

Nutrifocus

VALIO Oy 1/2006

Luonnollista vastustuskykyä



Nutrifocus

Toimituskunta
Maija Saxelin,
Tutkimuspäällikkö, FT
Valio Oy, T&K,
Ravitsemusinnovaatiot,
Ravitsemus & Terveys
puh. 010381 3111
maija.saxelin@valio.fi

Riina Kekkonen,
Tutkija, TtM,
Valio Oy, T&K,
Ravitsemusinnovaatiot,
Ravitsemus & Terveys
puh. 010381 3007
riina.kekkonen@valio.fi

Julkaisija
Valio Oy
T&K
PL 30, 00039 VALIO
puh. 010381 121
fax 010381 3019
www.valio.fi

Lehden tilaukset
Valio Oy
T&K
Ravitsemus ja terveys
PL 30, 00039 VALIO
puh. 010381 3030
fax 010 381 3019
www.valiokanava.fi

Ulkoasu ja taitto
Heidi Lithenius
Valio Oy

Painopaikka
Edita Prima Oy, 2006

Kannen kuva
Valio Oy



Hyvä Nutrifocusen lukija,



Riitta Korpela
Tutkimusjohtaja, dosentti, FT
Valio Oy, T&K

Hyvä puolustuskyky - elinehto

Yksilöiden - kuten valtioidenkin - elinehto on riittävä puolustuskyky ulkopuolisia uhkia vastaan. Yksilön puolustusjärjestelmän on oltava tehokas tunnistaman ja estämään haitallisia mikrobeja/yhdisteitä ja toisaalta vahvistamaan elimistön omaa suojamikrobistoa. Tärkeätä on oman ja vieraan erottaminen.

Suoliston mikrobisto on yksi tärkeimmistä immuunipuolustuksen "elimistä" ja sen merkitys sairauksien synnyssä, ehkäisyssä ja hoidossa lienee suurempi kuin tähän asti on ymmärretty. Terve mikrobisto on välttämättömyys hyvinvoinnille, sillä joudumme jatkuvasti mikrobien, bakteerien ja virusten, hyökkäysten kohteeksi.

Meillä kullakin on kannettavanamme lähes pari kiloa suolistobakteereja: kymmeniä bakteerisukuja, satoja bakteerilajeja ja tuhansia bakteerikantoja.

Ikä, ympäristö, ravinto, sairaudet, lääkitys, jopa stressi saattavat muuttaa ja häiritä mikrobiston tasapainoa. Siksi tarvitaan probiootteja, ravinnon mukana saatavia maitohappobakteereita.

Allergian lisääntymisen epäillään liittyvän vähentyneeseen kontaktiin mikrobin kanssa. Tämän ns. hygieniahypoteesin mukaan elimistön immuunikoulutus syntymästä alkaen on tärkeää. Elimistölle on tarjottava altistumista erilaisille anti-geeneille, jotta oikeat reaktiotavat syntyvät.

Probiootit eli terveysvaikutteiset maitohappobakteerit

- vahvistavat suolen epiteelisolukkoa, jolloin suolen limakalvon läpäisevyys vähenee
- lisäävät immunoglobuliinien muodostusta ja häätävät näin haitallisia mikrobeja
- vahvistavat valkosolujen soluvälitteistä immuunivastetta

Probioottiterapia tuntuu turvalliselta ja houkuttevalta tavalta ehkäistä infektioita ja allergioita. Tärkeää on kuitenkin muistaa, että vaikutukset ovat usein bakteerikantakohtaisia ominaisuuksia, joten tutkimustietoa on hankittava jokaisesta probiootista erikseen.

Tässä Nutrifocusen numerossa maamme eturivin probioottitutkijat kertovat näkemyksistään probioottien merkityksestä immuunivasteen tehostamisessa.

Pidetään huolta mikrobistostamme!

Riitta Korpela

Sisältö

Immuunipuolustuksen toimintatavat

Elämä on yksinkertaisesti laiffia. Sen ylläpitäminen ei kuitenkaan ole ihan yksinkertaista. Evoluution aikana on kehittynyt laaja valikoima tapoja, joilla erilaiset elämän muodot aina kasveista ihmiseen puolustautuvat infektioita ja muuta vierasta vastaan. Meidän ihmisten immuunipuolustusjärjestelmässä on edelleenkin mukana samoja keinoja, joilla puolustautuu banaanikärpänenkin, mutta myös hyvin kehittyneitä täsmäaseita.

Sivu 4

Suolistomikrobiston merkitys vastustuskyvyllä

Maailma ja sen mukana ihminen ja eläimet ovat täynnä mikrobeja. Viime vuosina on saatu viitteitä siitä, että mikrobien osuus sekä taudinaiheuttajina tai myötävaikuttavina tekijöinä hyvinkin erilaisissa sairauksissa että elimistöä puolustavana tekijänä on luultua paljon merkittävämpi. Ruoansulatuskanava on tärkein mikrobistoa sisältävä elimemme ja sen terve mikrobisto on välttämätön hyvinvoinnille.

Sivu 6



Solutöistä suuntaa probioottien immunomodulatorisille vaikutuksille

Probioottien on todettu stimuloivan immuunivastetta niin *in vitro* kuin *in vivo* tutkimuksissa. Solutason tapahtumien ymmärrys mikrobiston ja immuunijärjestelmän solujen välillä on kuitenkin suhteellisen huonosti tunnettu ja sitä, miksi probiootit saavat aikaan immunologisia vasteita ei vielä täysin tunneta. Jotta probioottien immunomodulatorisia vaikutuksia voitaisiin todella ymmärtää, probioottien vaikutuksia tulisi tutkia kokonaisvaltaisesti *in vitro* kokeissa, eläinkokeissa ja kliinisissä tutkimuksissa useilla eri menetelmillä.

Sivu 8

Limakalvopuolustus ja probiootit

Limakalvopuolustuksen tehtävänä on tunnistaa tautia aiheuttavat mikrobit ja eliminoida ne mahdollisimman tehokkaasti – parhaassa tapauksessa jo ennen kuin ne pääsevät tunkeutumaan limakalvon läpi kudokseen tai viimeistään limakalvon alaisessa kudoksessa niin, etteivät mikrobit pääse tunkeutumaan syvemmälle kudoksiin ja aiheuttamaan kudostuhoa. Toisaalta limakalvon immuunijärjestelmä on jatkuvassa kontaktissa myös limakalvoja verhoavan normaalin bakteeriston kanssa, jonka läsnäolo on edullista.

Sivu 10

Vasta-ainevälitteinen immuteetti ja probiootit

Vasta-aineet ovat B-lymfosyyttien erittämiä molekyylejä, joita syntyy elimistön kohtaamia uusia antigeneja kohtaan. Antigeneja rakenteita voivat olla mikrobirakenteet sekä ympäristön muut elimistölle vieraat rakenteet, kuten hengitysilman ja ruoan antigeenit. Valtaosa veren vasta-ainekirjosta on suuntautunut elimistölle haitallisia mikrobien rakenteita kohtaan tarkoituksena kehittää suoja infektioita vastaan.

Sivu 14

Probioottien immunologiset vaikutukset allergiassa ovat spesifisiä

Allergioiden voimakkaan lisääntymisen viime vuosikymmeninä epäillään johduvan vähentyneistä lapsuusiän kontakteista ympäristömikrobeihin. Parantuneen hygienian seurauksena infektiot ovat vähentyneet. Strachan totesi että monilapsisen perheen nuorimmat lapset sairastivat vähemmän allergisia sairauksia. Hän ajatteli tämän selittyvän runsaammista infektiosairauksista, jotka heihin tarttuivat vanhemmilta sisaruksilta. Havaintoa kutsutaan hygieniahypoteesiksi.

Sivu 16

Probiootit infektioitautien ehkäisyssä ja hoidossa

Probiootteja, varsinkin hapattettuja maitovalmisteita on käytetty perinteisesti vähentämään riskiä saada vatsavaivoja ja ripulia antibioottihoitojen aikana. Samoin niillä on lievennetty ripulien oireita ja lyhennetty kestoja. Probioottien vaikutusmekanismit ovat osin yleisiä puolustuskykyyn liittyviä, osin spesifisiä. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan probioottien on havaittu tehostavan vastustuskykyä myös ruoansulatuskanavan ulkopuolisilla limakalvoilla, kuten esim. hengitysteiden limakalvoilla.

Sivu 20

Immuunipuolustuksen toimintatavat



*Professori (emer) Heikki Arvilommi
Bakteeri- ja tulehdustaudit
Kansanterveyslaitos, Turku*

Elämä on yksinkertaisesti laiffia. Sen ylläpitäminen ei kuitenkaan ole ihan yksinkertaista. Evoluution aikana on kehittynyt laaja valikoima tapoja, joilla erilaiset elämän muodot aina kasveista ihmiseen puolustautuvat infektioita ja muuta vierasta vastaan. Meidän ihmisten immuunipuolustusjärjestelmässä on edelleenkin mukana samoja keinoja, joilla puolustautuu banaanikärpänenkin, mutta myös hyvin kehittyneitä täsmäaseita.

Perinteisesti immuunipuolustus on jaettu kahteen puoliskoon: toisaalta luontaiseen ja toisaalta hankittuun

eli adaptiiviseen immunitettiin (kuva). Näitä puoliskoja on arvostettu vaihdellen eri aikoina ja pidetty myös joltin toisistaan erillisinä. Luontaisen immunitetin tutkimuksen uusi nousu on paljastanut runsaasti uutta tietoa ja osoittanut, että puoliskot toimivat myös yhteistyössä. Perustavan laatuinen ja todella merkittävä ero näiden puoliskojen välillä kuitenkin on. Hankittu immunitetti on spesifinen, se "opitaan" ja sillä on muisti. Sitä ei voi valmiina periä, vaan spesifistä tuotteista, olivat ne sitten vasta-aineita tai soluja, vastaavat yksilön kehityksen ja immuuni-

vasteen aikana muuntuvat geenit. Luontainen immunitetti sensijaan, kuten termikin kertoo, tulee synnyinlahjana, sitä säätelevät geenit ovat ituradassa. Tästä seuraa myös tärkeä ero toiminnan aikataulussa. Hankitun immunitetin mekanismeilta kuluu mikrobiuhan ilmestyttyä aikaa ainakin muutamia päiviä, ennenkuin riittävä määrä spesifisiä soluja tai vasta-aineita on tuotettu. Siinä ajassa moni infektio ehtii jo leimata. Luontaisen immunitetin mekanismit, eivät ehkä niin spesifiset eivätkä ylen hienostuneet ja tehokkaat, laukeavat kuitenkin heti¹.

Nopea luontainen

Laajasti ottaen luontaiseen immuuniteettiin kuuluvat elimistön mekaaniset suojat kuten iho, limakalvot ja värekarvat sekä valikoima kemiallisia keinoja, esimerkkinä mahan tai emättimen matala pH. Niitä kiinnostavampia ovat kuitenkin mekanismit, joilla eri solut, esimerkiksi makrofagit tai dendriittisolut, tunnistavat vaarallisen mikrobin². Näiden solujen pinnalla on rakenteita, alunperin banaani-kärpäsestä löydettyjä, joita on ruvettu nimittämään Toll-reseptoreiksi. Toll-reseptoreita (TLR) on ainakin 10 erilaista. Niille on ominaista, että ne tunnistavat tai oikeastaan hahmottavat bakteereiden rakenteita, ja siten vieraan, vaarallisen tunkeilijan. TLR4 tarttuu lipopolysakkarideihin, kaikkien gram-negatiivisten bakteerien pintamolekyyleihin. TLR9erottaa bakteeriperäisen CpG-rikkaan DNA-pätkän ihmisen oman DNA:n rakenteesta ja TLR2 tunnistaa bakteerien seinämän peptidoglykaanin. Eikä virusten RNA:kaan jää Toll-reseptoreilta huomaimatta.

Kun bakteeri tai sen komponentti tarttuu Toll-reseptoriin, solu aktivoituu tuottamaan antimikrobisia peptidejä ja sytokiineja. Solusta riippuen se myös fagosytoi saaliinsa. Etenkin dendriittisolut prosessoivat saaliin strategiset osat tarjottaviksi immuunijärjestelmän T- ja B-soluille spesifisen immuunivasteen herättämiseksi.

