

PETRI AUVINEN

tutkimusjohtaja
Biotekniikan instituutti,
Helsingin yliopisto
petri.auvinen@helsinki.fi

FILIP SCHEPERJANS

LT
neurologian erikoislääkäri
HYKS Pää- ja kaulakeskus,
Neurologian linja
filip.scheperjans@hus.fi

KIRJALLISUUTTA

- Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N ym. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:8334–9.
- Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm* 2015;122:1429–40.
- Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012;27:716–9.
- Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L ym. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012;72:893–901.
- Holmqvist S, Chutna O, Bousset L ym. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 2014;128:805–20.
- Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW ym. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015;78:522–9.
- Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH ym. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6:e28032.
- Lema Tomé CM, Tyson T, Rey NL, Grathwohl S, Britschgi M, Brundin P. Inflammation and α -synuclein's prion-like behavior in Parkinson's disease—is there a link? *Mol Neurobiol* 2013;47:561–74.
- Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015;45:349–62.
- Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci* 2015;7:9.

Parkinsonin tauti ja mikrobiomi

Tutkimusmenetelmien kehittyminen on avannut elimistömme mikrobistosta tutkimuslinjoja mm. neurodegeneratiivisiin sairauksiin. Suomessa on tehty hiljattain ensimmäiset havainnot Parkinson-potilaiden suolistomikrobiomin poikkeavasta koostumuksesta.

Elämä on syntynyt hyvin kauan sitten, ja miljaridien vuosien aikana se on valloittanut kaikki ympäristöt maapallolla ilmasta maaperään ja kallionkoloihin kilometrien syvyydessä. Mikrobit tyypillisesti elävät yhteisöissä, ja yhteisöön voi kuulua kymmeniä tai jopa tuhansia lajeja, jotka ovat vuorovaikutuksessa sekä toistensa että ympäristön kanssa. Myös me ihmiset toimimme mikrobien, hyönteisten ja punkkien enemmän tai vähemmän hyvänä kasvualustana koko olemassaolomme ajan.

Mikrobiomia ja sen merkitystä laajemmassa mittakaavassa on alettu tutkia perusteellisemmin vasta viime vuosikymmenen aikana. Syynä on lähinnä tutkimusmenetelmien, varsinkin DNA-sekvensoinnin, hyvin nopea kehittyminen. Samalla kun on tullut mahdolliseksi jaksoittaa ihmisen perimä vain muutamien päivien aikana, samojen lähestymistapojen käyttäminen paljon monimuotoisempaan mikrobien maailmaan on avannut täysin uuden mahdollisuuden tutkia satoja tai jopa tuhansia lajeja samanaikaisesti.

Mikrobiomimme on sopeutunut hyvin pitkän ajan kuluessa elämään meidän kanssamme, ja vastaavasti me olemme monella tapaa riippuvaisia pienistä seuralaisistamme. Suolistossamme ja muualla elimistössämme elävien mikroorganismien määrä on arviolta 1–10-kertainen omien solujemme määrään nähden ja niiden proteiineja koodaavien geenien määrä ehkä 100–200-kertainen. Ympäristön biodiversiteetillä on suuria vaikutuksia mm. eri sairauksien, kuten allergian syntyyn (1).

Neurodegeneratiiviset sairaudet aiheuttavat sekä inhimillistä kärsimystä että suuria sosioekonomisia haasteita. Mittavista ponnisteluista ja moderneista menetelmistä huolimatta näi-

den tautien syntymekanismit ymmärretään edelleen huonosti. Parkinsonin taudin tärkeimpänä patologisena muutoksena on pidetty yleensä mustatutumakkeen dopaminergisten hermosolujen tuhoutumista, koska se aiheuttaa tautiin liittyvän liikehäiriön. Viime vuosikymmenellä on kuitenkin kiinnitetty yhä enemmän huomiota Parkinson-potilaiden muiden kuin motoristen oireiden laajaan kirjoon. Tautiin liittyvien neuropatologisten muutosten on todettu ulottuvan luultua huomattavasti laajemmin sekä keskus- että ääreishermostoon (2). Suoliston hermosolut vaurioituvat todennäköisesti jo vuosia ennen liikehäiriön ilmentymistä (3), ja selittämätön ummetus on tunnustettu Parkinson-potilailla hyvin yleiseksi ja yhdeksi taudin tärkeimmistä riskitekijöistä (4).

