkäisyssä tai hoidossa?

Mikrobiomitutkimuksen mahdollisia lääketieteellisiä sovelluksia ovat sekä ehkäisevät että korjaustoimenpiteet. Taudin puhkeamisriskiä tai sen vakavuutta voidaan pyrkiä vähentämään tai vaihtoehtoisesti hoitaa sairautta lieventämällä oireita.

Monet tutkimustulokset ovat korostaneet terveyttä edistävän mikrobiston merkitystä atooppisten sairauksien ehkäisyssä. Kasvaminen maaseutuympäristössä, perinteinen elämäntapa ja runsaasti kuituja sisältävä ruokavalio ovat osoittautuneet hyödyllisiksi. Hiiritutkimukset ovat osoittaneet, että runsasmikrobinen, luonnollinen elinympäristö vaikuttaa suotuisasti sekä suoliston mikrobiston kokoonpanoon että allergioilta suojaavan immuunitoleranssin rakentumiseen (26).

Probioottien, prebioottien ja näiden yhdistelmien käyttökin on mielenkiintoinen mahdollisuus, joskin näiden teho on edelleen epäselvä (27). Probiootit ovat kehon toiminnan kannalta hyödyllisiä bakteereita, ja prebiootiksi kutsutaan liukenevia kuituja ja kuidunkaltaisia hiilihydraatteja, jotka toimivat näiden hyödyllisten bakteerien kasvualustana. Edelleenkin ei tiedetä, mitä bakteerikantoja kannattaisi käyttää sekä mitä prebiootteja lisätä, millaisina annoksina ja milloin.

Tavanomaisia probiootteja on saatavilla joko ruokina tai ravintolisinä. Kiintoisa, mahdollinen seuraava askel on bakteerien aineenvaihduntatuotteiden, myös lyhytketjuisten rasvahappojen hyödyntäminen. Niitä tutkitaan aktiivisesti, koska ne ovat osoittautuneet erittäin tehokkaiksi estämään allergista tulehdusta (28).

Suolen mikrobiston muokkaus ulosteensiirrolla on osoittautunut tehokkaaksi *Clostridioides difficile* -infektion hoidoksi (29). Samoin tuoreessa suomalaistutkimuksessa keisarileikkauksella syntyneiden vauvojen suoliston mikrobistoa muokattiin muistuttamaan alateitse syntyneiden vauvojen mikrobistoa siirtämällä vastasyntyneille vauvoille äidin suolistomikrobistoa (30). Vastaavasti ihon mikrobiston muokkaus siirtointerventiolla voisi olla mielen-

Ydinasiat

- ▶ Ihmisen mikrobiomin sekä mikrobiston osuuden parempi tunteminen voi tulevaisuudessa johtaa uusiin ehkäiseviin tai terapeuttisiin strategioihin.
- ▶ Ihon immuunipuolustuksen, läpäisyesteen ja mikrobiston väliset vuorovaikutukset ovat keskeisiä ihon terveyden ylläpidossa.
- ▶ Monimuotoinen ihon mikrobisto tukee terveen immuunipuolustuksen muodostumista.
- ▶ Tutkimustulokset tukevat terveyttä edistävien bakteerien käyttöä atooppisen ihottuman hoidossa, mutta bakteerihoidojen turvallisuudesta pitkällä aikavälillä ei ole vielä varmuutta.

kiintoinen vaihtoehto atooppisen ihottuman hoitoon.

Muun muassa CoNS-lajit (koagulaasinegatiiviset *Staphylococcus*-lajit), kuten *S. epidermidis*, voisivat olla hyödyllisiä atooppisen ihottuman hoidossa. Juuri nämä lajit ovat usein harvassa tai puuttuvat kokonaan atooppista ihottumaa sairastavien ihosta, varsinkin vaurioituneista ihokohdista (31). Monet CoNS-lajit tuottavat *S. aureusta* tappavia molekyylejä, esimerkiksi lantibiootteja, jotka myös toimivat yhteisvaikutuksessa ihmisen antimikrobiaalisten peptidien kanssa. *S. epidermidis* tuottaa lisäksi seriiniproteaaseja, jotka estävät *S. aureuksen* kasvua ja biofilmin muodostumista, sekä stimuloi ihoa tuottamaan antimikrobiaalisia peptidejä ja liitosproteiineja (32,33).

Tuoreen tutkimuksen mukaan erään CoNS-bakteerikannan levittäminen hiiren iholle vähensi *S. aureuksen* kolonisaatiota merkittävästi sekä lievensi hiirten ja ihmisten ihottuman vaikeutta (31,34). Toinen samankaltainen ihmistutkimus osoitti gramnegatiivisen bakteerin, *Roseomonas mucosan* siirtämisen atooppista ihottumaa sairastavien iholle parantavan näiden ihottumaa lieventämällä kutinaa ja vähen-

tämällä glukokortikoidivoiteiden tarvetta (35).

Nykyiset kokeelliset ja kliiniset tutkimustulokset tukevat siis iholle luontaisesti elävien mikrobien käyttöä ainakin atooppisen ihottuman hoidossa. Tulokset ovat kuitenkin alustavia, joten vielä ei tiedetä, miten turvallisia menetelmät ovat ja miten ne vaikuttavat ihon mikrobiomiin pitkällä aikavälillä.