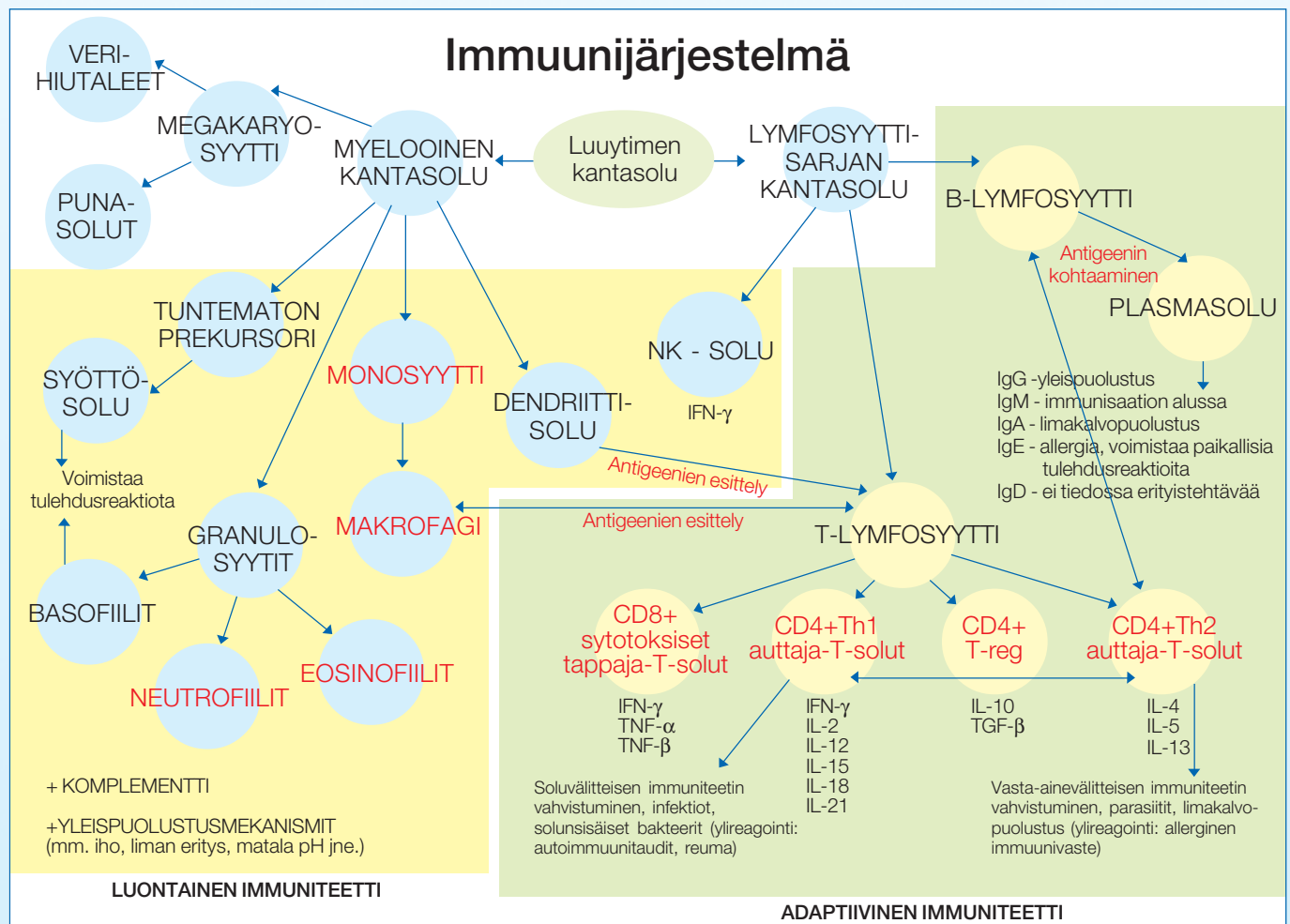
Dendriittisolun – harmaa eminenssi

Luontaisen ja adaptiivisen immuuniteetin välimaastossa toimii dendriittisolun tai oikeammin valikoima erilaisia dendriittisoluja. Pitkillä lonkeroillaan ne kalastelevat kudoksissa mikrobeja tai muita vieraita antigeeneja ja vaeltavat imusolukkeisiin tarjoilemaan saalistaan lymfosyyteille³. Lonkerot ulottuvat jopa suolen epiteelin lomasta itse suolen lumeniin ottamaan näytteitä sikäläisestä mikrobistosta⁴. Ne ja suolen muutkin makrofagit taitavat olla keskeisiä tehtäessä päätöstä immuunivasteen tai immunologisen toleranssin välillä⁵. Toleranssi-ilmiohän tarkoittaa immuunivasteen sammuttamista sinänsä vieraita mutta hyödyllisiä rakenteita, ku-

ten ruoka-aineita tai suolen normaalia mikrobistoa vastaan.

Tehokas, jopa ylitehokas adaptiivinen

Spesifisen immuuniteetin kenttä on tietysti koko elimistö, mutta immuunijärjestelmällä on myös selvä anatominen kehys. Sen solmukohtia ovat kateenkorva, perna, luuydin, suolen Peyerin levyt sekä risakudokset ja imusolmukkeet. Lymfosyytit kuten muutkin immuunijärjestelmän solut polveutuvat luuytimen kantasoluista. T-lymfosyytit (T-solut) kypsytetään ja koulutaan kateenkorvassa. Siinä koulussa karsitaan kohtuullisen tehokkaasti ne T-solut, jotka saattaisivat reagoida omia kudoksia vastaan. B-soluilla ei vastaavaa selkeää koulutuselintä ole. Kypsät lymfosyytit lähetetään kiertoon valvontatehtäviin. Ne kiertävät lymfaattisten ja muiden kudosten väliä. Tärkeä käyntipaikka on myös suoli. Jos ne kohtaavat sen ainoan oikean vieraan eli antigeenin, seuraa solun aktivaatio ja erikoistuminen efektoireiksi ja muistisoluiksi. Efektorit lähetetään toimintaan kentälle. B-solut ovat



vastuussa vasta-ainevälitteisestä immuni- teetista ja T-solut hoitavat solusitoista im- muniteettia. Immunologinen muisti, joka on adaptiivisen immuniiteetin kulma- kivi, perustuu juuri muistisoluihin. Kun mikrobi tulee ensivisiitille, sitä vastassa on ehkä vain muutama sen tunnistava lym- fosyytti. Paluukäynnellä vierasta torjuu sen sijaan koko muistisolujen armeija ja valikoima vasta-aineita. Tässä on rokotus- ten perusta.

Solusitoisen ja vasta-ainevasteen, ts. T- ja B-soluvasteen herätyksessä on mekanisti- sia eroja. Yksi tärkeä ero on HLA-avun tarve⁶. Ihmisen perimässä on HLA-gee- nejä, jotka tuottavat solujen pintaan ku- dossopeutuvuusmolekyyliä. Immuuni- vasteen herätyksessä lymfosyyttejä autta- vat solut, esimerkiksi dendriittisolut, tar- joilevat prosessoimansa mikrobien strate- giset osaset pinnallaan HLA-molekyylei- hin liitettynä. T-solu voi tunnistaa anti- geeninsa vain näin tarjoiltuna, B-solu sensijaan ei HLA-apua tarvitse.

T-solu – keskeinen vaikuttaja

T-solut erilaistuvat tappamaan tai autta- maan. Auttaja T-solut eli Th-solut on perinteisesti jaettu Th1- ja Th2 -katego- rioihin. Niiden roolissa keskeisenä ovat erilaiset sekoitukset välittäjäaineita, syto- kiineja, joilla immuunisoluja aktivoidaan tai inaktivoidaan. Yksinkertaistaen: Th1 -apu vie immuunivastetta solusitoiseen suuntaan ja Th2-apu taas vasta-ainevas- teen suuntaan. Varsinaiset säätelijät, jot- ka vastaavat lopulta oma/vieras erottelus- ta ja immuunivasteen homeostaasista ovat Tr -(regulaattori) solut⁷.

Puolustus tekee virheitä

Kuten edellä vihjattiin, spesifinen im- muunivaste voi olla ylitsehuokas siinä mie- lessä, että se joskus erehtyy toimimaan elimistön omia kudoksia vastaan. Silloin immunologian peruseräite, vieraan ja oman erottaminen, horjuu. Seurauksena on autoimmuunitauti. HLA:n ja immu- nivasteen tärkeä linkki näkyy myös siinä, että jotkut HLA-tyypit altistavat itsetu- hoiselle T-solujen reaktiolle. Näin on esi- merkiksi diabeteksessa, niveltulehduksis- sa ja MS-taudissa. Toisaalta on myös HLA-tyyppejä, joiden mukana periytyy tavallista parempi suoja joitakin virusin- fektioita vastaan. Myös B-soluvaste voi harhautua. Paras esimerkki on IgE-välit- teinen yliherkkyys, jossa tunnistetaan

kyllä vieraita molekyylejä, ei siis omia, mutta virhe tapahtuu vaaran arvioinnis- sa. Kohtaaminen vaarattoman siitepölyn tai ruoka-aineen kansa johtaa elimistön kannalta hankaliin reaktioihin. Osasy- nä tähän immunopuolustuksen harhaan lienee ihmisen elinympäristön nopea muutos. Yksilön jo syntymästä alkava im- munokoulutus ei tarjoa riittävästi altistu- mista erilaisille (mikrobi)antigeeneille, jotta oikeat reaktiotavat syntyisivät.

- Immunologiset puolustus- mekanismit ovat kehittyneet evoluution aikana torjumaan infektoita ja vieraita rakenteita hyvin monipuolisella ja tehok- kaalla tavalla.
- Nopea luontainen ja hienostu- nut, spesifinen adaptiivinen puolustus täydentävät ja auttavat toisiaan.
- Solusitoisen T-solu immuniiteetti ja vasta-ainevälitteinen B-solu immuniiteetti ovat spesifisen puolustuksen komponentit. Niille on ominaista muisti ja tarkasti hallittu tasapaino.
- Joskus vaste kuitenkin painot- tuu elimistölle epäedullisesti tai suuntautuu jopa sitä vastaan.

Viitteet

1. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *New Engl J Med* 2000;343:338-44.
2. Meri S. Luontainen immuniiteetti puolustus- en eturintamassa. *Duodecim* 2003;119:749-56.
3. Hänninen A, Vakkila J. Dendriittisolu – immuunivasteen kapellimestari. *Duodecim* 2003;119:763-72.
4. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, ym. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2:361-7.
5. Smythies LE, Sellers M, Clements RH, ym. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. *J Clin Invest* 2005;115:66-75.
6. Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. *New Engl J Med* 2006;354:1166-76.
7. Lokki M-L. HLA ja infektiot. *Duodecim* 2005;121:369-75.

*Seppo Salminen
Professori
Functional Foods Forum
Turun yliopisto*

Maailma ja sen mukana ihminen ja eläimet ovat täynnä mikrobeja. Viime vuosina on saatu viitteitä siitä, että mikrobien osuus sekä taudinaiheut- tajina tai myötävaikuttavina tekijöinä hyvinkin erilaisissa sairauksissa et- tä elimistöä puolustavana tekijänä on luultua paljon merkittävämpi. Ruoansulatuskanava on tärkein mikrobistoa sisältävä elimemme ja sen terve mikrobisto on välttämätön hyvinvoinnille. Ihminen joutuu elä- mänsä aikana jatkuvasti mikrobien hyökkäyksen kohteeksi. Niin ruoansulatuskanavan kuin ihon terveen ja monimuotoisen mikro- biston tiedetään suojaavan eli- mistöä ja toimivan immunologisena stimulaattorina. Lisäksi terveen monipuolisen mikrobiston kompo- nettien tiedetään muokkaavan ravintoa helpommin sulavaksi ja hyödynnettäväksi.

