



Kandidaatintutkielma

Suoliston mikrobiomin ja aivojen väliset yhteydet ja
häiriöt

Anna Tuovinen

Oulun yliopisto
Biokemian ja molekyyli lääketieteen tiedekunta
2021

Sisällysluettelo

1. Suoliston rakenne ja tehtävät.....	4
1.1. Suoliston mikrobiomi	4
1.1.1 Mikrobiomin koostumus ja siihen vaikuttavat tekijät.....	6
2. Aivojen ja suoliston mikrobiomin väliset yhteydet.....	8
2.1. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akseli (HPA).....	10
2.2. Lyhytketjuiset rasvahapot (SCFAs).....	11
2.3. Tryptofaanin aineenvaihdunta ja serotoniini	13
2.4. Vagus-hermo	15
3. Häiriöt aivo-suoli-akselilla ja havaitut yhteydet sairauksiin	17
3.1. Parkinsonin tauti	18
3.2. Alzheimerin tauti	19
3.3. Multippeliskleroosi (MS-Tauti).....	20
3.4. Autismi	21
3.5. Depressio	21
4. Haasteet tutkimuksessa	22
5. Kirjallisuusviitteet	24

Käytetyt lyhenteet

AAA	aromatic amino acid decarboxylase
ACTH	kortikotropiini
BBB	veri-aivo-este (Blood-brain-barrier)
CAN	central autonomic network
CFU	elävien bakteerien lukumäärä näytteessä (colony forming unit)
CNS	keskushermosto (central nervous system)
CRF	kortikoliberiini (corticotropin releasing factor)
EC	enterocromaffin cells
ENS	enteerinen hermosto (enteric nervous system)
GABA	gamma-aminovoihappo (γ -aminobutyric acid)
GEC	gut endocrine cells
GVHD	käänteishyljintä (graft versus host disease)
HPA	hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akseli (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
IBD	krooninen ruuansulatuskanavan tulehdus (Inflammatory bowel disease/Crohn disease)
IBS	irritable bowel syndrome
IDO	indoleamine-2,3-dioxygenase
MHC	major histocompatibility complex
NGS	next-generation sequencing
OUT	operatiivinen lajintunnistussyksikkö (operational taxonomic units)
PET	positroniemissiotomografia
SERT	serotonin transporter
SSRIs	selective serotonin reuptake inhibitors
TCA	tricyclic antidepressant
TDO	tryptophan-2,3-dioxygenase
TPH	tryptophan hydroxylase
VN	vagus-hermo (vagus nerve)
5-HPT	5-hydroksytryptofaani
5-HT	serotoniini

1. Suoliston rakenne ja tehtävät

Ihmisen suolisto koostuu ohut- ja paksusuolesta. Ruuansulatus tapahtuu lähes kokonaan ohutsuolessa, joka voidaan jakaa kolmeen osaan: pohjukaissuoleen (duodenum), tyhjäsuoleen (jejunum) ja sykkyräsuoleen (ileum). Ohutsuoli on noin viisi metriä pitkä elin, joka alkaa mahanportista ja päättyy paksusuoleen. Ruoka kulkee ohutsuolen läpi noin päivässä ja peristalttiset aaltomaiset suolen liikkeet edistävät ruokamassan kulkua eteenpäin, jonka aikana tärkeät ravintoaineet imeytyvät suoliston ohuiden seinämien läpi verenkiertoon. Suolen poimut ja nukkalisäkkeet lisäävät tehokkaasti imeytymiseen käytetyn pinta-alan määrää. Ohutsuoli jatkaa ruuansulatuskanavan aloittamaa ravinnon pilkkomista polysakkaridien pilkkoutuessa monosakkarideiksi, proteiinien aminohapoiksi ja lipidien rasvahapoiksi. Haiman, maksan ja suolen erittämät nesteet osallistuvat ravintoaineiden pilkkomiseen. Sulamaton ruokamassa jatkaa kulkuaan paksusuoleen, joka voidaan ohutsuolen tapaan jakaa kolmeen osaan: umpisuoli, koolon eli varsinainen paksusuoli ja peräsuoli. Paksusuoleessa tapahtuu sulamattoman ruokamassan hyödyntämistä bakteerien avulla ja veden ja suolan imeytymistä. Lopulta massa poistuu peräsuolen kautta ulosteena. Sulamattoman ruoan lisäksi elimistöstä poistuu kuona-aineita, kuten vanhoja punasoluja.

1.1. Suoliston mikrobiomi

Ihmisen ihon pinnalla elää suuri määrä erilaisia mikrobeja, mutta ylivoimaisesti suurin määrä ja tiheys mikrobeilla on ihmisen suolistossa (Morais *et al.*, 2020). Suurin osa suoliston noin 1100 sukuun kuuluvasta mikrobista sijaitsee ohutsuolen distalisessa osassa käsittäen jejunumin ja ileumin sekä paksusuolen koolonissa. Mikrobien muodostama kokonaisuus, mikrobiomi, koostuu bakteereista, sienistä, viruksista ja arkeista. Mikrobiomi koostuu pääosin bakteereista tasapainon vallitessa patogeenisten sekä ei-patogeenisten bakteerien välillä. Hyödylliset bakteerit vievät elintilaa haitallisilta bakteereilta, joten tiivis bakteerimassa suojaa elimistöä haitallisilta taudinaiheuttajilta (Sender *et al.*, 2016; Dalton *et al.*, 2018).

Bakteerit ovat yksisoluisia eliöitä, joiden DNA on kaksijuosteinen ja yleensä sirkulaarinen. Suoliston bakteerit muodostavat ravintoketjun käyttäen toistensa aineenvaihduntatuotteita ja elimistön tuomaa ravintoa, jotka siirtyvät lopulta muokattuina ja pilkottuina ihmisen elimistöön hyödynnettäväksi (Bäckhed *et al.*, 2005). Esimerkiksi sulamattomien polysakkaridien hyödyntäminen ilman suoliston bakteereja olisi mahdotonta (Turnbaugh *et al.*, 2009). Elimistön ja suoliston bakteerien suhde ei olekaan pelkästään kommensaalinen, vaan ennemminkin mutualistinen elimistön ja bakteerien hyötyessä toisistaan. (Bäckhed *et al.*, 2005; Sender *et al.*, 2016).

Mikrobiomia onkin moninaisten tehtäviensä puolesta kuvattu mikrobeiden muodostamaksi elimeksi isäntäelimen sisällä (Bäckhed *et al.*, 2015). Mikrobiomi auttaa paitsi ruuan sulatuksessa ja ruuan imeytymisessä, on mukana myös immuunipuolustuksessa, pilkkoo polysakkarideja muodostaen niistä lyhyketjuisia rasvahappoja sekä tuottaa hormoneja ja vesiliukoisia vitamiineja (Lin *et al.*, 2012; Biesalski, 2016).

Suoliston bakteeriston lukumäärästä on ristiriitaisia tutkimustuloksia. Joissakin lähteissä niitä kerrotaan olevan yhtä paljon kuin ihmisessä on soluja, ja toiset lähteet arvioivat bakteerien määrän olevan kymmenkertainen ihmisten solumäärään verrattuna, joten arvioissa on paljon hajontaa. Yksilöllisiäkin eroja on, mutta bakteerien esiintyvyys kuitenkin kertoo sen, että suoliston mikrobiomi on hyvin suuri ja tiivis yhteisö ihmisen elimistön sisällä.

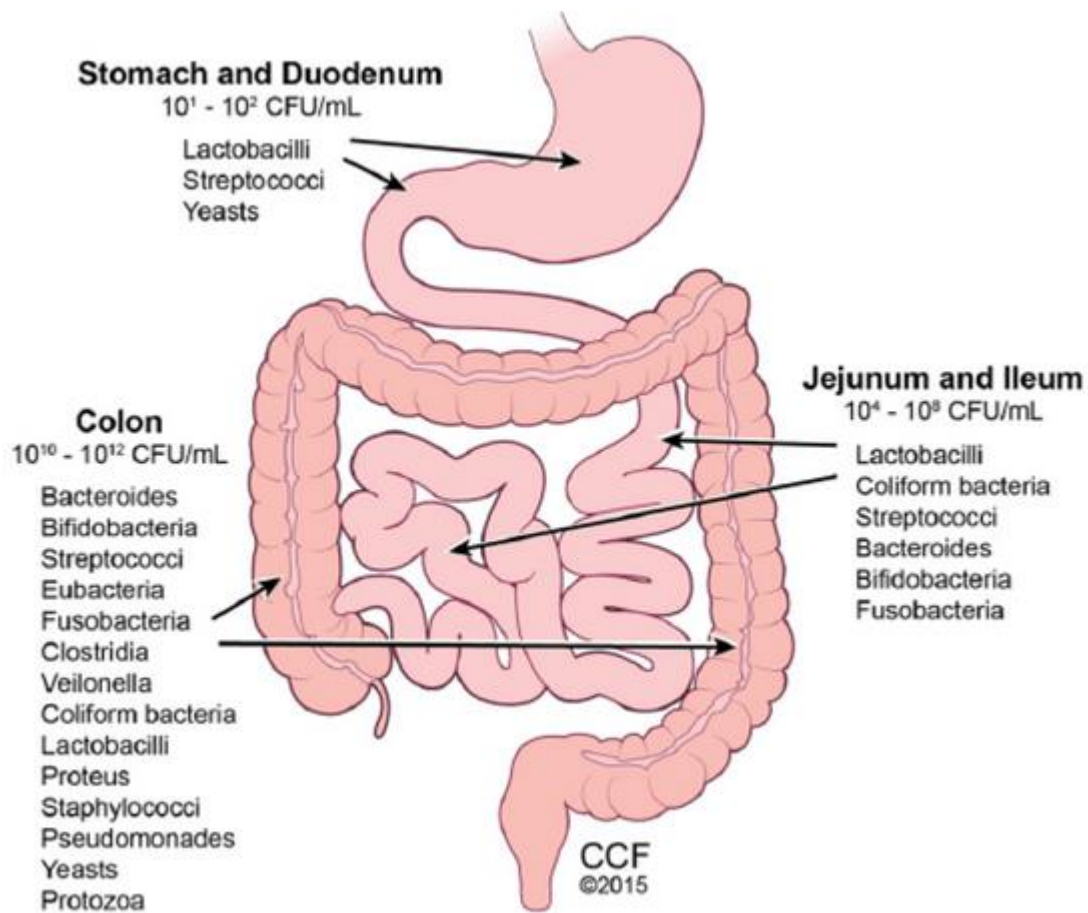
Tässä tutkielmassa keskityn suoliston mikrobiomin ja aivojen välisiin yhteyksiin sekä erilaisiin keskushermoston (CNS) häiriötiloihin, joihin suoliston mikrobeiden epätasapainolla on havaittu olevan yhteyksiä.