Lopuksi

Mikrobiomin muokkaus saattaisi olla tehokasta tulehdusellisten sairauksien hoidossa. Useassa tutkimuksessa on osoitettu, että vaurioituneiden ihokohtien mikrobisto eroaa selvästi viereisen ehjän ihon mikrobistosta. Lisäksi atooppisen ihottuman paheneminen on toistuvasti liitetty vahvasti ihon mikrobiston epätasapainoon. Siten erilaiset ihoa pehmentävät erityisvoiteet, joita on suunniteltu lisäämään mikrobiston monimuotoisuutta, voisivat toimia muiden atooppisen ihottuman hoitojen ohella, ihon mikrobistoa vakauttavana hoitona. Kyseiset voiteet on suunniteltu myös täydentämään ihon lipidejä, sillä ne sisältävät esimerkiksi keramideja, joita atooppista ihottumaa sairastavilla on usein niukasti (36). Steroidivoiteisiin tai kalsineuriinin estäjiin verrattuna nämä voiteet eivät ole vaikutuksiltaan yhtä voimakkaita, ja siten ne voisivat soveltua lievän atooppisen ihottuman hoitoon.

Uusien lääketieteellisten hoitojen kehittämisen kannalta on ilmeisen tärkeää, että opitaan yhä enemmän mekanismeista, jotka johtavat ihmisen ja ihmisen mikrobiston välisen, terveellisen symbioosin muodostumiseen. ■

* * *

Kiitän Harri Aleniusta käsikirjoituksen lukemisesta ja kommentoinnista.

NANNA FYHRQUIST, FT, dosentti

Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Tukholma, Ruotsi
HUMI-tutkimusohjelma, Medicum, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Nanna Fyhrquist: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:143–55.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, ym. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326:1694–7.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:244–53.
- Chu DM, Ma J, Prince AL, ym. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med* 2017;23:314–26.
- Yang S, Fujikado N, Kolodin D, ym. Immune tolerance. Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance. *Science* 2015;348:589–94.
- Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, ym. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016;22:1187–91.
- Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, ym. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:166–72.
- Haahela T, Laatikainen T, Alenius H, ym. Hunt for the origin of allergy - comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2015;45:891–901.
- Riskumäki M, Tessa I, Ottman N, ym. Interplay between skin microbiota and immunity in atopic individuals. *Allergy* 2021;76:1280–4.
- Scharschmidt TC, Vasquez KS, Truong H-A, ym. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity* 2015;43:1011–21.
- Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, ym. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012;337:1115–9.
- Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, ym. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med* 2009;15:1377–82.
- Ridaura VK, Bouladoux N, Claesen J, ym. Contextual control of skin immunity and inflammation by *Corynebacterium*. *J Exp Med* 2018;215:785–99.
- Shen W, Li W, Hixon JA, ym. Adaptive immunity to murine skin commensals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:2977–86.
- Oh J, Freeman AF, Park M, ym. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res* 2013;23:2103–14.
- Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, ym. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun* 2019;10:4703.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109–22.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, ym. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441–6.
- Saunders SP, Moran T, Floudas A, ym. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:482–91.
- Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, ym. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol* 2016;136:2192–200.
- Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol* 2018;26:484–97.
- Myles IA, Williams KW, Reckhow JD, ym. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight*, julkaistu verkossa 7.7.2016. DOI:10.1172/jci.insight.86955.
- Mondoulet L, Dioszeghy V, Puteaux E, ym. Intact skin and not stripped skin is crucial for the safety and efficacy of peanut epicutaneous immunotherapy (EPIT) in mice. *Clin Transl Allergy* 2012;2:22.
- Han H, Xu W, Headley MB, ym. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma. *Mucosal Immunol* 2012;5:342–51.
- Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A, ym. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1301–9.
- Ottman N, Ruokolainen L, Suomalainen A, ym. Soil exposure modifies the gut microbiota and supports immune tolerance in a mouse model. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1198–206.
- West CE, Dzidic M, Prescott SL, ym. Bug-ging allergy; role of pre-, pro- and syn-biotics in allergy prevention. *Allergol Int* 2017;66:529–38.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, ym. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159–66.
- McCune VL, Quraishi MN, Manzoor S, ym. Results from the first English stool bank using faecal microbiota transplant as a medicinal product for the treatment of *Clostridioides difficile* infection. *EClinical-Medicine* 2020;20:100301.
- Korpela K, Helve O, Kolho K-L, ym. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell* 2020;183:324–34.
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, ym. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, julkaistu verkossa 22.2.2017. DOI:10.1126/scitranslmed.aah4680.
- Iwase T, Uehara Y, Shinji H, ym. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010;465:346–9.
- Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:65.
- Nakatsuji TY, Butcher T, Hayashi A, ym. Clinical improvement in atopic dermatitis following autologous application of microbiome therapy targeting *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol* 2018;138:72.
- Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, ym. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*, julkaistu verkossa 3.5.2018. DOI: 10.1172/jci.insight.120608.
- Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:215–23.