Suoliston mikrobiston kehitys

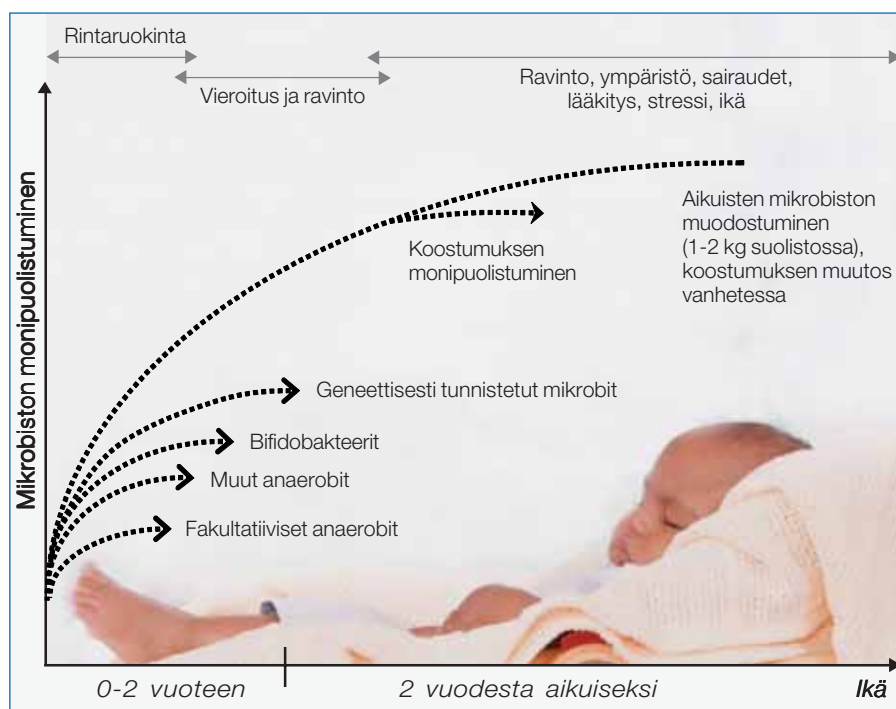
Suoliston mikrobisto syntyy elämän al- kuvaiheissa ja kehittyy koko elämän ajan. Tavoitteena on monimuotoisen terveyttä edistävän mikrobiston muodostuminen, vastustuskyky haitallisia mikrobeja vas- taan kilpailussa elintilasta suolistossa ja yleisen hyvinvoinnin edistäminen yhteis- ymmärryksessä mikrobiston ja isännän kanssa. Aikuisen ihmisen suolistossa on arviolta 1-2 kg eläviä mikrobeja. Tässä kasvustossa olevien mikrobisolujen mer- kitys terveydelle on suuri ja ihmisen ja mikrobien vuorovaikutus on oletettua laajempaa. Bakteerikasvusto ruoansula- tuskanavassa muodostaa tärkeän aineen- vaihdunnallisen tekijän, joka vaikuttaa merkittävästi hyvinvointiin ja puolustus- kykyyn mm. sairautta aiheuttavia mikro- beja (patogeeniä) sekä muita ympäris- tössä olevia haitallisia aineita vastaan.

Suolistomikrobiston merkitys vastustuskyvylle

Suoliston mikrobikasvusto alkaa kehittyä välittömästi syntymän yhteydessä, jolloin ensimmäisten suolistoon asettuvien joukossa ovat bifidobakteerit, rintaruokitun terveen lapsen valtamikrobit. Osa mikrobestamme on peräisin äidistämme ja isän vaikutus näkyy ainakin geeniperimän välityksellä myötävaikuttaen siihen miten ja millaisten mikrobien kanssa elimistömme kommunikoi suolistossa. Kasvusto muokautuu paljolti ensimmäisten ikävuosien aikana. Ihmisen ruoansulatuskanavan mikrobiston koostumukseen ja aktiviteettiin vaikuttavat monet tekijät. Tärkeimpiä niistä ovat ikä, ympäristö, ravinnon laatu, perimä, stressi, suoliston sairaudet sekä mm. mikrobilääkkeiden käyttö. Edellä mainittuihin tekijöihin vaikuttamalla voidaan muuttaa suoliston mikrobikasvustoa, sen laatua, koostumusta ja toimintaa ainakin väliaikaisesti.

Mikä on mikrobiston tärkein tehtävä?

Mikrobikasvusto muodostaa suojan elimistömme ja muun maailman välille. Iho ja suolen limakalvot muodostavat varsinaisen rajapinnan, mutta niiden apuna on normaali terve mikrobisto. Se antaa meille vastustuskykyä muun muassa muodostamalla kilpailutekijän haitallisille patogeenisille bakteereille, estäen niiden tarttumista suolen limakalvoille ja pääsyä elimistöömme. Toisaalta mikrobit tuottavat aineenvaihdunnassaan yhdisteitä, jotka suojaavat niitä itseään ja estävät mikrobistoon kuulumattomien tekijöiden kasvua. Tämä luonnollinen puolustusmekanismi on tärkeä hyvinvointitekijä. Niin kutsutun hygieniahypoteesin mukaan ravinnon pastörointi ja sterilointi, veden käsittely ja ympäristön yleinen puhdistus mikrobeista ovat vähentäneet suoliston ja ihon mikrobiston monimuotoisuutta. Yksinkertainen mikrobisto on helpompi kohde mm. patogeeneille ja haitallisille yhdisteille, jotka pääsevät elimistöön helpommin yksinkertaisemman suojakerroksen läpi. Uusimmat tutkimustulokset osoittavat, että mikrobiston monimuotoisuuden vahvistaminen edistää myös mikrobiston luonnollista suoja vaikutusta.



Kuva 1. Mikrobiston monipuolistuminen varhaislapsuudessa.

Miten muokata mikrobistoa?

Ihmisen suoliston valtamikrobistossa on syntymästä lähtien koko elämän ajan laktobasilleja ja bifidobakteereita. Rintaruokitulla lapsella bifidobakteerit voivat muodostaa yli 90 % suoliston mikrobikasvustosta. Myöhemmin mikrobisto monipuolistuu, mutta aikuisiälläkin bifidobakteerit pysyvät merkittävänä osana mikrobistoa. Niiden määrä vähenee kuitenkin vanhuusiässä. Samalla alttiut eri laisille suolistoinfektioille (esim. ripuli, *Clostridium difficile*-koliitti) kasvaa. Mikrobiston kehitystä avustamalla ja myöhemmin mikrobiston koostumukseen vaikuttamalla voidaan lisätä vastustuskykyä haitallisista bakteereista vastaan. Lisäksi mikrobiston koostumukseen voidaan väliaikaisesti vaikuttaa siten, että se edistää hyvinvointia mm. stressitilanteissa. Mikrobiston muokkaukseen sopivat erityisesti probiootit, eli terveyttä edistävät mikrobit. Probioottien avulla voidaan estää haitallisten mikrobien vaikutuksia lapsilla ja aikuisilla. Spesifisten probioottien avulla on mm. vähennetty pienillä lapsilla riskiä sairastua akuuttiin ripuliin tai

esimerkiksi atooppisiin sairauksiin. Myös antibioottilhoidon sivuvaikutuksia ja suolistomikrobiston häiriöitä esiintyy vähemmän kun samalla käytetään spesifisiä probiootteja. Mikrobiston muokkauksesta on tulossa yksi merkittävä väline ravitsemuksen käyttöön sekä myös mahdollisuus funktionaalisten elintarvikkeiden kehittämiseen.

Viitteet

Gueimonde M, Sakata S, Kalliomäki M, Isolauri E, Benno Y, Salminen S. Effect of Maternal consumption of Lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:166-170.

Isolauri E, Salminen S, Ouwehand A. Manipulation of the gut microbiota: probiotics. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterol* 2004;18:299-313.

Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease – an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:378-388.

Salminen S, Playne M, Lee Y-K. Successful probiotic lactobacilli: Human studies on probiotic efficacy. In 'Handbook of Functional Dairy Products', Shortt C, O'Brien J eds, CRC Press, Boca Raton, Usa 2004, 13-32.

Solutöistä suuntaa probioottien immunomodulatorisille vaikutuksille

Riina Kekkonen
TtM, tutkija
Valio Oy, T&K
Ravitsemusinnovaatiot,
Ravitsemus & Terveys

Probioottien on todettu stimuloivan immuunivastetta niin *in vitro* kuin *in vivo* tutkimuksissa. Solutason tapahtumien ymmärrys mikrobiston ja immuunijärjestelmän solujen välillä on kuitenkin suhteellisen huonosti tunnettu ja sitä, miksi probiootit saavat aikaan immunologisia vasteita ei vielä täysin tunneta. Jotta probioottien immunomodulatorisia vaikutuksia voitaisiin todella ymmärtää, probioottien vaikutuksia tulisi tutkia kokonaisvaltaisesti *in vitro* kokeissa, eläinkokeissa ja klinisissä tutkimuksissa useilla eri menetelmillä. Tässä artikkelissa keskitytään *in vitro* tutkimuksiin, joiden avulla voidaan mm. skriinata probioottien immunologisia vaikutuksia, kuten esimerkiksi määrittää eri probioottien aikaansaamia sytokiiniprofiileita, sekä tutkia probioottien solutason vaikutusmekanismeja.

Sytokiinit säätelevät immuunijärjestelmän toimintaa

Sytokiinit ovat liukoisia välittäjäaineita, joilla on tärkeä tehtävä immuunijärjestelmän toiminnan säätelyssä (taulukko 1). Sytokiineja, jotka houkuttelevat ja ohjaavat immuunipuolustukseen osallistuvia soluja tulehduspaikalle, kutsutaan kemokiineiksi. Sytokiinit muodostavat monimutkaisen toiminnallisen verkoston, jossa yhdellä sytokiinilla voi olla useita vaikutuksia ja sytokiinit voivat vaikuttaa paitsi niitä tuottaneisiin soluihin, myös muihin solutyyppeihin. Lisäksi sytokiinit voivat joko ehkäistä tai edistää toistensa toimintaa. Yhden sytokiinin vaikutusten määrittäminen onkin vaikeaa, mutta sytokiinijoukosta voidaan tehtäviensä perusteella erottaa mm. proinflammatoriset ja anti-inflammatoriset ryhmät. Proinflammatoriset sytokiinit, joita tuotetaan nopeasti, saavat aikaan tulehdusvasteen syntymisen. Tulehdusvastetta seuraa puolestaan anti-inflammatoristen sytokiinien tuotto, jotka tasapainottavat tulehdusta ja estävät sen liiallista aktivaatiota. Toisaalta sytokiinit voidaan jaotella myös Th1- ja Th2-tyypin sytokiineiksi. Tämä perustuu siihen, että CD4⁺ T-solut jaetaan sytokiinierityksensä perusteella Th1- tai Th2-soluiksi (T helper). Auttaja T-solujen tärkein kahtiajaon peruste on niiden erilainen immuunivastetta säätelevä kyky: Th1-solut suosivat soluvälitteisiä immunologisia reaktioita ja Th2-solut edistävät vasta-ainetuotantoa. Probioottien on esitetty sekä moduloivan

pro- ja anti-inflammatoristen sytokiinien tasapainoa että vaikuttavan solu- ja vasta-ainevälitteisen immuunivasteen syntyyn (kuva 1 ja kuva 2).

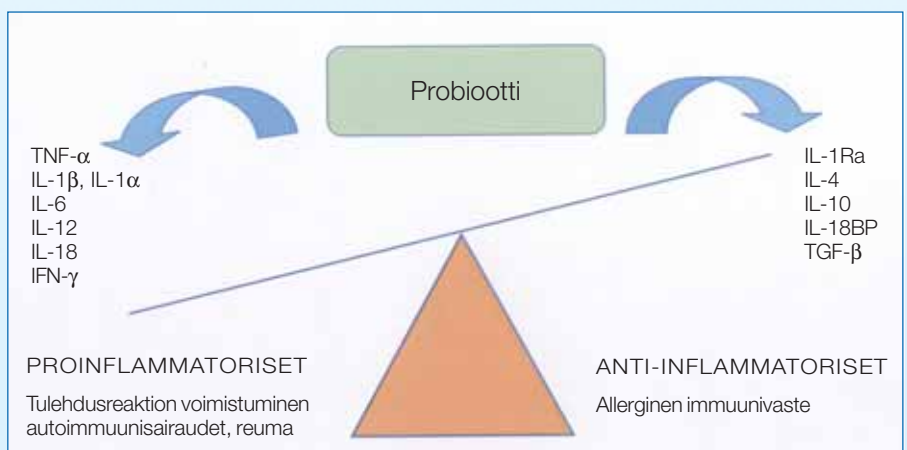
Probioottien aikaansaamat sytokiiniprofiilit ovat kantakohtaisia

Solutöiden perusteella vaikuttaa siltä, että probiootit kykenevät aktivoimaan immuunijärjestelmän solujen toimintaa. DEPROHEALTH projektissa useilla laktobasilleilla havaittiin olevan immunomodulatorisia vaikutuksia immuunijärjestelmän soluihin, mutta laktobasillit eivät juuri näyttäneet vaikuttavan epiteelisoluihin³. Useiden kymmenien laktobasillien, bifidobakteereiden ja *Streptococcus thermophilus* kantojen kykyä aktivoida

IL-4, IL-12 ja IFN- γ tuotantoa tutkittiin Th2-polarisoiduissa hiiren pernan soluissa ja kokeissa havaittiin sytokiinituoton olevan kantaspesifistä⁴. Hiiren pernan soluissa useat eri laktobasillit sekä *Streptococcus thermophilus* ja *Bifidobacterium longum* kannat ovat indusoineet TNF- α , IL-12 ja IFN- γ tuottoa eri tavoin⁵. Kokeissa onkin havaittu, että sytokiinien tuoton voimakkuus on kantaspesifistä ja bakteerien kombinaatioilla ei saada aikaan synergistisiä vaikutuksia^{4,5}.