1.1.1 Mikrobiomin koostumus ja siihen vaikuttavat tekijät

Mikrobiomin koostumus vaihtelee yksilöiden välillä. Mikrobiomin muodostumiseen varhaisessa vaiheessa vaikuttavat geneettiset tekijät, ikä, sukupuoli, syntymistapa ja imetys (ja sitä kautta äidin bakteerit). Yhteys aivojen ja tulevan mikrobiomin välille alkaa muodostua jo kohdussa, kun yksilönkehityksen ensi vaiheilla enterinen hermokudos ja keskushermosto alkavat muodostua samasta kudoksesta (Fülling *et al.*, 2019; Dalton *et al.*, 2018; Diaz *et al.*, 2011). Vastoin aiempaa luuloa, jonka mukaan ruuansulatuskanava on steriili ennen syntymää, nykyään tiedetään, että mikrobiomi alkaa muodostua jo kohdussa 10 viikon ikäisenä sikiön niellessä sikiövettä (Golofast & Vales, 2020). Esimikrobiomi jatkaa muodostumista syntymän yhteydessä, joten sillä, tapahtuuko synnytys alateitse vai sektiolla, on merkitystä varhaisen mikrobiomin koostumukselle (Bäckhed *et al.*, 2015).

Ensimmäiset elinvuodet ovat kriittisintä aikaa geenien ja ympäristötekijöiden säädellässä mikrobiomin kehitystä. Vaikuttavia ympäristötekijöitä ovat muun muassa lapsen saama ravinto, koettu stressi ja mahdolliset saadut antibioottikuurit (Fülling *et al.*, 2019). Kolmen vuoden iässä lapsen suoliston mikrobiomi muistuttaa jo aikuisen mikrobiomia (Voreades *et al.*, 2014). Aikuisilla valtaosa, noin 90 % suoliston bakteereista kuuluu *Bacteroidetes*- ja *Firmicutes* -pääluokkiin. Vähemmistön bakteereista muodostavat *Proteo*-, *Fuso*-, *Actino*- ja *Verruco*-pääluokkiin kuuluvat bakteerit (Kuval.) (Eckburg *et al.*, 2005). Mikrobiomi on dynaaminen kokonaisuus, joten eri tekijöiden vaikutuksesta se muuttuu läpi ihmisen elämän.

Vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa stressi, lääkitys, patogeenit, liikunta ja sairaudet, sekä ravinto ja elinympäristö (David *et al.*, 2014; Dalton *et al.*, 2018; de la Cuesta-Zuluaga *et al.*, 2019; Schepici *et al.*, 2019). Lääkkeistä erityisesti antibiootit aiheuttavat tuhoa bakteereihin, mutta vaikutukset eivät ole suoraviivaisia kaikkia bakteereita kohtaan. Jotkut bakteerilajit saattavat kärsiä antibiooteista ja joihinkin bakteereihin vaikutukset eivät ulotu niiden sisältämien antibioottiresistenssigeenien vuoksi (Bäckhed *et al.*, 2015). Esimerkkinä elintapojen vaikutuksista yksittäiseen bakteerilajiin liikunnan ja mikrobiomin yhteydestä löydetty *Firmicutes*-pääjakson bakteeri, jonka määrää ja monimuotoisuutta aerobinen liikunta näyttäisi lisäävän suolessa sekä hiirillä että ihmisillä (Dalton *et al.*, 2018).



Kuva 1. Mikro-organismien jakautuminen ruuansulatuskanavassa. Kuvasta nähdään, että paksusuolella (colon) lajikirjo ja suhteellinen tiheys on suurempi kuin ohutsuolessa (jejunum ja ileum), ja vähiten mikro-organismeja löytyy happamasta mahalaukun ympäristöstä. Bakteerilajit ja niiden tiheys vaihtelevat terveidenkin yksilöiden välillä mutta yleensä vain tiettyyn rajaan asti, joten jonkinlaisia viitearvoja niiden esiintyvyydestä voidaan tehdä. Siten bakteerilajien esiintymiserojen ja -tiheyden perusteella voidaan diagnosoida poikkeavat mikrobiomit ja mahdolliset alttiudet mikrobiomin epätasapainoon liitännäisiin sairauksiin. kuva: David Schumick, Cleveland Clinic Foundation (Lähteestä Cresci *et al.*, 2015)

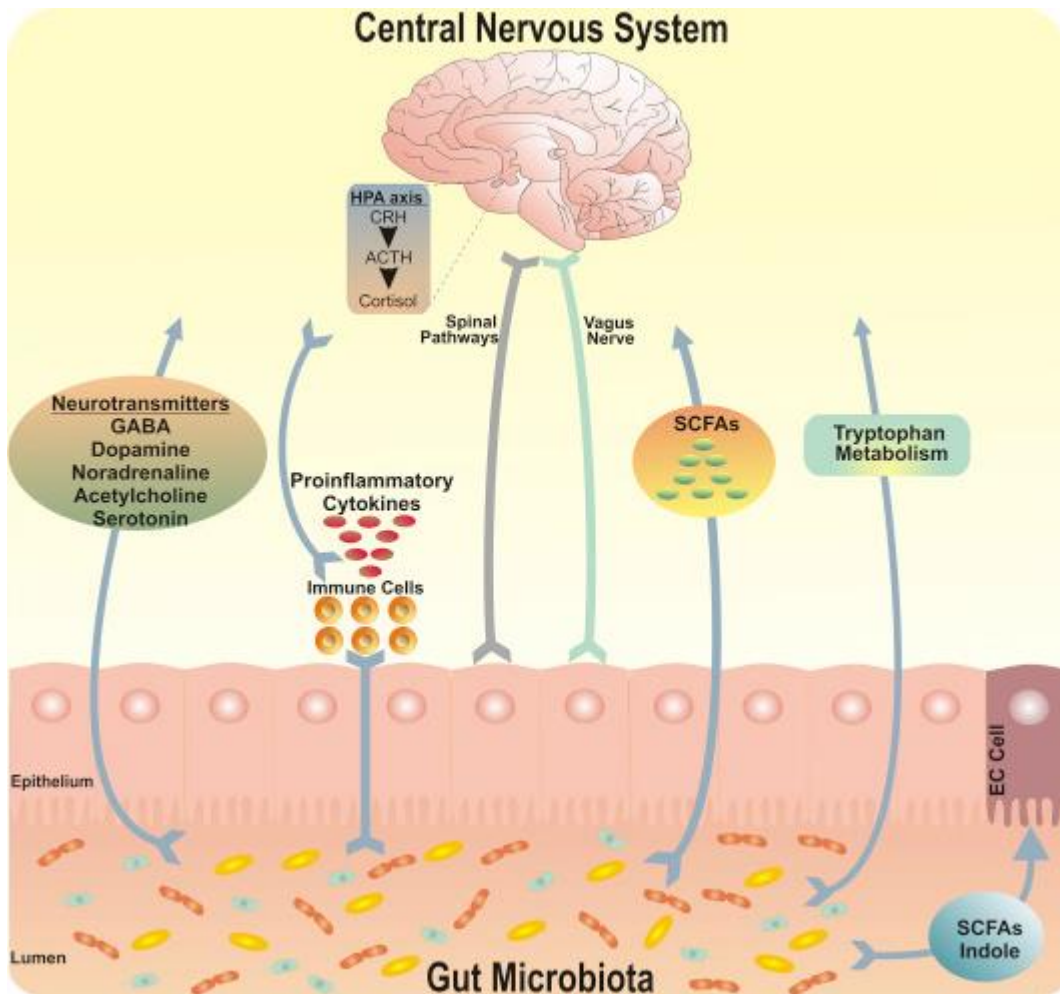
2. Aivojen ja suoliston mikrobiomin väliset yhteydet

Ruuansulatusjärjestelmä ja aivot reagoivat informaatioon kumpaankin suuntaan. Siten muutokset aivoissa voivat aikaansaada vasteen suoliston mikrobistossa, mutta myös suoliston mikrobiomin toiminta saa aikaan tapahtumia aivoissa. Tätä yhteydenpitoa kutsutaan suoli-aivo-akseliksi. Akseliin kuuluu paitsi suolen, sen mikrobiomin ja keskushermoston väliset yhteydet, myös enterisen hermostoston yhteyksiä (Gao *et al.*, 2020). Enterinen hermosto kuuluu autonomiseen hermostoon ja ohjailee ruuansulatuskanavan toimintoja.

Autonominen hermosto säätelee aivojen ja suoliston mikrobiomin välistä yhteydenpitoa vagushermon avulla, hormonaalisesti hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akselin (HPA-akseli) avulla ja serotoniinin säätelyn kautta (Kuva 2.). Näiden kautta mikrobiomin muutos voi saada aikaan vasteen aivojen toiminnassa (Grenham *et al.*, 2011). Lyhytketjuiset rasvahapot taas ovat mikrobiomin muodostamia tuotteita, jotka vaikuttavat aivojen toimintaan (suora signalointi). Lyhytketjuiset rasvahapot toimivat myös ravinteina kolonosyyteille ja aivojen mikroglia-soluille. Ne myös ovat mukana kolesterolivaihdunnassa ja säätelevät kylläisyyden tunteeseen vaikuttavia hormoneja (Lin *et al.*, 2012).