MIKROBISTO, SUOLISTO JA AIVOT SAMALLA AKSELILLA

Mikrobiston, suoliston ja aivojen vuorovaikutuksesta on saatu viime aikoina tärkeitä havainnot, ja vagushermon neuronituhon yksi mahdollinen leviämisreitti suolesta aivoihin (5,6). Potilaiden paksusuolen seinämän läpäisevyys on lisääntynyt ja siitä löytyy viitteitä limakalvotulehduksesta, joka voisi altistaa haitallisten proteiinikertymien syntymiselle (7,8).

On myös spekuloitu, että Parkinsonin ja Alzheimerin taudissa tietyt bakteerit voisivat tuottaa amyloidiproteiineja, jotka aiheuttaisivat isännän omien proteiinien konformaatiomuutoksen käynnistäen prioninkaltaisen ketjureaktion. Yhdessä tulehdusreaktion ja oksidatiivisen stressin kanssa tämä johtaisi neurodegeneraatioon (9,10). Prosessin mahdollinen laukaisija on kuitenkin edelleen tuntematon.

- 11 Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E ym. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 2009;216:92-7.
- 12 Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS ym. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One* 2014;9:e114959.
- 13 Lim SL, Rodriguez-Ortiz CJ, Kitazawa M. Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes Infect* 2015;17:549-56.
- 14 Bu XL, Wang X, Xiang Y ym. The association between infectious burden and Parkinson's disease: A case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:877-81.
- 15 Scheperjans F, Aho V, Pereira PA ym. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015;30:350-8.
- 16 Scheperjans F, Pekkonen E, Kaakkola S, Auvinen P. Linking smoking, coffee, urate, and Parkinson's disease - a role for gut microbiota? *J Parkinsons Dis* 2015;5:255-62.



Alzheimerin taudissa on raportoitu suurentuneita määriä vasta-aineita suun mikrobeja kohtaan, mutta toistaiseksi ei ole julkaistu yhtään tutkimusta, jossa mikrobiston koostumus olisi tutkittu kokonaisvaltaisesti. Joidenkin tutkijoiden mielestä kumuloituva infektiokuorma ja

biomin poikkeavasta koostumuksesta (15). Prevotellaceae-bakteerien määrä oli suomalaisilla potilailla selvästi vähentynyt ja Enterobacteriaceae-bakteerien määrä oli yhteydessä potilaiden motorisiin oireisiin. On myös pohdittu, voisiko tupakointiin, kahvinjuontiin ja kihtiin liittyvä pienentynyt Parkinsonin taudin riski selittyä mikrobistovaikutuksilla (16).

Suoliston hermosolut vaurioituvat todennäköisesti jo vuosia ennen liikehäiriön ilmentymistä.

siihen liittyvä systeeminen inflammaatio voisivat altistaa neurodegeneraatiolle (11,12,13,14).

Suomessa on tehty hiljattain ensimmäiset havainnot Parkinson-potilaiden suolistomikro-

LUPAAVA TUTKIMUSSUUNTA

Tulevaisuus näyttää, muuttavatko nämä havainnot käsitystämme Parkinsonin taudista ja pystytäänkö siitä kehittämään uusia menetelmiä taudin diagnosointiin tai jopa hoitoon esimerkiksi mikrobistoa analysoimalla tai manipuloimalla. Jo nyt näyttää kuitenkin selvältä, että mikrobisto-suoli-aivot-akselin tutkiminen on lupaava tutkimussuunta neurodegeneratiivisten sairauksien ymmärtämiseksi. ●

Näkökulma-palstalla julkaistavien kirjoitusten enimmäispituus on 5 000 merkkiä. Toimitus lyhentää kirjoituksia tarvittaessa. Palstalle tarkoitetut kirjoitukset lähetetään osoitteeseen laakarilehti@laakarilehti.fi