Useimmat probiootit indusoivat Th1 tyyppisiä vasteita

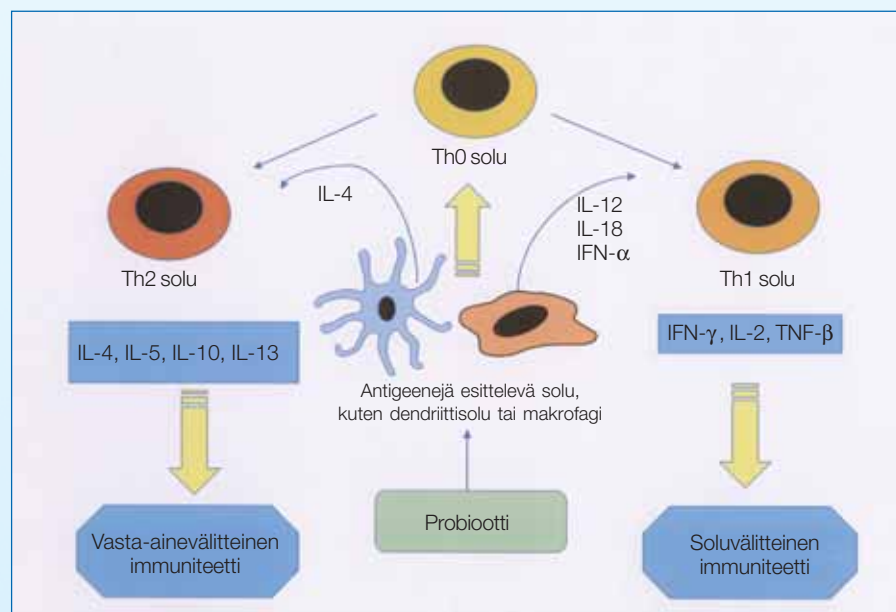
Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) on lisännyt ihmisen mononukleaaristen solujen proinflammatoristen TNF- α ja IL-6



Kuva 1. Probiootit voivat vaikuttaa pro- ja anti-inflammatoristen sytokiinien tasapainoon.

Taulukko 1. Sytokiinien luokittelu ja niiden tärkeimmät biologiset ominaisuudet¹.

| Sytokiini | Vaikutukset |
|------------------------------|---|
| Proinflammatoriset | |
| IL-1 β , IL-1 α | Leukosyyttien, epiteeli- ja endoteelisolujen aktivaatio, pyrogeeniset vaikutukset |
| IL-6 | B- ja T-solujen aktivaatio |
| TNF- α | Solujen aktivaatio |
| IL-12, IL-18, IFN- γ | Tulehdusreaktion vahvistuminen |
| Anti-inflammatoriset | |
| IL-4 | Proinflammatoristen sytokiinien tuotannon esto |
| IL-10 | Proinflammatoristen sytokiinien tuotannon esto |
| TGF- β | Solujen kasvun esto |
| IL-1Ra | IL-1 reseptoriin sitoutumisen esto |
| IL-18BP | IL-18 toiminnan esto |
| Th1 sytokiinit | |
| IL-2 | T-solujen kasvu |
| IL-12 | Th1-solujen erilaistuminen, IFN- γ :n tuotanto |
| IL-15 | NK- ja T-solujen kasvutekijä |
| IL-18 | Th1-solujen erilaistuminen, IFN- γ :n tuotanto |
| IL-21 | NK-solujen aktivaatio |
| IFN- α | NK-solujen aktivaatio, IFN- γ :n tuotanto |
| IFN- γ | Makrofagien aktivaatio, Th2-solujen kasvun esto |
| Th2 sytokiinit | |
| IL-4 | B- ja Th2-solujen kasvu ja erilaistuminen |
| IL-5 | Eosinofiilien kasvu ja stimulaatio |
| IL-10 | Th1 sytokiinien vaikutusten esto, anti-inflammatorinen |
| IL-13 | B-solujen kasvu ja erilaistuminen, IgG4- ja IgE-tuotanto |
| Interferonit | |
| IFN- α | Antiviraalinen, solun kasvun esto, immunomodulaatio |
| IFN- β | Antiviraalinen, solun kasvun esto, immunomodulaatio |
| IFN- γ | Immunomodulaatio, solun kasvun esto, antiviraalinen |
| Kemokiinit | |
| MIP1 α ja β | Leukosyyttien houkuttelu tulehduspaikalle |
| RANTES | Monosyytit, Th1-solut, basofiilit |
| MCP-1 ja 3 | Monosyytit, Th1-solut, basofiilit |
| Eotaksiini | Th2-solut, eosinofiilit, basofiilit |
| IL-8 | Neutrofiilit |
| IP-10 | Th1-solut |
| Kasvutekijät | |
| Erytropoietiini | Punasolujen kasvutekijä |
| IL-3, -7, -9 | Valkosolujen erilaistuminen |
| M-, G-, GM-CSF | Myeloosien solujen erilaistuminen ja kasvu |



Kuva 2. Probioottien mahdollinen immunoregulatorinen vaikutus (mukaillen²).

sekä anti-inflammatorisen IL-10 tuottoa⁶. Samoissa soluissa LGG on lisännyt Th1 tyyppin sytokiinien IL-1 β -, IL-6-, TNF- α -, IL-12-, IL-18- ja IFN- γ -geenien ilmentymistä mRNA ja proteiinitasolla, mutta Th2-tyypin sytokiinien IL-10:n ja IL-4:n tuotanto jäi varsin vähäiseksi⁷. LGG on aktivoiut myös sytokiingenien ilmentymistä sääteleviä transkriptiotekijöitä (NF-kB ja STAT)⁸. LGG on lisännyt myös Th1 tyyppin kemokiinigenien ilmentymistä jyräjän epiteelisoluissa ja ihmisen makrofageissa^{9,10}. Dendriittisoluuissa sytokiinien indusointi on ollut vähäistä ja näyttääkin siltä, että LGG ei merkittävästi aktivoi ihmisen dendriittisoluja¹¹. Toisaalta on kuitenkin havaittu, että LGG on lisännyt dendriitti-T-solu interaktiota samalla vähentäen proliferaatiota ja sytokiinien tuottoa ihmisen CD4⁺ T-soluissa¹². On myös havaittu, että pelkkä LGG-bakteerin DNA kykenee indusoimaan lymfosyyttien proliferaatiota ja sytokiinien tuottoa¹³. Myös *Lactobacillus casei* Shirota kanta, bifidobakteerit ja laktokokit ovat kyenneet indusoimaan proinflammatoristen sytokiinien, kuten TNF- α , IL-6 ja IL-12 tuotantoa^{6,14}. Töiden perusteella vaikuttaakin siltä, että probiootit kykenevät indusoimaan lähinnä proinflammatorisia vasteita sekä Th1 tyyppisiä reaktioita.

Probiooteilla myös anti-inflammatorisia vaikutuksia

Suolen epiteelisolulinjassa useat laktobasillit ovat vähentäneet IL-8 ja RANTES kemokiinien tuotantoa¹⁵. Leikkauksessa ihmisen paksusuolesta saaduissa terveissä ja tulehtuneissa biopsiakoepaloissa *Lactobacillus casei* DN-114001 esti *E. coli* indusoimaa TNF- α eritystä ja vähensi myös IL-8 tuottoa¹⁶. Myös *Lactobacillus plantarum* 299v ja LGG ovat estäneet TNF- α lla stimuloitua IL-8 eritystä epiteelisolulinjassa^{17,18}, mutta joissain töissä LGG:llä ei ole havaittu vaikutusta IL-8 tuottoon^{19,20}. Ulseratiivista koliittia sairastavien potilaiden paksusuolesta eristettyjen makrofagien ja T-solujen IL-10 tuotto on lisääntynyt *Lactobacillus plantarum* 299v vaikutuksesta²¹. Myös bifidobakteerien on havaittu lisäävän anti-inflammatorisen IL-10 tuottoa sekä aktivoivan dendriitti-soluja²². Työt viittaavat siihen, että probiootit voisivat myös hillitä tulehdusta lisäämällä anti-inflammatorisen IL-10 tuottoa ja vähentämällä proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien tuottoa.

Yhteenveto

Lukuisissa solutöissä on osoitettu, että probiootit kykenevät aktivoimaan immuunijärjestelmän soluja. Probioottien aikaansaamat vasteet näyttävät olevan kantakohtaisia. Probioottien kyky induoida joko Th1 tai Th2 tyyppiin reaktioita voikin selittää joitakin probioottien immunoregulatorisia vaikutuksia. Useat probiootit ovat aktivoineet lähinnä Th1 tyyppisten sytokiinien tuottoa, joka voi olla yksi mahdollinen vaikutusmekanismi mm. allergian hoidossa saatujen positiivisten tulosten takana. Kyky tuottaa IL-10 tai muita anti-inflammatorisia sytokiineja voi olla yksi mekanismi, jolla probiootit hillitsevät tulehdusta suolessa ja lisäävät toleranssia. Solutöiden perusteella vaikuttaakin siltä, että probioottien avulla on mahdollista modifioida immuunipuolustukseen kuuluvia reaktioita. Solutyöt antavat kuitenkin vain suuntaa probioottien immunomoduloivista vaikutuksista ja ne olisivat kyettävä vahvistamaan vielä kliinisissä tutkimuksissa.

- Probiootit kykenevät aktivoimaan immuunijärjestelmän soluja solutöissä.
- Probioottien immunomodulatoriset vasteet ovat kantakohtaisia.
- Solutöissä havaitut vaikutukset tulisi todentaa kliinisissä tutkimuksissa.

Viitteet

1. Huovinen P, Meri S, Peltola H ym. (toim.) Mikrobiologia ja infektiosairaudet. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2003.
2. Nomoto K. Immunoregulatory functions of probiotics. *Biosci Microflora* 2000;19:1-8.
3. Mercenier A, Hols P, Roussel Y ym. Screening and construction of probiotic strains with enhanced protective properties against intestinal disorders. *Microbial Ecol Health Dis* 2004;16:86-95.
4. Fujiwara D, Inoue S, Wakabayashi H ym. The anti-allergic effects of lactic acid bacteria are strain dependent and mediated by effects of both Th1/Th2 cytokine expression and balance. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:205-215.
5. De Leseleuc L, Chabot S, Cloutier S ym. Quantitative aspects in pro-inflammatory cytokines and gamma interferon (IFN- γ) production capacities among various lactic acid bacteria (LAB). *Milchwissenschaft* 2002;57:316-319.
6. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infection Immun* 1996;64:5403-5405.

7. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J ym. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun* 1998;66:6058-6062.
8. Miettinen M, Lehtonen A, Julkunen I ym. Lactobacilli and streptococci activate NF- κ B and STAT signaling pathways in human macrophages. *J Immunol* 2000;164:3733-3740.
9. Lan JG, Cruickshank SM, Singh JC ym. Different cytokine response of primary colonic epithelial cells to commensal bacteria. *World J Gastroenterol* 2005;11:3375-3384.
10. Veckman V, Miettinen M, Matikainen S ym. Lactobacilli and streptococci induce inflammatory chemokine production in human macrophages that stimulates Th1 cell chemotaxis. *J Leukoc Biol* 2003;74:395-402.
11. Veckman V, Miettinen M, Pirhonen J ym. *Streptococcus pyogenes* and *Lactobacillus rhamnosus* differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2004;75:764-771.
12. Braat H, van den Brande J, van Tol E ym. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1618-1625.
13. Iliev ID, Kitazawa H, Shimosato T ym. Strong immunostimulation in murine immune cells by *Lactobacillus rhamnosus* GG DNA containing novel oligodeoxynucleotide pattern. *Cell Microbiol* 2005;7:403-414.
14. Cross M, Ganner A, Teilab D ym. Patterns of cytokine induction by gram-positive and gram-negative probiotic bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;42:173-180.
15. Wallace TD, Bradley S, Buckley ND ym. Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: effects on cytokine production. *J Food Protect* 2003;66:466-472.
16. Borrueal N, Casellas F, Antolin M ym. Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am J Gastroent* 2003;98:865-870.
17. McCracken VJ, Chun T, Baldeon M ym. TNF- α sensitizes HT-29 colonic epithelial cell to intestinal lactobacilli. *Exp Biol Med* 2002;227:665-670.
18. Zhang L, Li N, Caicedo R ym. Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr* 2005;135:1752-6.
19. Morita H, He F, Fuse T ym. Adhesion of lactic acid bacteria to Caco-2 cells and their effect on cytokine secretion. *Microbiol Immunol* 2002;46:293-297.
20. Lammers KM, Helwig U, Rizzello F ym. Effect of probiotic strains on interleukin 8 production by HT29/19A cells. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1182-1186.
21. Pathmakantan S, Li CK, Cowie J ym. *Lactobacillus plantarum* 299: beneficial in vitro immunomodulation in cells extracted from inflamed human colon. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:166-173.
22. Young S, Simon M, Baird M ym. Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. *Clin Diag Lab Immunol* 2004;11:686-690.