Mikrobit pystyvät kuluttamaan ja myös tuottamaan itse neurotransmittereita kuten dopamiinia, noradrenaliinia, asetyylikoliinia, gamma-aminovoihappoa (GABA) ja serotoniinia (Barrett *et al.*, 2012; Strandwich, 2018). GABA on pääasiallinen keskushermoston (CNS) inhibiittori, jonka prekursorina toimii glutamaatti (Bravo *et al.*, 2011; Voet *et al.*, 2016). Krooninen ruuansulatuskanavan tulehdus (IBD) esiintyy usein ahdistuneisuuden ja masennuksen kanssa, joka on yhdistetty muutoksiin GABA-reseptoreissa (Bravo *et al.*, 2011).

On oletettu pitkään, että keskushermoston sairaudet johtuvat ainoastaan aivojen häiriötilasta, mutta sittemmin on havaittu yhteys useiden aivoihin liittyvien sairauksien ja suoliston mikrobiomin epätasapainon välillä. Esimerkiksi MS-taudin, Alzheimerin taudin ja depression on todettu näkyvän myös suolen mikrobiomin muutoksissa (Morais *et al.*, 2020). Monet keskushermoston häiriöihin liittyvät sairaudet ovat runsaasta tutkimuksesta huolimatta vailla lopullista ymmärrystä sairauden mekanismista. Vaikka fysiologiset muutokset taudinkuvan edessä ovat nähtävillä, esimerkiksi PET-kuvissa oleva aivoihin kertynyt plakki Alzheimerin taudissa, varsinainen taudinaiheuttaja ei välttämättä ole selvillä (Nordberg, 2004). Siten mikrobiomin yhteydet tarjoavat uuden näkökulman tarkastella näitä sairauksia.



Kuva 2. Aivo-suoli-akselin yhteydet. Tärkeimmät aivojen ja suoliston mikrobiomin väliset yhteydet ovat vagus-hermo, HPA-akseli ja tryptofaanin ja sitä kautta serotoniinin säätely. Mikrobiomi tuottaa SCFA-molekyylejä ja neurotransmittereitä, ja sillä on läheiset yhteydet imukudokseen, jota kautta se voi vaikuttaa sytokiinien tuotantoon vaikuttaen näin HPA-akseliin ja kortisolin tuotantoon. Serotoniinin määrää voidaan suoraan säädellä tryptofaanin kynureniinipolun kautta. Mikrobien tuottamat SCFA ja indoli vaikuttavat myös EC-soluihin (Smith & Vale, 2006; Kennedy *et al.*, 2017; Strandwitch, 2018). (Kuva lähteestä Kennedy *et al.*, 2017).

2.1. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akseli (HPA)

Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akseli (HPA) on keskeinen vaikuttaja, kun elimistö menee valmiustilaan stressin seurauksena. Hypotalamuksesta erittyvä kortikoliberiini (CRF) säätelee koko HPA-akselin toimintaa, joka ohjaa glukokortikoidien vapautumista adrenaalirauhasista. Kun CRF vapautuu hypotalamuksesta sitoutuen aivolisäkkeen etulohkon reseptoreihin, se stimuloi adenylaattisyklaasia ja siten aktivoi cAMP-toisioähetin. cAMP saa aikaan kortikotropiinin (ACTH) erityksen aivolisäkkeen etulohkosta. ACTH taas puolestaan saa aikaan glukokortikoidien eli ihmisellä kortisolin erityksen lisämunuaisten kuorikerroksessa (Smith & Vale, 2006). Glukokortikoidit vaikuttavat monella tavalla hiilihydraattien, proteiinien ja lipidien aineenvaihduntaan ja toimivat yleensä insuliinin vastavaikuttajana. Glukokortikoidit voivat myös säädellä tulehdusreaktioita. Stressin seurauksena ne valmistavat elimistöä pakenemisreaktioon, mm. kasvattamalla glukoosipitoisuutta veressä ja lisäämällä sydämen lyöntitiheyttä (Murray *et al.*, 2012; Voet *et al.*, 2016).

HPA kehittyi yhtä aikaa mikrobiomin kanssa (Weerth, 2017). Mikrobiomista lähtöisin olevat säätelijät voivat ylittää veri-aivoesteen (BBB) ja vaikuttaa siten HPA:n toimintaan. BBB:n ylittävät molekyylit ovat antigeenejä, sytokiineja ja prostaglandiineja. Mikrobit voivat vaikuttaa myös kortikosteronin tuotantoon suolessa, jolla taas on yhteyksiä HPA-akseliin. Myös mikrobien vapauttamilla lyhytketjuisilla rasvahapoilla ja myös neurotransmittereillä on yhteys HPA-akseliin. HPA:n aktivointi taas mahdollisesti voi vaikuttaa mikrobiomiin ja suolen läpäisevyyteen (Misiak *et al.*, 2020).

Stressi voi kauan jatkuessaan kroonistua ja HPA:n aktivaatio ei laske lepotilaan (Misiak *et al.*, 2020). Rotilla probioottien käytön on havaittu vaimentavan HPA:n aktivoitumista stressiin (Ait-Belgnaoui *et al.*, 2012). HPA:n toimintavaikeuksien, suoliston mikrobiomin epätasapainon ja subkliinisen tulehdustilan on havaittu olevan yhteydessä psykoottisiin oireisiin ja mielentilan häiriöihin (Misiak *et al.*, 2020). Mikrobiomin muutoksilla on havaittu olevan yhteyksiä myös sytokiinin tuotantoon, joka puolestaan aktivoi HPA-akselia. Interleukiini-1 β , IL-6 ja tuumorinekroosifaktori α (TNF α) voivat päästä BBB:n yli ja aktivoida siten HPA:ta (Banks, 2005; Turnbull & Rivier, 1995).

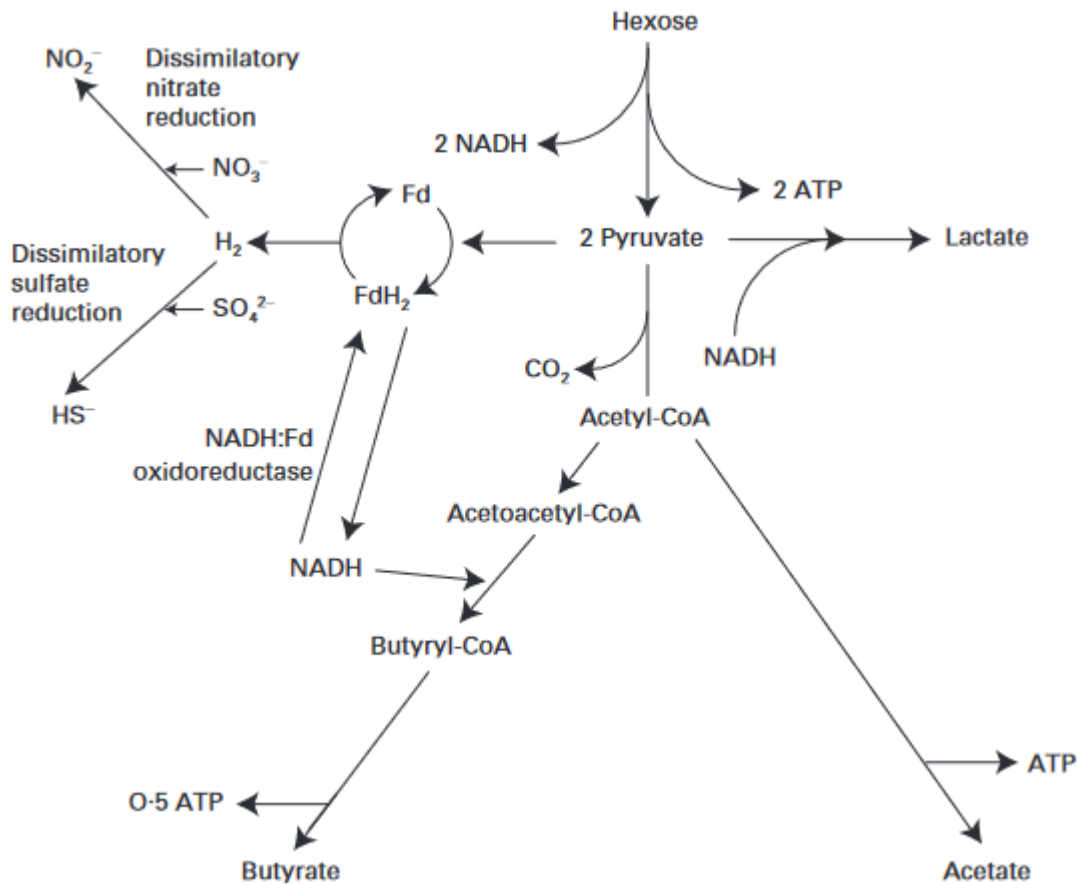
2.2. Lyhytketjuiset rasvahapot (SCFAs)

Lyhytketjuiset rasvahapot (SCFA) ovat tyydyttyneitä kahdesta kuuteen hiileen mittaisia rasvahappoja, joita suoliston bakteerit tuottavat fermentoimalla sulamattomia polysakkarideja (Miller & Wolin, 1996; Lau *et al.*, 2018). Lyhytketjuiset rasvahappotuotteet ovat pääasiassa asetaatti, butyraatti ja propionaatti (Kuva 3.) ja niiden pitoisuus on suurimmillaan paksusuolen proksimaalisessa osassa johtuen sulamattomien polysakkaridien saatavuudesta; paksusuolen loppupuolella suurin osa niistä on jo käytetty lähtöaineena ja metabolia laskee suolen loppua kohden (Macfarlane & Macfarlane, 2003). Asetaatin, propionaatin ja butyraatin väliset suhteet paksusuolella pysyvät kuitenkin vakiona, vaikka konsentraatiot laskevat. Asetaattia on näistä määrällisesti eniten (Cummings *et al.*, 1987).