Outi Vaarala
Tutkimusprofessori
Virustautien ja immunologian osasto
Kansanterveyslaitos, Helsinki

Limakalvopuolustuksen tehtävänä on tunnistaa tautia aiheuttavat mikrobit ja eliminoida ne mahdollisimman tehokkaasti – parhaassa tapauksessa jo ennen kuin ne pääsevät tunkeutumaan limakalvon läpi kudokseen tai viimeistään limakalvon alaisessa kudoksessa niin, etteivät mikrobit pääse tunkeutumaan syvemmälle kudokseen ja aiheuttamaan kudostuhoa. Toisaalta limakalvon immuunijärjestelmä on jatkuvassa kontaktissa myös limakalvoja verhoavan normaalin bakteeriston kanssa, jonka läsnäolo on edullista. Tämä ns. normaalifloora asettautuu limakalvoille syntymän jälkeen, ja vaikka limakalvon puolustusjärjestelmä kohtaa nämäkin bakteerit elimistölle vieraina rakenteina, niitä kohtaan ei hyökätä vaan kehitty sietokyky eli toleranssi. Toleranssi kehitty terveeseen henkilöön limakalvolla myös muita harmittomia ympäristön antigeeneja kohtaan, kuten hengitysteiden limakalvoilla esimerkiksi siitepölyn ja eläinpölyn valkuaisaineita kohtaan ja suolen limakalvolla ravinnon valkuaisaineita kohtaan. Tämä monimutkainen tasapaino immuniteetin ja toleranssin välillä on terveeseen limakalvon puolustusjärjestelmän toiminnan edellytys. Useat tutkimukset viittaavat siihen, että limakalvon bakteeristo on keskeinen tekijä terveeseen tasapainon muodostumisessa. Näihin havaintoihin perustuen on tutkittu mahdollisuuksia vahvistaa tai tasapainottaa limakalvopuolustusta probioottien avulla. Probioottien mahdollisuudet limakalvopuolustuksen tervehdyttämisessä perustuvat

Limakalvopuolustus ja probiootit

niiden kaksitahoisiin vaikutuksiin toisaalta lisätä sietokykyä esimerkiksi allergeeneja kohtaan ja toisaalta vahvistaa limakalvon immuunivastetta haitallisia patogeeneja tai limakalvorokotteiden antigeeneja kohtaan.

Limakalvon vasta-aineet

Limakalvon puolustusjärjestelmä on keskeinen ihmisen terveyden kannalta, sillä elimistö kohtaa jatkuvasti limakalvojen kautta valtavan määrän antigeenisia rakenteita: patogeenisiä mikrobeja ja ei-patogeenisiä ympäristön antigeeneja kuten hengitysilman mukana kulkeutuvia siite- ja eläinpölyn rakenteita ja ravinnon antigeeneja¹. Limakalvon puolustusjärjestel-

män ensilinjan puolustusmekanismi on limakalvoa verhoavaan limaan eritettävät vasta-aineet, erityisesti ns. sekretorinen IgA-vasta-aine (sIgA), jota eritetään limakalvon epiteelisolun kautta. sIgA ja muut vasta-aineet pyrkivät tarttumaan vieraisiin rakenteisiin ja neutraloimaan nämä. Vasta-aineiden tarttuminen esimerkiksi mikrobiin aktivoi komplementijärjestelmän, joka hajottaa mikrobin. Vasta-aineiden kiinnittyminen ns. antigeenisiiin rakenteisiin, kuten ravinnon tai hengitysilman antigeeniin, neutralisoi myös näitä ja muokkaa immuunivasteen muodostumista niitä kohtaan. Limakalvon kautta kohdattuja antigeeneja kohtaan voi syntyä ns. IgE-vasta-aineita, jotka aiheuttavat allergiaoireita, kun antigeenia sitovat IgE-molekyylit laukaisevat histamiinin vapautumisen limakalvon syöttösoluissa.

Probioottien vaikutus limakalvolla

Eläinmalleissa on osoitettu, että normaaliflooran asettautuminen suoliston limakalvon pinnalle on edellytys sille, että kehittyy sietokyky ravinnon antigeeneja kohtaan. Myös hengitysteiden mikrobisto muokkaa immuunivastetta. Eläinmalleissa on myös saatu selkeää näyttöä siitä, että tietyt maitohappobakteerikannat vahvistavat vasta-aineiden, erityisesti IgA:n muodostumista suoliston limakalvolle annostettuja mikrobeja tai niiden rakenteita kohtaan².

Probiootteja on näihin havaintoihin perustuen tutkittu limakalvon sietokykyä lisäävänä tekijänä ruoka-aineallergioissa sekä siitepölyallergioissa. Probioottien on osoitettu lieventävän IgE-välitteisen ruo-



ka-aineallergian oireita sekä oireita huonepölyallergiassa³. Elävän maitohappobakteerin, *Lactobacillus paracasei*n, käyttö huonepölyallergiassa lievitti nenä- ja silmäoireita ja lisäksi vähensi IgE-muodostusta³. Kaikissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole voitu osoittaa probioottien vaikutusta nimenomaan hengitystieallergioissa kuten koivun siitepölyallergiassa⁴. Sen sijaan näyttö on vahvempi ruoka-aineallergioissa^{2,5}. Ruoka-aineallergia tutkimuksissa on pyritty selvittämään probioottien vaikutusta limakalvopuolustukseen tutkimalla probioottia saaneiden lasten ulostenäytteistä IgA-pitoisuuksia ja tulehduksen merkkiaineita⁶. Ruoka-aineallergian hoitona *Lactobacillus GG*:ta

saaneiden lasten ulosteen IgA-pitoisuus oli korkeampi kuin lumehoitoa saaneilla. Lisäksi tulehduksen merkkiaineen alfa-1-antitrypsiinin määrä oli alhaisempi LGG:ta saaneilla⁶. Tämä tukee eläinmalleissa saatuja havaintoja, joiden mukaan probiootti voi lisätä limakalvon IgA-vasta-ainemuodostusta ja siten vähentää antigeenien pääsyä limakalvon kautta kudoksiin². Samassa kliinisessä tutkimuksessa probioottihoidon lisäksi IgA-tuotantoa vahvistavan IL-6 sytokiinin määrää lasten veressä⁷.

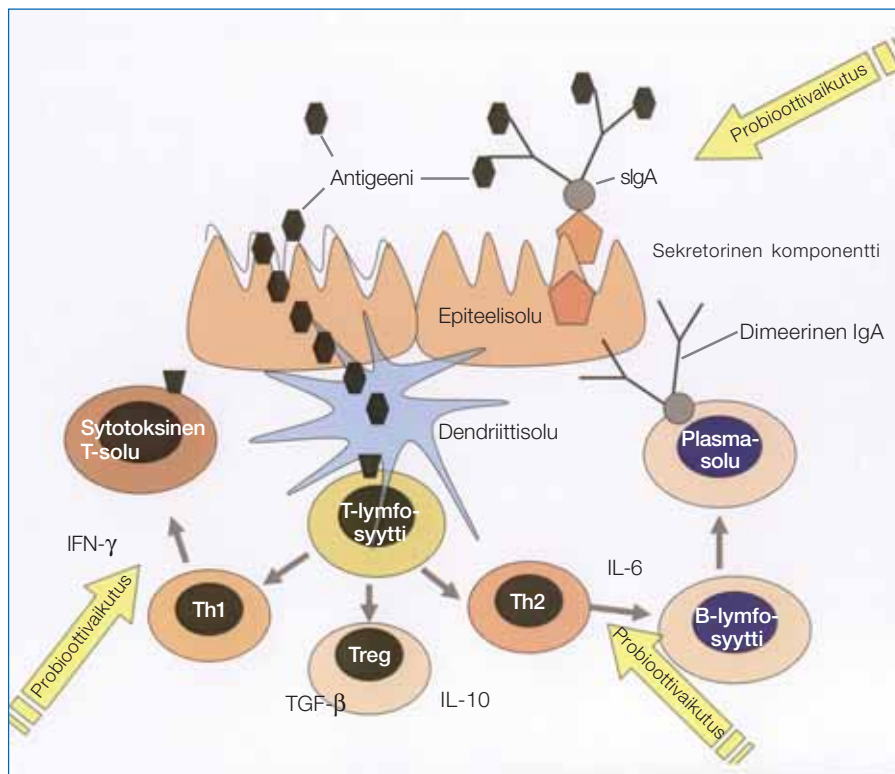
Limakalvon läpäisevyys

Limakalvon puolustuksen kannalta lima-

kalvon läpäisevyys on myös keskeisessä osassa. Limakalvoa verhoava epiteelisolukerros, jonka tehtävänä on estää suurten antigeenien rakenteiden tunkeutuminen kudoksiin. Eläinmalleissa on havaittu, että syntymän jälkeen normaaliflooran muodostuminen kypsyyttää limakalvon epiteelisoluja². Lisäksi LGG:n antaminen lisää ohutsuolen limakalvon epiteelisolujen jakautumista ja lisää villusten solumäärää. Lehmänmaitoaltistuksen aikaansaama suolen läpäisevyyden lisääntyminen väheni annettaessa LGG:ta hiirimallissa². Myös ruoka-aineallergia sairastavilla lapsilla on havaittu, että probioottihoidon vähentää suolen läpäisevyyttä⁸. Probiootteja käytetään usein lasten ripulitautien hoidossa ja näissä tutkimuksissa on todettu, että probiootit lyhentävät ripulin kestoa². Tämä perustuu todennäköisesti siihen, että probiootit vaikuttavat suolen läpäisevyyteen edullisesti ja vahvistavat IgA-vasta-ainemuodostusta patogeenia kohtaan. Myös virtsateiden ja emättimen limakalvojen infektioiden hoidossa on etsitty apua probiooteista lähinnä sillä ajatuksella, että probioottiset bakteerit sitoutuessaan limakalvolle estävät haitallisten bakteerien tai hiivojen kasvua.