Rasvahappojen muodostumisen nopeuteen vaikuttaa paitsi ruuan käyttämä aika ruoansulatusjärjestelmän läpi menemiseen ja suurimmaksi osaksi ruokavalio, myös ikä, stressi, neuroendokriinisen järjestelmän aktiivisuus, haiman tuottama eritysneste ruoansulatuskanavassa, suoliston liman erityy, sairaudet, lääkkeet, suolen epiteelisolujen uusiutuminen ja yksilölliset erot mikrobiomissa. Myös hajoaminen eri polysakkarideille tapahtuu eri nopeuksilla (Macfarlane & Macfarlane, 2003).

Lyhytketjuiset rasvahapot ovat paitsi energianlähde isäntäsoluille, myös säätelevät systeemisiä tulehdusreaktioita, sokerin ja rasvan välistä tasapainoa ja insuliiniherkkyyttä. Asetaattia voidaan käyttää lähtöaineena sitruunahappokierrossa, kolesterolisynteesissä, ketonirungoissa ja pitkäketjuisissa rasvahapoissa. Butyraatista mitokondriaalisella oksidaatiolla saatava asetyyli-koentsyymi-A voidaan jatkokäyttää asetaatin tavoin. Propionaatti puolestaan ainoana parittoman hiiliketjun omaavana rasvahappona voidaan käyttää glukoneogeenisissä maksassa glukoosin tuotannossa (Den Besten *et al.*, 2013). Rasvahappoja käytetään myös signaalimolekyyleinä (Lin *et al.*, 2012). SCFA:t signaloivat G-proteiiniin liittyvien reseptorien kautta, erityisesti GPR₄₃/FFAR₂- ja GPR₄₁/FFAR₃-reseptorien (Den Besten *et al.*, 2013).

SCFA:t on yhdistetty diabeteksen kehittymiseen (Lau & Vaziri, 2019). Neuropsykiatriset oireet ovat liittyneet SCFA-häiriöihin ainakin eläinkokeissa, mutta ihmiskokeissa tätä ei ole vielä pystytty todentamaan (Dalile *et al.*, 2019).

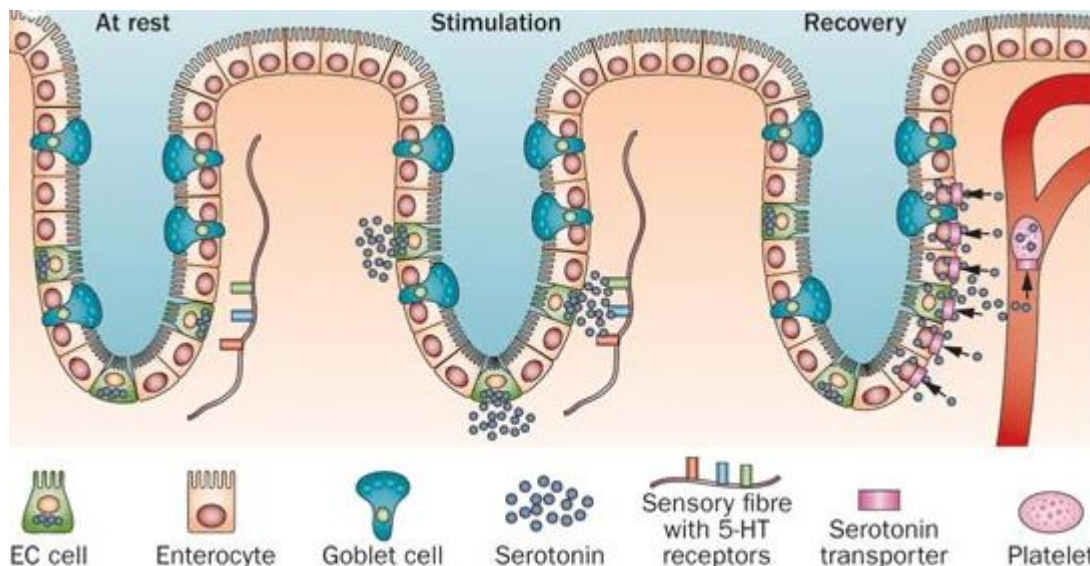


Kuva 3. Asetaatin, butyraatin, laktaatin ja vedyn muodostusdiagrammi *Saccharolytic Clostridia*-bakteerilla. Suurin osa suoliston bakteereista käyttää glykolyysiä tuottaessaan hiilihydraateista energiaa. Fermentaatioissa bakteerit tuottavat käymisreaktiolla energiaa hapettomissa olosuhteissa sokereista. Bakteerit voivat haaroittuneen fermentaatio-aineenvaihdunnan avulla reagoida muuttuviin ympäristöoloihin säätelämällä ATP:n tuotantoa ja pelkistystasapainoa. Kuvasta nähdään monosakkaridi heksoosin hajotus glykolyysin avulla pyruvaatiksi ja asetyylikoentsyymi-A:ksi. Kun heksoosia on hyvin saatavilla, bakteeri suosii laktaatin muodostumista pyruvaatista ja kun niukasti, muodostuu pääasiassa asetiaattia. Vedynmuodostuksen pääreitti on NADH-ferredoksiini-oksidoreduktaasin kautta, jolloin butyraattia ja laktaattia ei muodostu niin paljon NADH:n huonon saatavuuden vuoksi. Katalysaattoreina toimivat bakteerit, jotka voivat pelkistää nitraattia ja sulfaattia (Macfarlane & Macfarlane, 2002). (Kuva lähteestä Macfarlane & Macfarlane, 2002)

2.3. Tryptofaanin aineenvaihdunta ja serotoniini

Tryptofaani on yksi välttämättömistä aminohapoista, joita ihmisen täytyy saada ravinnosta. Se imeytyy verenkiertoon pääasiassa albumiiniin sidottuna ohutsuolen seinän ohuen epiteelin lävitse. Tryptofaani on prekursori serotoniinille (5-HT), joka on tärkein neurotransmitteri aivosuoli-akselissa vaikuttaen sekä CNS:n että ENS:n toimintaan (Mawe & Hoffman, 2013; O'Mahony *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2019). Pääosa 5-HT:sta muodostuu suolen EC-soluissa (Kuva 4.) ja suurin osa elimistön 5-HT:sta sijaitseekin suolistossa (Cervenca *et al.*, 2017).

Suoliston mikrobiomi vaikuttaa tryptofaanin aineenvaihduntaan, joten mikrobiomi säätelee sitä kautta myös serotoniinitasoja. 5-HT-tason CNS:ssä on osoitettu olevan yhteydessä mielialaan, käyttäytymiseen, tunteisiin, ruokahaluun ja kivun tuntemuksen säätelyyn (Israelyan & Margolis, 2018). 5-HT toimii prekursorina melatoniinin synteetille, joten sillä on yhteys myös uneen. Ruuansulatuselimistössä 5-HT säätelee mm eritystä, pahoinvointia, vasodilaatiota, peristalttisia liikkeitä ja kipuaistimuksia. Tryptofaanin muokkautuminen 5-HT:ksi tapahtuu kahden reaktion kautta, joista ensimmäisessä tryptofaaniin lisätään OH-ryhmä TPH-entsyymin avulla ja muodostuu 5-HTP. Toisessa reaktiossa AAAD muuttaa 5-HTP:n 5-HT:ksi. Ensimmäinen reaktio on serotoniinin muodostuksen nopeutta säätelevä reaktio (Mawe & Hoffman, 2013; O'Mahony *et al.*, 2015; Strasser *et al.*, 2018; Gao *et al.*, 2019). TPH:lla on kaksi isoformia, joista TPH1 esiintyy EC-soluissa ja TPH2 paikallisesti aivoissa (Israelyan & Margolis, 2018).



Kuva 4. Serotoniinin valmistus suolen enterokromaffiini-soluissa (EC). Mekaaninen tai kemiallinen stimulaatio saa aikaan 5-HT:n vapautumisen EC-soluista solujen väliseen tilaan, jossa ne sitoutuvat hermosolujen reseptoreihin. Lepovaiheessa 5-HT:t siirtyvät verenkiertoon verihitaleisiin tai kuljetusmolekyylillä SERT vie ne epiteelisoluihin hajotettavaksi. Pääosin 5-HT:n kuljetus EC-soluista tapahtuu basaalipuolelta, kuten kuvassa, mutta 5-HT:n kuljetusgranuloiden on havaittu myös tulevan ulos solujen apikaalipuolelta suolen luumeniin (Fujimiya *et al.*, 1997; Mawe & Hoffman, 2013). (Kuva lähteestä Mawe & Hoffman, 2013)

Pääosa tryptofaaniista pilkkoutuu kuitenkin kynureniiniksi, joka on vaihtoehtoinen aineenvaihduntapolku serotoniinille. Suoliston mikrobiomin serotoniinisynteesin sääntely tryptofaanin kautta perustuu kynureniini-reitin aktivoimiseen entsyymienIDO ja/tai TDO kautta. Näitä entsyymejä tarvitaan tryptofaanin muuntamisessa kynureniiniksi, ja riippuu kynureniini-reitin aktivoinnista, paljonko tryptofaania jää 5-HT:n tuotantoon (O'Mahony *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2020). TDO toimii lähes ainoastaan maksan reaktioissa ja IDO myös muualla elimistössä, kuten aivoissa ja suolessa (O'Mahony *et al.*, 2015). IDO aktivoituu immuunireaktioissa enimmäkseen interferoni- γ :n vaikutuksesta, kun taas TDO:ta aktivoi glukokortikoidit, jotka liittyvät HPA:n toimintaan ja siten aivo-suoli-akselin toimintaan läheisesti. Kynureniinin aineenvaihduntareitiltä voi muodostua kahta tuotetta, jotka ovat neuromodulaattoreita, koska ne voivat ylittää BBB:n (Kennedy *et al.*, 2017).

Kynureniini-polun aineenvaihduntatuotteet vaikuttavat immuunipuolustuksen reaktioihin ja hermoimpulssien kulkuun. Kynureniini on yhdistetty erilaisiin psykiatrisiin ja mielenterveyshäiriöihin, kuten skitsofreniaan ja depression, sekä immunologisiin häiriöihin liittyviin sairauksiin, kuten syöpään ja diabetekseen (Cervenca *et al.*, 2017).