Soluvälitteinen immuunivaste

Epiteelisolukon läpi päässeet antigeenit kohtaavat kudoksessa limakalvon valkosolujen, jotka ovat antigeeneja esitteleviä valkosoluja sekä T- ja B-lymfosyyttejä. T- ja B-lymfosyytit muodostavat antigeeneja kohtaan ns. spesifisen soluvälitteisen ja vasta-ainevälitteisen immuunivasteen. Limakalvon T-lymfosyytien määrä kasvaa merkittävästi bakteeriston muodostuessa suolen limakalvolle ja vasta-aineita muodostavien B-lymfosyytien kirjo laajenee samoin². Tämä osoittaa, että limakalvon bakteeristo valmistaa puolustusjärjestelmää kohtaamaan laajakirjoisen antigeenijoukon limakalvon kautta. Probioottien lisääminen mikrobivapaassa ympäristössä kasvatetuille eläimille saa aikaan samanlaisia edullisia muutoksia limakalvon valkosoluissa. Probioottien on osoitettu laboratoriokeissa lisäävän antigeenia esittelevien solujen kypsymistä ja vaikuttavan näiden solujen ja T-lymfosyytien toimintaan kuten niiden erittämisiin välittäjäaineisiin lisäämällä IL-12 ja IFN-gamma erityistä^{2,9}. IL-12 ja IFN-gamma lisäävät ns. sytotoksisten T-lymfosyytien aktivaatiota. Sytotoksiset T-lymfosyytit tuhoavat elimistön omia so-



Kuva 1. Probioottien vaikutus limakalvon puolustusjärjestelmän toimintaan. Kun mikrobi, ruoka-aine tai siitepöly, useimmiten jo pilkkoutuneena antigeenina, kohtaa limakalvon pinnan, se kulkeutuu epiteelisolukerroksen läpi kudokseen. Probiootit vähentävät suoliston läpäisevyyttä tautitiloissa, joissa läpäisevyys voi olla lisääntynyt. Limakalvon epiteelisolukon alaisessa kudoksessa **dendriittisolut esittelevät antigeenin** T-lymfosyyteille. T-lymfosyytit aktivoituvat ja erittävät sytokiineja, jotka edelleen aktivoivat B-lymfosyyttejä muuttamaan vasta-aineita erittäviksi plasmasoluiksi. Limakalvon puolustusjärjestelmän T-lymfosyytit erittävät mm. IL-6 sytokiinia, joka lisää **IgA-vasta-ainetuotantoa**. Probiootit voimistavat IL-6 sytokiinin tuotantoa ja lisäävät IgA-muodostusta. IgA vasta-aineita eritetään epiteelisolujen kautta limakalvolle, jossa ne ovat eturintaman puolustajia. Ne sitovat suoliston antigeeneja estäen virusten, bakteerien ja niiden toksien haittavaikutuksia. IFN-gamma tuotanto lisää **sytotoksisten lymfosyytien** aktivaatiota. Probioottien on havaittu lisäävän myös IFN-gamma tuotantoa. Sytotoksiset solut tuhoavat virusten infektiomaisia soluja ja estävät viruksen leviämisen. Limakalvon puolustusjärjestelmän toimintaa ohjaavat **sääteelijä T-solut (T-reg)**, joiden erittämät välittäjäaineet, kuten TGF-beta ja IL-10, vaimentavat immuunivasteita, estävät tulehduksen kroonistumisen ja ovat keskeisiä sietokyvyn muodostumisessa normaaliflooran mikrobeja ja ravintoaineita kohtaan.

luja, jotka ovat muuntuneita esimerkiksi virusinfektion tai muun solunsisäisen mikrobien vuoksi. Nämä sytotoksiset vastetek voivat olla tärkeitä myös syöpäsoluten eliminaatiossa. Näyttää siltä, että LGG vahvistaa nimenomaan soluvälitteistä immuunivastetta, joka lisää sytotoksista aktiiviteettia. Limakalvopuolustuksessa tämä on luonnollisesti tärkeää eri-

tyisesti viruksia kohtaan syntyvän immuunivasteen synnyssä. Limakalvopuolustuksen vahvistaminen voi selittää tutkimustulokset, joiden mukaan LGG hoito vähensi pienten päiväkotilasten poissaoloja infektioiden vuoksi². Myös vasta-ainemuodostus limakalvolle annettuja rokotteita kohtaan näyttää vahvistuvan probioottien avulla².

Yhteenvetotaulukko:

- Probiootit vaikuttavat limakalvon epiteelisolukkoon vahvistaen sen toimintaa, mikä tulee esille suolen läpäisevyyden vähenemisenä.
- Probiootit lisäävät IgA:n muodostusta limakalvolla, mikä auttaa haitallisten mikrobien häädössä.
- Probiootit vahvistavat valkosolujen soluvälitteistä immuunivastetta ja mikrobien poistamista fagosytoivien mekanismien avulla.
- Limakalvon puolustuksen vahvistaminen lisää sietokykyä ympäristön allergeeneja kohtaan, mikä tulee esille ruoka-aine- ja hengitystie-allergioiden oireiden lievittymisenä.
- Allergeenien sietokyvyn paranemista välittävät mekanismit ovat osittain tuntemattomat, mutta limakalvon IgA:n lisääntyminen yhdessä edullisten limakalvon läpäisevyyksimuutosten kanssa selittävät osan vaikutuksesta.

Kirjallisuutta:

1. Vaarala O. Suoliston immunologiset mekanismit. *Nutrifocus* 1/2004, Valio.
2. Vaarala O. Immunology of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 16234-1640.
3. Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:433-8.
4. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002 57:243-6
5. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, ym. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005;60:494-500. 6.
6. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, ym. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 :16:65-71.
7. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, ym. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 :115:1254-9.
8. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, ym. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 2004 Nov;145:612-6.
9. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, ym. *Lactobacillus GG* effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 :114:131-6.



Vasta-ainevälitteinen immuniteetti ja probiootit

Outi Vaarala
Tutkimusprofessori
Virustautien ja immunologian osasto
Kansanterveyslaitos

Mitä vasta-aineet ovat?

Vasta-aineet ovat B-lymfosyyttien erittämää molekyyliä, joita syntyy elimistön kohtaamia uusia antigeeneja vastaan. Antigeenisia rakenteita voivat olla mikrobirakenteet sekä ympäristön muut elimistölle vieraat rakenteet, kuten hengitysilman ja ruoan antigeenit. Valtaosa veren vasta-ainekirjosta on suuntautunut elimistölle haitallisia mikrobien rakenteita kohtaan tarkoituksena kehittää suoja infektioita vastaan. Vasta-aineet saavat aikaan sitoutuessaan mikrobirakenteisiin mikrobien hajoamisen komplementin avustuksella, tehostavat valkosolujen mikrobien fagosytoosia ("syöminen") ja neutralisoivat mikrobien erittämää myrkkyä eli toksineja. Vasta-aineita syntyy myös ravinnon ja hengitysilman antigeeneja kohtaan jolloin vasta-aineiden tehtävänä on pääasiassa vähentää näiden antigeenien tunkeutumista limakalvon läpi ja mahdollisia haitallisia vaikutuksia. Vasta-aineluokista IgE-luokan vasta-aineet voivat kuitenkin aiheuttaa haitallisia reaktioita sitoutuessaan esimerkiksi siitepölyn antigeeniin ja aiheuttaessaan sitten limakalvolla allergisen reaktion, kun IgE-antigeenikompleksi aktivoi histamiinin erityksen syöttösoluissa. IgA-luokan vasta-aine on puolestaan tyypillinen limakalvo puolustuksen vasta-aine, joka on hyödyllinen poistettaessa antigeeneja limakalvolta ja estettäessä niiden tunkeutuminen kudoksiin.

Probioottien vaikutus vasta-aineisiin eläinmalleissa

Eläinmalleissa on selvitetty probiootikantojen vaikutusta vasta-ainemuodostukseen infektioimalleissa ja suun kautta tehdyissä immunisaatioissa. *E.coli*-bakteeria vastaan syntyvä IgA muodostus tehostui ja *E.colin* aiheuttama infektio lieventyi



annettaessa *Lactobacillus rhamnosus* HN001-kantaa hiirille¹. Käytettäessä suun kautta annettavaa koleratoksiinia immunogeenina, havaittiin, että samanaikainen *L. acidophilus* ja *Bifidobacterium*-kantojen antaminen jogurtissa vahvisti IgA-muodostusta toksiniin kohtaan².

Probiootit voivat vahvistaa rokotteen tehoa

Ihmisellä probioottien vaikutusta B-lymfosyytteihin ja vasta-ainemuodostukseen on tutkittu useissa rokotetutkimuksissa ja ripulitaudeissa. Suun kautta annettavan

rotavirusrokotteen ja *Salmonella* rokotteen aiheuttama spesifinen vasta-ainemuodostus rokoteantigeenia kohtaan oli voimakkaampi sellaisilla henkilöillä, jotka saivat rokotteen yhteydessä *L. rhamnosus* GG (LGG) -probioottia^{3,4}. Myös suun kautta annetun poliorokotteen aiheuttama neutralisoivien vasta-aineiden muodostus sekä polispesifisen IgG- ja IgA-luokan vasta-ainemuodostus tehostui annettaessa tehosterokotteen yhteydessä probioottivalmistetta⁵. Tässä tutkimuksessa probioottivalmisteiden käyttö alkoi viikkoa ennen rokottamista ja jatkui yhteensä viiden viikon ajan. Probioottivalmisteita olivat *L. rhamnosus* GG tai *L. casei* CRL431 eikä valmisteiden välillä nähty eroa vaikutuksessa vasta-aineisiin⁵. Vasta-ainemuodostuksen tehostuminen ei näyttäisi rajoittuvan pelkästään suun kautta annettuihin rokotteisiin, sillä tuore suomalainen tutkimus osoittaa, että imeväisikäisille annetun parenteraalisen *Haemofilus*-rokotteen aiheuttama vasta-ainemuodostus oli voimakkaampaa LGG:ta saaneilla lapsilla⁶.

Probiootit vahvistavat suoliston vasta-ainemuodostusta

Luonnollisten infektioiden yhteydessä probioottien vasta-ainemuodostusta vahvistavaa vaikutusta ei ole tutkittu muutoin kuin rotavirusripulissa, jossa nähtiin IgA:n nousu⁷. Rotavirusripulissa lapsilla, jotka saivat LGG:ta, havaittiin enemmän veressä rotavirusantigeenia kohtaan IgA-vasta-ainetta tuottavia B-lymfosyyttejä kuin lumetta saaneilla lapsilla. Mielenkiintoista on, että Crohnin tautia sairastavilla lapsilla LGG lisäsi lehmän maidon beta-laktoglobuliinia kohtaan IgA:ta tuottavien B-lymfosyyttien määrää⁸. Tämä vaikutus ei tullut esille terveillä lapsilla eikä lapsireumaa sairastavilla lapsilla, mikä voi liittyä siihen, että Crohnin tautia sairastavilla lapsilla suoliston läpäisevyys on lisääntynyt, jolloin heillä voidaan katsoa olevan käynnissä aktiivinen immunisaatio ravinnon valkuaisaineita, kuten lehmän maidon beta-laktoglobuliinia kohtaan. Tämä havainto muistuttaa myös siitä, että probioottihoidon aiheuttamat muutokset puolustusjärjestelmän toiminnassa voivat riippua yksilön ominaisuuksista, kuten perussairaudesta tai perintötekijöistä, tai probioottien vaikutusta voivat muokata muut ympäristötekijät⁹.

Probiootit ja allergiaan liittyvä vasta-ainemuodostus

IgE-välitteisessä allergiassa, erityisesti ruoka-aineallergioissa, on pyritty käyttämään probiootteja ehkäisemään tai hoitamaan allergiaa. Näissä tutkimuksissa ei yhdessä ole havaittu probioottien vähentävän allergeenispesifistä IgE-muodostusta, vaikka kliinistä paranemista olisi havaittu⁹. Näyttää siltä, että probioottien mahdollinen ruoka-aineallergiaa lieventävä vaikutus ei välity allergeenispesifiä vasta-ainemuodostusta suoraan vähentämällä, vaan muiden epäsuorien mekanismien kautta. Sen sijaan ulosteesta mitattavan IgA:n määrän on havaittu lisääntyvän nimenomaan käytettäessä LGG-kantaa pienten lasten IgE-välitteisen ruoka-aineallergian hoidossa¹⁰. Myös IgA-tuotantoa lisäävä IL-6 sytokiinipitoisuus kasvoi lasten veressä¹¹. Tämä viittaa siihen, että IgA:n antigeeneja neutralisoiva vaikutus voisi olla eräs probioottien vaikutusmekanismi. Huonepölyallergian tutkimuksessa sen sijaan on nähty IgE-muodostuksen vähenemistä käytettäessä *Lactobacillus acidophilus*-kantaa potilailla¹², mutta kyseessä on yksittäinen tutkimus eikä samaa ilmiötä ole voitu todentaa muissa hengitystieoireita aiheuttavissa allergioissa, kuten siitepölyallergiassa¹³.

Tiivistelmä

Näyttää siis ilmeiseltä, että ainakin LGG-hoito, mutta mahdollisesti muutkin maitohappobakteerikannat, lisäävät vasta-ainemuodostusta erityisesti limakalvojen kautta annettavia rokoteantigeeneja kohtaan. Samanlainen spesifinen vaikutus on havaittu myös rotavirusripulissa lapsilla. Nämä tutkimustulokset rohkaisevat tutkimaan edelleen probioottien käyttöä vasta-ainemuodostusta tehostavina tekijöinä rokotusten ja luonnollisten infektioiden yhteydessä. Myös ruoka-aineallergiassa nähdään ulosteen IgA-määrän lisääntyminen LGG-hoidon yhteydessä. Tämä IgA-vasteen vahvistuminen voi johtua LGG:n aiheuttamasta IL-6 sytokiinin aktivoitumisesta. Toistaiseksi ei ole varmaa näyttöä siitä, että probioottihoidon vaikutus suoraan allergeenispesifisen IgE:n muodostukseen, vaan mahdolliset edulliset vaikutukset allergioissa välittyvät todennäköisesti IgA:n neutralisoivan vaikutuksen ja muiden mekanismien kautta.

- LGG voi lisätä rokotteen tehoa vahvistamalla rokotteen aiheuttamaa vasta-ainemuodostusta.
- LGG lisää nimenomaan IgA-vasta-ainemuodostusta limakalvopuolustuksessa.

Viitteet

1. Shu Q, Gill HS. Immune protection mediated by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (DR20) against *Escherichia coli* O157:H7 infection in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;34:59-64.
2. Tejada-Simon MV, Lee JH, Ustunol Z ym. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* to potentiate immunoglobulin A responses to cholera toxin in mice. *J Dairy Sci* 1999;82:649-60.
3. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H ym. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995;13:310-2.
4. He F, Tuomola E, Arvilommi H, Salminen S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;29:47-52.
5. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C ym. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005;44:406-13.
6. Savilahti E. Julkaisematon havainto.
7. Kaila M, Isolauri E, Soppi E ym. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992;32:141-4.
8. Malin M, Suomalainen H, Saxelin M ym. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus* GG. *Ann Nutr Metab* 1996;40:137-45.
9. Vaarala O. Immunology of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003;33: 1634-40.
10. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T ym. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:65-71.
11. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T ym. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1254-9.
12. Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:433-8.
13. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002;57:243-6.

Probioottien immunologiset vaikutukset allergiassa ovat spesifisiä

Mikael Kuitunen, LT
Lastentautien ja lasten allergologian
erikoislääkäri
HYKS Iho- ja Allergiasairaala

Allergioiden voimakkaan lisääntymisen viime vuosikymmeninä epäillään johtuvan vähentyneistä lapsuusiän kontakteista ympäristömikrobeihin. Parantuneen hygienian seurauksena infektiot ovat vähentyneet. Strachan totesi että monilapsisen perheen nuorimmat lapset sairastivat vähemmän allergisia sairauksia. Hän ajatteli tämän selittyvän runsaammista infektiosairauksista, jotka heihin tarttuivat vanhemmilta sisaruksilta¹. Havaintoa kutsutaan hygieniahypoteesiksi. Sittenmin on muissa epidemiologisissa töissä todettu että astman ja allergisen nuhan vallitsevuus on matala henkilöillä, jotka ovat altistuneet orofekaaliteitse ja ruoan välityksellä siirtyville mikrobeille, kuten A-hepatiitille². Suojavaikutus ei tule esille samalla tavalla kaikilla yksilöillä, sillä A-hepatiitti infektio suojaa atopiaalta vain niitä henkilöitä joilla on tietty TIM-1 reseptorin variantti³. Maatalousympäristössä varttuvat ja tilamaitoa juovat lapset altistuvat elinympäristönsä mikrobeille ja niiden solurakenteille. He sairastavat selkeästi vähemmän astmaa ja muita allergisia sairauksia⁴. Tässäkin suojavaikutus on liitetty synnynnäisen immunitetin Toll-like reseptori (TLR) 2:n geneettiseen variaatioon⁵. Paitsi ympäristön mikrobit myös suoliston normaalimikrobisto on todettu keskeiseksi immunostimulaattoriksi.

Suolistossa sijaitsee myös ihmisen suurin immuunijärjestelmä. Mikrobitomassa ympäristössä kasvatetut hiiret eivät kehitä toleranssia ruoka-aineille, mutta kun bakteerikoloniisaatio päästetään tapahtumaan, kehittyy oraalinen toleranssi⁶. Virossa ja Ruotsissa tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että alle kahden vuoden ikäisillä allergisilla lapsilla oli ulosteen laktobasilli- ja bifidobakteeripitoisuudet selvästi matalampia kuin ei-allergisilla. Erot näkyivät jo ennen allergian puhkeamista⁷.

Allergian immunologinen tausta

On ajateltu että vähentyneet mikrobi-kontaktit estävät Th2-vasteen kääntymisen Th1 suuntaan, joka normaalisti tapahtuu syntymän jälkeen. Allergisessa tulehduksessa Th2 immuunivaste tuottaa IL-4:ää, joka on voimakas B-lymfosyyttien IgE-synteesin vahvistaja. Th1 vaste vaikuttaa erittämiensä sytokiinien IFN- γ ja IL-12 kautta vaimentaen allergeenispezifistä Th2 vastetta. Erilaiset bakteerit ja niiden rakenteet, kuten endotoksiini, stimuloivat TLR:n kautta synnynnäistä immunitettia ja Th1 vastetta. Viime vuosina on liitetty vähentynyt säätelevien T-lymfosyyttien (T regulatory cells) toiminta keskeiseksi tekijäksi sekä allergisten että autoimmuunisairauksien synnys-sä. Sääteelijä T-solut vaikuttavat sekä Th1 että Th2 soluihin. Vahvistamalla sääteelijä T-soluvastetta ajateltiin, että voidaan vähentää allergista tulehdusta, joka herätti innostusta uusien hoitomenetelmien löytymisestä. Kuitenkaan mitään varmuutta tuesta ei ole osoitettu eikä mahdollisia

sivuvaikutuksia tunneta. Länsimaissa ovat lisääntyneet paitsi allergiset sairaudet myös Th1 vasteen sairaudet, kuten diabetes ja Crohnin tauti. Viimeaikoina sääteelijä T-solujen keskeistä roolia allergiassa on myös kyseenalaistettu. Allergeenispezifisen Th2 vasteen kääntäminen osittain Th1 suuntaan sopivilla allergeenikonjugaateilla saattaa kuitenkin olla realistisempi hoitovaihtoehto⁸.

Suolistomikrobistoon vaikuttaminen tuntuu houkuttelevalta ja turvalliselta keinolta hoitaa allergioita ja vieläpä ehkäistä niiden syntymistä. Probiootit ovat määritelmän mukaan eläviä mikrobivalmisteita, jotka riittävinä määrinä annosteltuna edistävät ihmisen tai eläimen terveyttä. Ne voivat vaikuttaa immuunijärjestelmään joko suoraan tai muuttamalla suoliston mikrobistoa.

Kliiniset työt

Maitoallergisten hoitotutkimukset

Ensimmäinen allergian hoitotutkimus julkaistiin jo 9 vuotta sitten. Majamaan tutkimuksessa 27:llä maitoallergisella atooppista ekseemaa sairastavalla lapsella selviteltiin maitoeliminaation sekä lume-kontrolloidusti hypoallergeenikorvikkeeseen lisätyn LGG:n tehoa ihottumaan eli ekseemaan⁹. Ekseema rauhoittui merkittävästi kuukauden hoidon jälkeen LGG:tä saaneilla lapsilla joiden SCORAD (atooppisen ekseeman vaikeusasteen pisteytys) laski 26→15 kun lume-ryhmässä ei tapahtunut muutosta (21→19). Kahden kuukauden kuluessa kaikkien lasten ekseema oli rauhoittunut eikä ekseeman vaikeusasteessa ryhmien välillä ollut eroa. Toisessa työssä 27 yksinomaan rintaruokittua atooppista ekseemaa sairastavaa keskimäärin 4.5 kk ikäistä lasta vieroitettiin saamaan lume-

kontrolloidusti hypoallergeenikorviketta sellaisenaan ja bifidobakteeri- tai LGG-lisällä. Kahden kuukauden intervention jälkeen probioottia saaneiden lasten iho oli merkitsevästi rauhoittunut lumeryhmään verrattuna. Lähtötilanteessa rintaruokinnan aikana SCORAD oli 16 ja hoidon jälkeen bifido-, LGG- ja lumeryhmässä 0, 1 ja 13.4¹⁰. Tanskalaistyössä hoidettiin¹¹ vanhempia 1-13 vuoden ikäisiä (keskiarvo 4 vuotta) lapsia, joilla oli todettu atooppinen ekseema. Heille annettiin lumekontrolloidusti ja kaksoisokostusti kahden maitohappobakteerin yhdistelmää 6 viikon ajan. Perhe arvioi ihottuman muutosta hoidon aikana ja lapsille tehtiin SCORAD pisteytys. Aktiivihoidojakson aikana 56 % arvioi ihottumaoireiden vähentyneen, kun lumejakson jälkeen näin arvioi vain 15 %, tulos on merkitsevä. SCORAD kokonaisarvo ei muuttunut merkitsevästi, vaikka ihottuman laajuus väheni merkittävästi 18.2

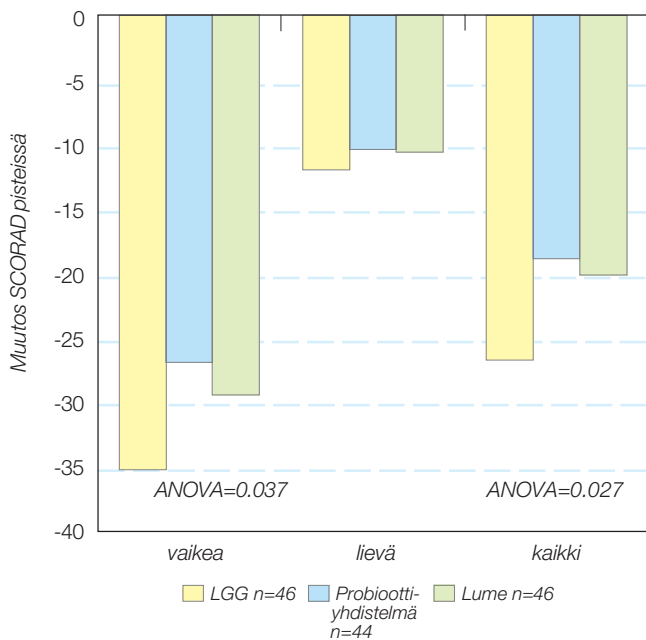
%:sta 13.7 %:iin laktobasillijakson aikana. Hoidon teho oli selkein atooppikoilla (positiivinen pricktesti ja kohonnut IgE) ja siinä ryhmässä SCORAD laski merkitsevästi.

Probioottien vaikutukset eroavat atooppisilla ja ei-atooppisilla

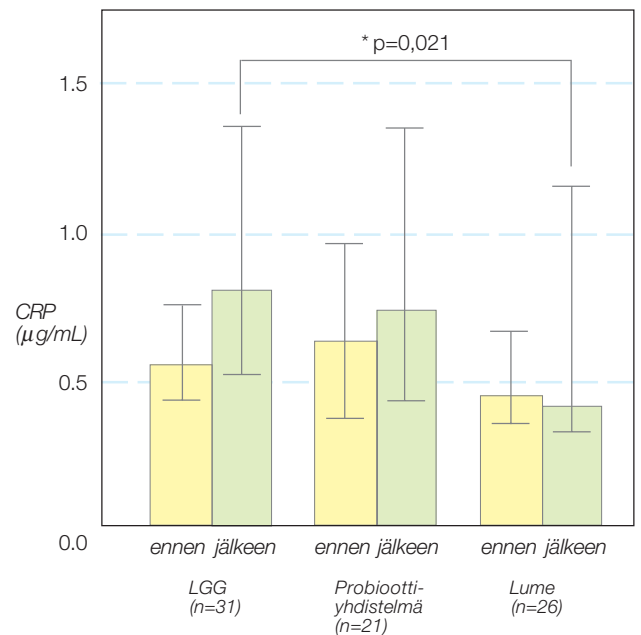
Omassa satunnaistetussa kaksoisokkostutkimuksessa selvitimme probioottien vaikutusta ekseeman paranemiseen keskimäärin 7 kk ikäisillä lapsilla (n=230), joilla oli atooppinen ekseema (AE) ja epäiltiin maitoallergiaa. Probioottivalmisteina olivat LGG sekä neljän bakteerin probioottiyhdistelmä (LGG, *L. rhamnosus* Lc705, *Bifidobacterium breve* Bb99 ja *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS), joita verrattiin lumevalmisteeseen. Alkutilanteessa tehtiin SCORAD pisteytys ja ohjattiin maidoton ruokavalio

ja ihon perushoito. Kuukauden intervention ja toisen kuukauden seurantajakson jälkeen arvioitiin uudelleen SCORAD. Nyt ihottuma oli rauhoittunut hyvin ja voitiin suorittaa maitoallergian diagnostinen kaksoisokkostus. Lapsille tehtiin myös spesifit IgE määritykset pricktestillä ja RAST-tutkimuksella, jolla heidät luokiteltiin atooppisiksi (IgE-positiivinen AE tai maitoallergia) tai ei-atooppisiksi (IgE-negatiivinen AE tai maitoallergia). Hoito oli tehokasta sillä kaikilla lapsilla ekseema rauhoittui nopeasti. Alkutilanteen SCORAD 32.5 laski keskimäärin 65 %, mutta merkitseviä eroja interventoryhmien välillä ei voitu todeta heti intervention jälkeen eikä seurantajakson jälkeen AE- eikä maitoallergisilla lapsilla. Sen sijaan IgE-positiivisilla lapsilla ihottuma rauhoittui merkitsevästi paremmin LGG ryhmässä: SCORAD pisteet laskivat 26.1 pisteellä verrattuna lumeryhmän 19.8 pisteeseen seurantajakson jälkeen





Kuva 1. Keskimääräinen SCORADin lasku IgE-positiivisilla ekseemalapsilla. Vaikeaoireinen = SCORAD >30, Lieväoireinen = SCORAD <30.