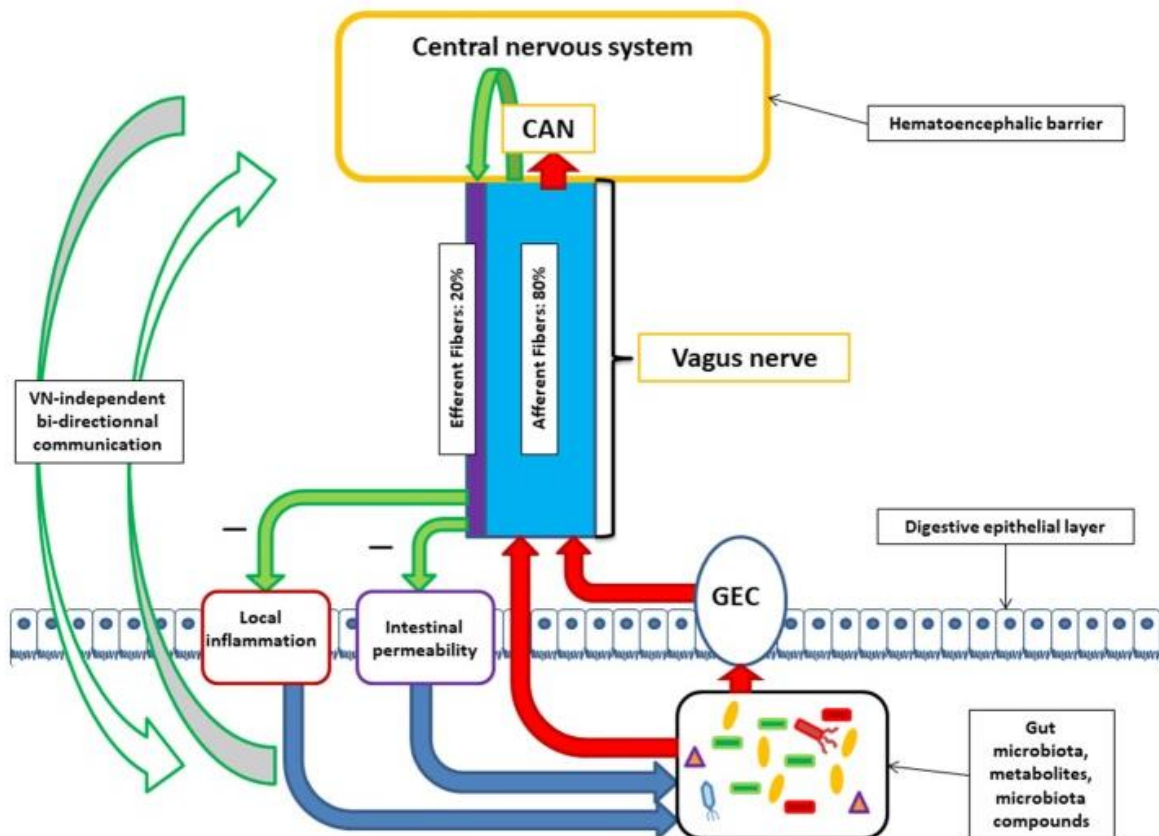
Bakteerit itsessään voivat myös käyttää tryptofaania näin vähentäen sen saatavuutta 5-HT_n synteesiin. Bakteerilajit, joilla on tryptofaani-entsyymi, voivat muuttaa tryptofaanin indoliksi ja muiksi aineenvaihduntatuotteiksi (Gao *et al.*, 2018).

2.4. Vagus-hermo

Vagus-hermo eli kiertäjähermo kuuluu autonomiseen hermostoon ja on kymmenes kraniaalinen hermo. Sen toiminta on keskeistä sisäelinten tilan tiedonvälittäjänä aivoihin ja se toimii molempiin suuntiin sisältäen afferentteja ja efferenttejä hermoja. Afferenttien hermojen kautta se lähettää aivoille tietoa elinten tilasta ja myös mikrobiomista, efferentit hermot reagoivat saatuun informaatioon (Kuva 5.) (Bonaz *et al.*, 2018).

VN:n passiivisuus on yhdistetty suolistosairauksiin, kuten IBS, IBD ja yleiset suoliston tulehdustilat. VN-stimulaatio on havaittu toimivaksi hoitokeinoksi suoliston kiputiloihin, tulehdukseen ja liikkuvuuden muokkaukseen. Sitä käytetään myös epilepsian ja masennuksen hoidossa. VN-stimulaatiossa hermoon liitetään kirurgisessa operaatiossa pieni elektrodi (Bonaz *et al.*, 2016). Hermoa stimuloitaessa myös sytokiiniinien eritysvähenee (Breit *et al.*, 2018).

Stressin on havaittu olevan yhteydessä VN:n toimintaan ja siten myös mikrobiomin koostumukseen (Bonaz *et al.*, 2018). Stressi vaikuttaa estäen VN:n toimintaa stimuloiden sympaattista hermostoa (Sahar, 2001). VN:llä on rooli nimenomaan psyykkisessä resilienssissä ja hermon toiminnan häiriintyessä palautumista stressistä ei pääse tapahtumaan. On havaittu, että myös suoliston mikrobiomi voisi stimuloida VN:n afferentteja hermoja ja vaikuttaa näin psyykkisten oireiden, kuten ahdistuksen, vähenemiseen (Breit *et al.*, 2018). Kirurgiselta operaatiolta voitaisiin ehkä tulevaisuudessa välttyä, mikäli hermoa voitaisiin stimuloida mikrobiomin kautta.



Kuva 5. VN:n signalointi ja toiminta. Afferentit hermot tuovat informaatiota hermoimpulssien muodossa keskushermostoon suolen endokriinisten solujen stimulaatiosta ja efferentit hermosyyt voivat reagoida informaatioon lujittamalla suolen seinämän solujen liitoksia vähentäen siten suoliston läpäisevyyttä sekä vähentäen tulehdusta stimulaatioalueella. Suolen bakteerit ja niiden aineenvaihduntatuotteet vaikuttavat joko suoraan tai endokriinisten solujen kautta afferenttien hermojen lähettämiin viesteihin, ja mikrobiomi myös reagoi efferenttien hermojen tuomaan informaatioon (Bonaz *et al.*, 2018). (Kuva lähteestä Bonaz *et al.*, 2018)

3. Häiriöt aivo-suoli-akselilla ja havaitut yhteydet sairauksiin

Aivojen häiriöillä on havaittu olevan yhteys suolen mikrobiomin häiriötiloihin (Benakis *et al.*, 2020). Mikrobiomin eroavaisuudet koostumuksessa ja tiheydessä voivat vaikuttaa enteriseen hermokudokseen ja keskushermostoon. Häiriö suolistomikrobiomin koostumuksessa ja tiheydessä on havaittu olevan yhteydessä myös muihin kuin keskushermostoperäisiin sairauksiin. Esimerkiksi IBD-sairauksissa eli Crohnin taudissa ja haavaisessa paksusuolitulehduksessa mikrobiomin tiheyden on todettu laskeneen (Contijoch *et al.*, 2019). IBS:ssä taas suoliston läpäisevyys on kasvanut liikaa. Zonuliini mahdollisesti säätelee suolen läpäisevyyttä, mutta zonuliinia ei suositella käytettäväksi biomarkerina, koska sen havaitsemiseen ei ole onnistuttu kehittämään vielä toimivaa kaupallista testiä (Meira de-Faria *et al.*, 2021).

Lisäksi kroonisesti alhainen mikrobiomitiheys voidaan yhdistää myös muiden sairauksien kehitykseen (Contijoch *et al.*, 2019). Myös kantasolusiirtopotilailla on havaittu yhteyksiä suolen mikrobiomin koostumuksen ja siirrosta selviämisen välillä. Kantasolusiirron suurimpana uhkana on GVHD, jolloin siirteen solut hylkivät ja tuhoavat isäntäsoluja. Sopivasta siirrevalinnasta ja kudosten MHC-sopivuudesta huolimatta GVHD:n puhkeamista ei välttämättä voida estää. Tutkimuksissa on huomattu, että mikrobiomin supistunut lajikirjo on yhteydessä GVHD:n aiheuttamaan kuolleisuuteen (Yao *et al.*, 2014; Shono & van den Brink, 2018).

Seuraavaksi esittelen muutamia aivotoiminnan häiriöiksi miellettyjä sairauksia, joista on viime vuosina löydetty uusia yhteyksiä muuttuneisiin suolen bakteerikantoihin.

3.1. Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti johtuu motoristen neuronien asteittaisesta tuhoutumisesta, ja siten dopamiinin kulun heikentymisestä liikettä säätelevien hermosolujen välillä pääosin aivoissa mustatumakkeen alueella. Oireita ovat voimistuva lihasjäykkyys, vapina, liikkeiden hitaus ja vaikeudet tasapainossa. Sairauden eteneminen, oireiden voimakkuus ja rinnakkaisoireet, kuten masennus, erilaiset autonomisen hermoston toiminnan häiriöt ja muistihäiriöt, ovat yksilöllisiä ja vaikeasti ennustettavia (Parkinsonliitto ry, 2015).

Parkinsonin taudissa on myös havaittu yhteyksiä häiriintyneeseen suoliston mikrobiomiin (Caputi & Giron, 2018; Sun *et al.*, 2018). *Prevotellaceae*-lajin bakteerien on ihmisten ulosteita tutkimalla todettu vähentyneen Parkinsonin tautia sairastavien suolessa (Scheperjans *et al.*, 2014). Toisaalta samaa on nähtävillä myös autismissa ja tyypin I diabeteksessä, joten spesifinä biomarkkerina tätä ei voida käyttää Parkinsoniin (Kang *et al.*, 2013; Candon *et al.*, 2015). Mikrobiomin analysoimisen toivotaan johtavan siihen, että Parkinsonin tautia sairastavat potilaat voitaisiin löytää jo ennen oireiden ilmaantumista, ja hoito voitaisiin aloittaa aikaisemmin ja mahdollisesti hidastaa sairauden etenemistä (Scheperjans *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2018).

Tällä hetkellä Parkinsonin sairaus todetaan yksinomaan oireiden perusteella. Useiden vuosien taudin piilevän etenemisen jälkeen oireet voivat alkaa yllättäen. Sairauteen ei ole olemassa parantavaa hoitoa, mutta oireita pystytään hillitsemään hyvin lääkityksellä. Lääkityksen lisäksi voidaan käyttää aivoja stimuloivaa hoitoa, jossa kirurgisesti asennetaan aivoihin elektrodi korvaamaan heikentyneitä hermoratayhteyksiä. Kaikki nykyiset hoitomuodot tähtäävät vain oireiden hillitsemiseen ja elämänlaadun parantamiseen. Sairauden etenemistä ei voida pysäyttää koska sen mekanismeista tiedetään vielä kovin vähän. Suomessa tauti on melko yleinen, potilaita on noin 16 000. Tauti yleistyy voimakkaasti vanhemmissa ikäluokissa. Keskimäärin taudin alkamisikä on 60 vuoden tienoilla (Parkinsonliitto ry, 2015).

3.2. Alzheimerin tauti

Alzheimer on yleisin muistisairaus, jossa hermosolujen tuhoutuminen aivojen muistialueella johtaa muistin ja toimintakyvyn hitaaseen ja asteittaiseen hidastumiseen. Parantavaa hoitoa ei ole, mutta varhain aloitettu lääkkeellinen hoito voi hidastaa oireiden ilmenemistä ja parantaa elämänlaatua (Nordberg, 2004; Alzheimerinfo, 2018). Alzheimerin taudissa PET-kuvissa on nähtävillä aivojen heikentyneet hermoyhteydet, jonka aiheuttaa hyperfosforyloitunut tau-proteiini ja β -amyloidista muodostunut plakki (Nordberg, 2004; Fujii *et al.*, 2019). Alzheimerin taudin mekanismeja ei vielä täysin ymmärretä, mutta eläinkokeet jyrksijöillä viittaavat siihen, että mikrobiomilla voi olla asiaan vaikutusta (Vogt *et al.*, 2017).

Muutokset mikrobiomissa saattavat vaikuttaa ainakin amyloidin kertymiseen. Ulostenäytteitä vertailemalla havaittiin selvästi muuttunut bakteerikanta hiirillä, joiden β -amyloidi-proteiinin esiaste oli muunneltu verrattuna ei-transgeenisiin hiiriin. Tutkimuksissa nähtiin selvästi vähentyneet *Firmicutes*-, *Verruco*-, *Proteo*-, *Actino*- ja *Bifido*-bakteerikannat sekä lisääntyneet *Bacteroidetes* ja *Tenericutes* Alzheimerin tautia mallintavilla hiirillä (Vogt *et al.*, 2017; Harach *et al.*, 2017). Havaittiin myös, että vanhempien hiirien bakteerikannat poikkesivat enemmän ei-muunneltujen hiirien bakteerikannoista kuin nuorempien, mikä viittaa yhteyteen sairauden jatkuvan kehittymisen ja mikrobiomin samanaikaisen muuntumisen välillä (Harach *et al.*, 2017).

Alzheimer on kuitenkin tunnistettu multifaktoriseksi sairaudeksi, joten mikrobiomi ei välttämättä vaikuta sairauden kehittymiseen millään tavalla (Dhala *et al.*, 2020). Alzheimeria sairastaa Suomessa noin 70 000 potilasta, mutta määrän arvioiminen on vaikeaa, koska taudin alkuvaiheessa oireet ovat usein niin lieviä, että potilaat eivät ole vielä hakeutuneet terveydenhuollon piiriin. Usein potilaat eivät myöskään itse kiinnitä oireisiinsa huomiota, ja tulevat lopulta vastaanotolle tutkittavaksi omaisensa pyynnöstä. Yleisin Alzheimer on vanhemmalla väestöllä, se alkaa tavallisesti yli 65 vuoden iässä (Alzheimerinfo, 2018).

3.3. Multippeliskleroosi (MS-Tauti)

MS-tauti on autoimmuunisairaus, jossa eri puolilla keskushermostoa hermosolujen myeliinitupet vaurioituvat elimistön käynnistämän tulehdusreaktion seurauksena. Oireet riippuvat siitä, missä hermosoluissa tulehdusreaktiot sijaitsevat. Niitä voivat olla esimerkiksi näkökyvyn heikkeneminen ja muutokset raajojen tuntoaistissa ja liikkeessä. Oireet tyypillisesti ovat aaltoilevia, koska vahingoittuneet myeliinitupet voivat korjaantua itsestään ja tulehdusreaktiot voivat siirtyä eri paikkoihin tai vaimentua hetkellisesti (Duodecim, 2021). Tulehdusreaktio aiheutuu, kun keskushermostoon pääsee T-soluja BBB:n liiallisen läpäisevyyden vuoksi, ja ne käynnistävät autoimmuunireaktion myeliiniproteiinia vastaan (Schepici *et al.*, 2019).

T-soluista varsinkin CD4⁺ eli auttaja-T-solut ovat vastuussa tulehdusreaktion käynnistämisestä (Schepici *et al.*, 2019). T-solujen kehittymiseen vaikuttava CCR9-kemokiinireseptorin aktiivisuus oli laskenut MS-potilailla terveeseen vertailuryhmään verrattuna. CCR9 on T-muistisolujen pinnalla oleva reseptori, jonka esiintyvyydelle mikrobiomin muutoksilla voi olla vaikutusta. Tosin myös ikä korreloi reseptorien esiintyvyyteen terveiden ryhmässä, joten asia kaipaa vielä tutkimista (Kadowaki *et al.*, 2019). Mikrobiomin koostumuksessa on myös havaittu eroja MS-potilaiden ja terveiden verrokkien väliltä (Schepici *et al.*, 2019).

Suomessa MS-tautia sairastaa noin 9500 henkilöä ja se on yleisin 20-40-vuotiailla naisilla. Sairauteen ei ole parantavaa hoitoa, mutta oireita voidaan lääkityksellä lievittää (Duodecim, 2021). Lääkityksenä käytetään erilaisia immunosuppressiivisia lääkkeitä, jotka estävät immuunipuolustusta toimimasta. Tämä voi kuitenkin hankaloittaa elämänlaatua, koska elimistön puolustusreaktiot estyvät myös elimistön ulkopuolelta tuleville patogeeneille (Schepici *et al.*, 2019).

3.4. Autismi

Autismi johtuu keskushermoston kehityshäiriöistä. Autismin kirjon häiriöt ovat erilaisia, mutta yleensä niihin kuuluu vaikeudet sosiaalisessa kanssakäymisessä, ja aistihavainnot ovat usein erikoisen vahvoja. Autismikirjon henkilöillä on usein myös pakkomielleisiä kiinnostuksen kohteita, joissa he ovatkin todella motivoituneita ja taitavia. Autismin ja häiriintyneen mikrobiomin välillä on myös todettu yhtäläisyyksiä, mutta autismin syyt ovat moninaiset käsittäen myös geneettiset ja ympäristön aiheuttamat syyt (Rylaarsdam & Guemez-Gamboa, 2019; Garcia-Gutierrez *et al.*, 2020). Hiirimalleilla on saatu aikaan autistisia piirteitä, kun niiden suoleen on tehty mikrobiomin siirto autistisilta ihmisiltä. Tämä viittaisi siihen, että tietynlainen mikrobiomi voi muovata keskushermostoa (Sharon *et al.*, 2019).

3.5. Depressio

Depressiota käytetään yhteisnimenä kuvaamaan masennustilaa ja toistuvaa masennusta. Diagnoosi perustuu haastattelulla selville tulleisiin oireisiin, jotka voivat vaihdella paljonkin tyypiltään, kestoltaan ja voimakkuudeltaan. Depression takana on monia altistavia tekijöitä, kuten geneettinen alttius ja ympäristötekijät. Hoitona depression käytetään lääkitystä ja psykoterapiaa. Usein masennukseen liitetään 5-HT:n alhainen pitoisuus CNS:ssa, ja lääkityksenä useimmiten käytetäänkin SSRI-pohjaisia lääkkeitä estämään serotoniinin takaisinottoa ja siten lisäämään sen pitoisuutta. Mekanismi SSRI-lääkityksellä on SERT:in estäminen, jolloin 5-HT:n kuljetus synapsien välisestä raosta pois estyy. SSRI:tä pidetään turvallisenä lääkityksenä vähäisten sivuvaikutusten vuoksi. Lisäksi se ei juurikaan vaikuta muihin neurotransmittereihin (Chu & Wadhwa, 2020).

Depressiota sairastavilla henkilöillä on todettu vähentyneet *Faecali-* ja *Coprococcus* -bakteerikannat ja lisäksi muutoksia *Firmicutes-*, *Proteo-*, *Bacteroidetes-*, ja *Actino-*bakteerikannoissa (Jiang *et al.*, 2015; Zheng *et al.*, 2016). Hiirikokein on pystytty osoittamaan, että hiiriin tuotettu depressiivisen potilaan ja terveen ihmisen bakteerikantaa mallintanut mikrobiomi saa hiiret käyttäytymään eri tavoin. Depressiivisen potilaan mikrobiomin saaneet hiiret olivat selvästi kauemmin liikkumatta kuin terveen mikrobiomin suolistoonsa saaneet hiiret. Terveen mikrobiomin saaneet hiiret myös vaikuttivat pärjäävän paremmin muistitestissä. Depressiivisillä hiirillä näkyi myös lisääntynyttä ahdistunutta käytöstä, joka on ihmisilläkin yhdistetty masennukseen (Zheng *et al.*, 2016).

Masentuneilla potilailla ja terveillä yksilöillä on havaittu eroja mikrobiomin koostumuksessa ja bakteerien OTU-jaksoissa (Naseribafrouei *et al.*, 2014). Suolen mikrobiomi vaikuttaa masennuksen syntyyn tulehduksen, HPA:n ja neurotransmittereiden signaloinnin häiriöiden kautta (Foster & McVey Neufeld, 2014). Hiirikokein on osoitettu, että ruuansulatuskanavan tulehdus paitsi aiheuttaa ahdistunutta käytöstä, myös muuttaa keskushermoston rakennetta (Bercik *et al.*, 2010).

4. Haasteet tutkimuksessa

Aivojen ja suolen mikrobiomin yhteydet ovat tieteessä melko uusi löytö, ja vaikka eläinkokeita on jo jonkin verran tehty, ihmistutkimuksia ei lukumääräisesti ole kovinkaan paljon. Lisäksi aivo-suoli-yhteyden vaikutukset moniin eri elimistön osa-alueisiin tekevät tutkimuksesta haastavaa. Yhdistyyhän näin laajaan alueeseen myös eri osaamisen alueita, kuten immunologia, neurologia, psykologia ja mikrobiologia. Ihmiskokeita vaikeuttavat terveiden ihmistenkin suuret eroavaisuudet suolen mikrobiomissa. Vaikka taustaltaan ja geneettiseltä perimältään tasalaatuinen joukko ihmisiä voitaisiin ottaa mukaan tutkimukseen, ihmisten elintavat ja elinympäristö edelleen vaikuttavat suolen bakteerikannan lajikirjoon ja tiheyteen. Toisaalta tutkittava joukko ei saa olla taustaltaan liian samankaltainen, mikäli tutkimuksessa halutaan saada käsitys ylipäänsä koko väestöstä. Syy-seuraussuhteet sairauksien ja mikrobiomin välillä ovat yhä epäselvät; vaikuttaako jokin sairaus mikrobiomin muuttumiseen vai toisinpäin?

Eläinkokeissakaan tarpeeksi suuria otantoja ei ole aina pystytty tekemään kuvaamaan tutkittavan asian vaikutusta koko kantaan, esimerkiksi hiirikokeita on tehty joskus vain toisella sukupuolella hiiriä. Sukupuoli on kuitenkin yksi vaikuttava tekijä mikrobiomin koostumuksessa, joten se ja myös monet muut tekijät, joita ei välttämättä vielä täysin ymmärretä, voivat vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin. On myös vaikeaa mallintaa joitain ihmisten monimutkaisia sairauksia eläinkokeilla. Kokeissa on käytetty paljon ihmisten mikrobiomin siirtoa koe-eläimiin sopivan bakteeriympäristön luomiseksi, mutta luontaiset eroavaisuudet ruuansulatuskanavassa ja mikrobiomin tiheydessä ja toiminnassa eri eliöiden välillä vaikeuttavat kuitenkin eläinkokeiden tutkimustulosten yhtäläistämistä ihmisten elimistöön (Contijoch *et al.*, 2019; Morais *et al.*, 2020).

Myös yhtenäisten tutkimusmenetelmien ja julkisten tietokantojen käyttö helpottaisi tutkimuksessa (Valles-Colomer *et al.*, 2019; Church *et al.*, 2020). Referenssigenomeita on käytetty apuna lajintunnistuksessa sekvensoimalla bakteerien ribosomaalista 16S RNA:ta (Bäckhed *et al.*, 2005). 16S tunnetaan bakteereilla konservoituneena geenialueena, jota on käytetty jo kymmeniä vuosia bakteerien luokittelun perusteena ja apuna tunnistuksessa. Se on noin 1500 nukleotidin mittainen geeni, jolla on monia tehtäviä. Tärkeimmät niistä ovat proteiinisynteesissä ja rakenteellisena osana toimiminen (Church *et al.*, 2020). Toisaalta referenssigenomien käyttö voi vaikeuttaa tutkimusta lajien sisäisen muuntelun vuoksi, ja sen vuoksi pan-genomien kokoaminen tietopankkeihin palvelisi paremmin lajintunnistuksessa. Pan-genomit ottavat huomioon myös vaihtelevuudet genomien sisällä samoissa lajeissa, eli toisin sanoen ne ovat kokoelma saman lajin eri DNA-sekvensseistä. Pan-genomi koostuu yhtenäisistä geneistä, jotka eivät vaihtelee saman lajin sisällä sekä vaihtelevasta alueesta, joka voi joillain bakteerilajeilla olla jopa 20-40 % koko genomista (Zou *et al.*, 2019; Sherman & Salzberg, 2020). Pan-genomi on siis paljon käyttökelpoisempi menetelmä suolen bakteerien lajintunnistuksessa kuin referenssigenomi, koska vaihtelua saman lajin sisällä voi olla niin paljon. Koko genomien analyysi NGS on kuitenkin korvaamassa 16S rRNA:n, mutta niin suuren datan käsittely toimivaksi työkaluksi aiheuttaa haasteita, joita ei ole pystytty vielä ratkaisemaan (Church *et al.*, 2020).

Vaikka lupaavaa näyttöä eri sairauksien ja mikrobiomin häiriöiden yhteydestä on olemassa, tarvitaan enemmän tutkimusta ja ymmärrystä mikrobiomin laajoista yhteyksistä elimistöön. Tutkimukset aiheesta ovat kuitenkin herättäneet paljon mielenkiintoa ja ne ovat yleistyneet viime vuosina, koska ne tarjoaisivat mahdollisen hoitokeinon yleisiin vakaviin neurologisiin sairauksiin, joihin ei tällä hetkellä ole parannuskeinoja. Tulevaisuudessa yksilöllinen mikrobiomin analysointi ulostenäytteestä voisi tarjota helpon ja myös kansanterveyden näkökulmasta tehokkaan ja edullisen mahdollisuuden analysoida terveydentilaa ja alttiuksia vakaviin sairauksiin. Häiriintyneen mikrobiomin tasapainotusta probiootein ja esimerkiksi ulostesiirrolla terveen ihmisen suolistosta voitaisiin myös käyttää hoitona laajemmin, jotta voitaisiin välttyä suoliston mikrobiomin epätasapainoon yhteydessä olevilta sairauksilta.

5. Kirjallisuusviitteet

Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., Houdeau, E., Fioramonti, J., Bueno, L., & Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1885–1895. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.psyneuen.2012.03.024>

Alzheimerinfo (2018). Alzheimerin tauti yleisin dementiaa aiheuttava muistisairaus. <https://alzheimerinfo.fi/alzheimerin-tauti/alzheimerin-tauti-yleisin-dementiaa-aiheuttava-muistisairaus/>

Banks W. A. (2005). Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Current Pharmaceutical Design*, 11(8), 973–984. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.2174/1381612053381684>

Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of Applied Microbiology*, 113(2), 411–417. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>

Benakis, C., Martin-Gallausiaux, C., Trezzi, J. P., Melton, P., Liesz, A., & Wilmes, P. (2020). The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Current Opinion in Neurobiology*, 61, 1–9. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.conb.2019.11.009>

Bercik, P., Verdu, E. F., Foster, J. A., Macri, J., Potter, M., Huang, X., Malinowski, P., Jackson, W., Blennerhassett, P., Neufeld, K. A., Lu, J., Khan, W. I., Corthesy-Theulaz, I., Cherbut, C., Bergonzelli, G. E., & Collins, S. M. (2010). Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*, 139(6), 2102–2112.e1. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1053/j.gastro.2010.06.063>

den Besten, G., Lange, K., Havinga, R., van Dijk, T. H., Gerding, A., van Eunen, K., Müller, M., Groen, A. K., Hooiveld, G. J., Bakker, B. M., & Reijngoud, D. J. (2013). Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal And Liver Physiology*, 305(12), G900–G910. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1152/ajpgi.00265.2013>

Biesalski H. K. (2016). Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1372(1), 53–64. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1111/nyas.13145>

Bonaz, B., Sinniger, V. & Pellissier, S. (2016). Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 28(4), 455-462. <https://doi.org/10.1111/nmo.12817>

Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 49. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3389/fnins.2018.00049>

- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050–16055. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1073/pnas.1102999108>
- Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., & Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 44. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3389/fpsyt.2018.00044>
- Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307(5717), 1915–1920. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1126/science.1104816>
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y. S., Kotowska, D., Colding, C., Tremaroli, V., ... Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 690–703. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.chom.2015.04.004>
- Candon, S., Perez-Arroyo, A., Marquet, C., Valette, F., Foray, A. P., Pelletier, B., Milani, C., Ventura, M., Bach, J. F., & Chatenoud, L. (2015). Antibiotics in early life alter the gut microbiome and increase disease incidence in a spontaneous mouse model of autoimmune insulin-dependent diabetes. *PloS One*, 10(5), e0125448. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1371/journal.pone.0125448>
- Cervenka, I., Agudelo, L. Z., & Ruas, J. L. (2017). Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*, 357(6349), eaaf9794. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1126/science.aaf9794>
- Chu, A. & Wadhwa, R. (2020). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406>
- Church, D. L., Cerutti, L., Gürtler, A., Griener, T., Zelazny, A., & Emler, S. (2020). Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), e00053-19. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1128/CMR.00053-19>
- Clark, A., & Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13, 43. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1186/s12970-016-0155-6>
- Contijoch, E. J., Britton, G. J., Yang, C., Mogno, I., Li, Z., Ng, R., Llewellyn, S. R., Hira, S., Johnson, C., Rabinowitz, K. M., Barkan, R., Dotan, I., Hirten, R. P., Fu, S. C., Luo, Y., Yang, N., Luong, T., Labrias, P. R., Lira, S., Peter, I., ... Faith, J. J. (2019). Gut microbiota density influences host physiology and is shaped by host and microbial factors. *eLife*, 8, e40553. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.7554/eLife.40553>

Cresci, G. A. & Bawden, E. (2015). Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(6), 734-746. <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>

de la Cuesta-Zuluaga, J., Kelley, S. T., Chen, Y., Escobar, J. S., Mueller, N. T., Ley, R. E., McDonald, D., Huang, S., Swafford, A. D., Knight, R., & Thackray, V. G. (2019). Age- and Sex-Dependent Patterns of Gut Microbial Diversity in Human Adults. *mSystems*, 4(4), e00261-19. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1128/mSystems.00261-19>

Cummings, J. H., Pomare, E. W., Branch, W. J., Naylor, C. P., & Macfarlane, G. T. (1987). Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 28(10), 1221–1227. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1136/gut.28.10.1221>

Dhala, I., Khan, T., & Prabhu, A. (2020). Chimeric Conjugates for Alzheimer’s Disease. In X. Huang (Ed.), *Alzheimer’s Disease: Drug Discovery*. Exon Publications.

Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(8), 461–478. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/s41575-019-0157-3>

Dalton, A., Mermier, C., & Zuhl, M. (2019). Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes*, 10(5), 555–568. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1080/19490976.2018.1562268>

David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/nature12820>

Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M. L., Forssberg, H., & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3047–3052. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1073/pnas.1010529108>

Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N. & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635–1638. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1126/science.1110591>

- Fioramonti, J., & Bueno, L. (2002). Centrally acting agents and visceral sensitivity. *Gut*, 51 Suppl 1, i91–i95. https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1136/gut.51.suppl_1.i91
- Foster, J. A., & McVey Neufeld, K. A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305–312. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Fujii, Y., Khasnobish, A., & Morita, H. (2019). Relationship between Alzheimer’s Disease and the Human Microbiome. In T. Wisniewski (Ed.), *Alzheimer’s Disease*. Codon Publications.
- Fujimiya, M., Okumiya, K., & Kuwahara, A. (1997). Immunoelectron microscopic study of the luminal release of serotonin from rat enterochromaffin cells induced by high intraluminal pressure. *Histochemistry And Cell Biology*, 108(2), 105–113. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1007/s004180050151>
- Fülling, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus.... *Neuron*, 101(6), 998–1002. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.neuron.2019.02.008>
- Gao, J., Xu, K., Liu, H., Liu, G., Bai, M., Peng, C., Li, T., & Yin, Y. (2018). Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Frontiers in Cellular And Infection Microbiology*, 8, 13. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3389/fcimb.2018.00013>
- Gao, K., Mu, C. L., Farzi, A., & Zhu, W. Y. (2020). Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(3), 709–723. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1093/advances/nmz127>
- Garcia-Gutierrez, E., Narbad, A., & Rodríguez, J. M. (2020). Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune, Metabolomic, and Neuroactive Level. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 578666. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3389/fnins.2020.578666>
- Golofast, B., & Vales, K. (2020). The connection between microbiome and schizophrenia. *Neuroscience And Biobehavioral Reviews*, 108, 712–731. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.neubiorev.2019.12.011>
- Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2011). Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in Physiology*, 2, 94. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3389/fphys.2011.00094>
- Israelyan, N., & Margolis, K. G. (2018). Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacological Research*, 132, 1–6. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.phrs.2018.03.020>
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, And Immunity*, 48, 186–194. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.bbi.2015.03.016>

- Kadowaki, A., Saga, R., Lin, Y., Sato, W., & Yamamura, T. (2019). Gut microbiota-dependent CCR9+CD4+ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(4), 916–931. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1093/brain/awz012>
- Kang, D. W., Park, J. G., Ilhan, Z. E., Wallstrom, G., Labaer, J., Adams, J. B., & Krajmalnik-Brown, R. (2013). Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PloS One*, 8(7), e68322. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1371/journal.pone.0068322>
- Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 112(Pt B), 399–412. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.neuropharm.2016.07.002>
- Kustannus Oy Duodecim. (2021). MS-tauti. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00048>
- Lau, W. L., Savoj, J., Nakata, M. B., & Vaziri, N. D. (2018). Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clinical Science*, 132(5), 509–522. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1042/CS20171107>
- Lau, W. L., & Vaziri, N. D. (2019). Gut microbial short-chain fatty acids and the risk of diabetes. *Nature Reviews Nephrology*, 15(7), 389–390. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/s41581-019-0142-7>
- Lin, H. V., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Jr, Nawrocki, A. R., Lu, M. M., Kosinski, J. R., Hubert, J. A., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G., & Marsh, D. J. (2012). Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PloS One*, 7(4), e35240. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1371/journal.pone.0035240>
- Macfarlane, S., & Macfarlane, G. T. (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *The Proceedings of The Nutrition Society*, 62(1), 67–72. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1079/PNS2002207>
- Mawe, G. M., & Hoffman, J. M. (2013). Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(8), 473–486. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/nrgastro.2013.105>
- Meira de-Faria, F., Bednarska, O., Ström, M., Söderholm, J. D., Walter, S. A., & Keita, Å. V. (2021). Colonic paracellular permeability and circulating zonulin-related proteins. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 56(4), 424–431. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1080/00365521.2021.1879247>
- Miller, T. L., & Wolin, M. J. (1996). Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. *Applied And Environmental Microbiology*, 62(5), 1589–1592. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1128/AEM.62.5.1589-1592.1996>

- Misiak, B., Łoniewski, I., Marlicz, W., Frydecka, D., Szulc, A., Rudzki, L., & Samochowicz, J. (2020). The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota?. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 102, 109951. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.pnpbp.2020.109951>
- Morais, L. H., Schreiber, H. L. & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241-255. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
- Mukherji, A., Kobiita, A., Ye, T., & Chambon, P. (2013). Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*, 153(4), 812–827. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.cell.2013.04.020>
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW & Weil PA (2012). *Harper's Illustrated Biochemistry*. 29th ed. The McGraw-Hill Companies. s.247
- Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R. & Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(8), 1155-1162. <https://doi.org/10.1111/nmo.12378>
- Nordberg A. (2004). PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 3(9), 519–527. [https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/S1474-4422\(04\)00853-1](https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/S1474-4422(04)00853-1)
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32–48. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
- Parkinsonliitto ry. (2009). Parkinsonin tauti. <https://www.parkinson.fi/parkinsonin-tauti>
- Pickard, K. M., Bremner, A. R., Gordon, J. N., & MacDonald, T. T. (2004). Microbial-gut interactions in health and disease. *Immune Responses. Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 18(2), 271–285. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.bpg.2003.10.009>
- Rylaarsdam, L., & Guemez-Gamboa, A. (2019). Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 385. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3389/fncel.2019.00385>
- Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., Kinnunen, E., Murros, K., & Auvinen, P. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(3), 350–358. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1002/mds.26069>
- Schepici, G., Silvestro, S., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplantation*, 28(12), 1507–1527. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1177/0963689719873890>

Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R. (2016). Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 164(3), 337-340.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>

Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D. W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y. M., Zink, E. M., Casey, C. P., Taylor, B. C., Lane, C. J., Bramer, L. M., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Noecker, C., Sweredoski, M. J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J. K., Knight, R., Metz, T. O., ... Mazmanian, S. K. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, 177(6), 1600–1618.e17. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.cell.2019.05.004>

Sherman, R. M., & Salzberg, S. L. (2020). Pan-genomics in the human genome era. *Nature Reviews Genetics*, 21(4), 243–254. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/s41576-020-0210-7>

Shono, Y., & van den Brink, M. (2018). Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nature Reviews Cancer*, 18(5), 283–295. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/nrc.2018.10>

Smith, S. M., & Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 383–395. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>

Stasi, C., Sadalla, S., & Milani, S. (2019). The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Current Drug Metabolism*, 20(8), 646–655. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.2174/1389200220666190725115503>

Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, 1693(1693), 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>

Strasser, B., Volaklis, K., Fuchs, D., & Burtscher, M. (2018). Role of Dietary Protein and Muscular Fitness on Longevity and Aging. *Aging And Disease*, 9(1), 119–132. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.14336/AD.2017.0202>

Sun, M. F., & Shen, Y. Q. (2018). Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Research Reviews*, 45, 53–61. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.arr.2018.04.004>

Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A. C., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480–484. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/nature07540>

Turnbull, A. V., & Rivier, C. (1995). Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain, Behavior, And Immunity*, 9(4), 253–275. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1006/brbi.1995.1026>

Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., Schiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijmenga, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S., & Raes, J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*, 4(4), 623–632. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/s41564-018-0337-x>

Voet D, Voet J & Pratt CW (2016) Voet's principles of Biochemistry. 5th ed. John Wiley & Sons Singapore. s.406, 762-763

Vogt, N. M., Kerby, R. L., Dill-McFarland, K. A., Harding, S. J., Merluzzi, A. P., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7(1), 13537. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/s41598-017-13601-y>

Voreades, N., Kozil, A., & Weir, T. L. (2014). Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Frontiers in Microbiology*, 5, 494. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.3389/fmicb.2014.00494>

Wang, H. X. & Wang, Y. P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal*, 129(19), 2373-2380. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>

de Weerth C. (2017). Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neuroscience And Biobehavioral Reviews*, 83, 458–471. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.neubiorev.2017.09.016>

Yao, Y., Song, X., Cheng, H., Tang, G., Hu, X., Zhou, H., & Wang, J. (2014). Dysfunction of bone marrow vascular niche in acute graft-versus-host disease after MHC-haploidentical bone marrow transplantation. *PloS One*, 9(8), e104607. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1371/journal.pone.0104607>

Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 786–796. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/mp.2016.44>

Zhang, W., Qu, W., Wang, H., & Yan, H. (2021). Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in intestinal microbiota and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Translational Psychiatry*, 11(1), 131. <https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1038/s41398-021-01254-5>

Zou, Y., Xue, W., Luo, G., Deng, Z., Qin, P., Guo, R., Sun, H., Xia, Y., Liang, S., Dai, Y., Wan, D., Jiang, R., Su, L., Feng, Q., Jie, Z., Guo, T., Xia, Z., Liu, C., Yu, J., . . . Xiao, L. (2019). 1,520 reference genomes from cultivated human gut bacteria enable functional microbiome analyses. *Nature Biotechnology*, 37(2), 179-185. <https://doi.org/10.1038/s41587-018-0008-8>