Kuva 2. Seerumin CRP lapsilla, joilla IgE-positiivinen atooppinen ekseema (*Fisherin testi LGG vs lume).

(kuva 1, "Kaikki"). Tutkimuksen aikana 30 % lapsista sai antibiootihoidon tulehdustautiin ja kun nämä lapset poistettiin analysista, voimistui todettu teho¹².

Westonin tutkimusryhmän tavoitteena oli selvittää probioottien tehoa keskivaikeassa ja vaikeassa AE:ssä. 53 lasta iältään 6-18 kk saivat satunnaistetusti ja kaksoisokostesti *L. fermentumia* tai lumetta 8 viikon ajan ja seuranta jatkettiin vielä 8 viikkoa. SCORAD laski tutkimuksen aikana merkittävästi aktiiviryhmässä, muttei lumeryhmässä. Merkittävästi useammalla lapsella laktobasilliryhmässä (92 %) SCORAD oli lähtötilannetta parempi 16 viikon kohdalla verrattuna lumeryhmään (63 %)¹³.

Allergian ehkäisy

Probioottien käytöstä allergioiden ehkäisyssä on julkaistu yksi ainoa seurantaaineisto, jossa seurattiin 132 allergiariski-perheen äiti-lapsi paria. Tutkimuksessa annettiin LGG tai lumevalmistetta viimeisen raskauskuukauden ajan äideille ja lapsen syntymän jälkeen kuusi kuukautta imettäville äideille tai lapsille. LGG:tä saaneilla lapsilla oli kahden vuoden iässä noin puolet vähemmän atooppista ihotumaa kuin verrokeilla ja tulos näyttää säilyvän neljän vuoden ikään. Maitohap-

pobakteerien anto ei vaikuttanut atooppiseen herkistymiseen¹⁴.

Immunologiset vaikutukset

Suolen tulehdusmittarit

Probiootit voivat vähentää tulehdusta kuten ensimmäisissä töissä voitiin todeta. Majamaa⁹ totesi että ulosteen tuumorinekroositekijä- α (TNF- α) pitoisuus pieneni LGG saaneilla lapsilla kun lumeryhmässä ei tapahtunut muutosta. Virtsan eosinofiilisen proteiini X:n pitoisuus laski laktobasillia ja bifidobakteeria saaneilla lapsilla eikä kontrolliryhmässä todettu muutoksia¹⁰. Omissa tutkimuksissamme selvitimme probioottisten bakteereiden vaikutusta ulosteen tulehdusvasteisiin analysoimalla ulosteen IgA ja tulehdusmerkkiaineita (mm. TNF- α , α -1-antitrypsiini, AT). 102 lapsesta oli parilliset ulostenäytteet ennen interventiota ja heti 4 viikon intervention jälkeen ja lisäksi heti maitoaltistuksen jälkeen. Intervention jälkeen ulosteen IgA-pitoisuudet olivat probioottia saaneilla lapsilla viitteellisesti korkeammat. AT-pitoisuudet laskivat LGG ryhmässä, mutteivät probioottiyhdistelmä- tai lumeryhmässä. Maitoaltistuksen jälkeen IgA-pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat IgE-positiivisissa maitoallergiassa LGG:tä saa-

neilla lapsilla¹⁵. Näyttää siltä että probiootit vahvistavat immuunivastetta suolistossa. Tanskalaisessa kaksoisokko vaihtovuoro tutkimuksessa rekisteröitiin myös suolioireita ja mitattiin suoliston läpäisevyys laktuloosille ja mannitolille. Laktobasillijaksojen aikana vatsavaivat olivat merkittävästi vähäisempiä ja suolen limakalvon läpäisevyys väheni¹¹.

Verisolujen immunologiset mittarit ja CRP

Maitoallergisten imeväisten aineistossamme tutkimme perifeerisen veren mononukleaarisolujen kykyä erittää sytokiineja ennen interventiota ja sen jälkeen. Sekä IgE -herkistyneillä että IgE -herkistymättömällä lehmänmaitoallergisilla lapsilla perifeerisen veren stimuloitujen mononukleari-solujen IFN- γ -eritys oli alentunut ennen probiootihoidon aloittamista. LGG:tä saaneilla lehmänmaitoallergisilla ja IgE -herkistyneillä AE sairastavilla lapsilla IFN- γ -eritys lisääntyi merkittävästi verrokkeihin nähden. Probioottiyhdistelmä-ryhmässä taas IL-4 -eritys lisääntyi merkittävästi¹⁶. Verinäytteistä analysoimme tulehdusmerkkiaine CRP:n pitoisuudet ja saatoimme todeta LGG:tä saaneilla lapsilla korkeammat pitoisuudet verrattuna lumeryhmään (kuva 2). Myös IL-6 pitoisuus nousi LGG-

ryhmässä, muttei muissa ryhmissä. IL-6-sytokiinin tiedetään indusoivan CRP:n tuotantoa. Liukoisen E-selektiinin pitoisuus laski lumeryhmässä, mutta säilyi korkeammalla tasolla kummassakin aktiiviryhmässä. Säätelijä T-solujen tuote IL-10 pitoisuus nousi LGG ja probioottiyhdistelmä-ryhmissä, jälkimmäisessä tulos oli tilastollisesti merkitsevä¹⁷. Yllä esitelty australialaistutkimus¹³ selvitti myös perifeerisen veren mononukleaarisolujen sytokiinivasteet allergeeneille, iho- ja suolistobakteereille. Th1 tyyppin IFN- γ vastet stafylokokin enterotoksiinille ja mitogeeneille muttei allergeeneille voimistuivat laktobasiili-intervention jälkeen. Lumeryhmässä ei nähty muutoksia. Ihottuman rauhoittuminen assosioitui IFN- γ tuoton voimistumiseen. Teho oli näkyvissä vielä 2 kk intervention jälkeen¹⁸.

Päätelmät

Probioottisen bakteerin anto lapsille, joilla on atooppinen ihottuma, näyttää lisäävän hoidon tehoa todellisilla atooppikoilla, joilla on osoitettu antigeenispesifinen IgE-vaste. Tämä sopii hyvin mitattuihin immunologisiin vasteisiin, joissa on voitu todeta voimistunut Th1 tyyppin vaste. Näyttää siltä että lieväasteinen tulehdusvasteen aktivoituminen saattaa olla merkityksellinen. Säätelijä T-solujen aktivoituminen ja IL-10-pitoisuuden nousun merkitys jää avoimeksi kysymykseksi. Eri probioottikannat tai niiden yhdistelmät aiheuttavat erilaisia immunologisia vaikutuksia. Mielenkiintoinen kysymys on, löydämmekö eri fenotyyppisiä atooppikkoja, jotka reagoivat nimenomaan tietyille probiooteille. Toivottavasti saamme tähän lähiaikoina lisävalaistusta meneillään olevista probioottitutkimuksista.



Yhteenvetotaulukko

- Probiootit rauhoittavat IgE-herkistyneiden atooppikkojen ihottumaa.
- Probiootit vahvistavat atooppikkojen limakalvon IgA-vastetta ja Th-1 tyyppin sytokiinivastetta sekä näyttävät aktivoivan lievän tulehdusvasteen suolen limakalvolla.
- Probioottikantojen ja niiden koosteiden kliinisissä ja immunologisissa vaikutuksissa on eroja.
- Allergian ehkäisyssä tulokset ovat lupaavia.

Viitteet:

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 1989; 299:1259-60.
2. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S ym. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Br Med J* 2000; 320:412-7.
3. McIntire JJ, Umetsu SE, Macaubas C ym. Immunology: hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* 2003; 425:576.
4. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U ym. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347:869-77.
5. Eder W, Klimecki W, Yu L ym. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:482-8.
6. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K ym. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159:1739-45.
7. Bjorksten B, Sepp E, Julge K ym. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:516-20.
8. Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy* 2006; 61:3-14.
9. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:179-85.
10. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y ym. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1604-10.
11. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH ym. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004; 145:612-6.
12. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T ym. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60:494-500.
13. Weston S, Halbert AR, Richmond P ym. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005.
14. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T ym. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1869-71.
15. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T ym. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:65-71.
16. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R ym. *Lactobacillus GG* effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:131-6.
17. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T ym. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1254-9.
18. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J ym. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1557-64.

Probiootit infektiotautien ehkäisyssä ja hoidossa

Katja Hatakka, ETM, tutkimuspäällikkö
Maija Saxelin, FT, tutkimuspäällikkö
Valio Oy, T&K
Ravitsemus & Terveys

Probiootteja, varsinkin hapatettuja maitovalmisteita on käytetty perinteisesti vähentämään riskiä saada vatsavaivoja ja ripulia antibioottihoitojen aikana. Samoin niillä on lievennetty ripulien oireita ja lyhennetty kesto. Probioottien vaikutusmekanismit ovat osin yleisiä puolustuskykyyn liittyviä, osin spesifisiä. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan probioottien on havaittu tehostavan vastustuskykyä myös ruoansulatuskanavan ulkopuolisilla limakalvoilla, kuten esim. hengitysteiden limakalvoilla.

Ripuliriski pienenee

Probiootteja, varsinkin hapatettuja maitovalmisteita on käytetty perinteisesti vähentämään riskiä saada vatsavaivoja ja ripulia antibioottihoitojen aikana. Samoin niillä on lievennetty ripulien oireita ja lyhennetty kesto. Tutkimukset osoittavat, että sekä lyhytaikainen että pitkäaikainen probioottien käyttö saattaa vähentää ripuliin sairastumisen riskiä. Imetys suojaaa pientä vauvaa parhaiten infektiolta, mutta probioottien (*L. reuteri*, *Bifidobacterium lactis*) lisääminen isommille vauvoille annettavaan äidinmaidon korvikkeeseen on vähentänyt sekä ripulin ilmenemistä että oireiden kesto¹. Päivittäinen *Lactobacillus* GG:n anto vähensi ripulin ilmenemistä myös puutteellisissa olosuhteissa olevilla lapsilla, varsinkin niillä, jotka eivät saaneet äidinmaitoa². *Lactobacillus* GG vähensi myös sairaalaan muun syyn kuin ripulin vuoksi tuotujen lasten ripuliriskiä (Kuva 1). Vaikka ryhmien välillä ei ollutkaan eroa rotaviruksen kantajien määrässä, LGG ryhmässä harvempi lapsi sairastui ripuliin³.

Antibioottien haittavaikutukset vähenevät

Vuonna 2002 julkaistussa meta-analyysissä todettiin, että tutkimustulokset probioottien käytöstä antibioottien sivuvaikutusten ehkäisyyn ovat lupaavia, mutta lisänäyttöä ja kustannustehokkuus-analyysija kaivataan⁴. Probioottien kanta-kohtaista näyttöä tarkastellessa havaitaan, että *Lactobacillus* GG on vähentänyt sekä antibioottien aiheuttamaa ripulia lasten

hengitystietulehdusten hoidon yhteydessä että aikuisilla *Helicobacter pylori*-häättöhoiton aiheuttamia haittavaikutuksia, kuten turvotusta, makuaisin häiriöitä, ripulia ja pahoinvointia⁵.

Ripulin kesto lyhenee

Kuluvan vuosituhanen alussa ilmestyi useita meta-analyysijä, joiden johtopäätöksissä todettiin laktobasillien olevan turvallisia ja tehokkaita akuutin infektiivisen ripulin hoidossa^{6,7}. Useimmat ripulin hoitotutkimukset on tehty lapsilla, jotka ovat joutuneet sairaalahoitoon rajun ripulin vuoksi. Yhdistettynä kuivuman korjaamishoitoon probiootit ovat lyhentäneet ripulin kesto sairaalassa noin vuorokaudella⁷. Kotimaisissa tutkimuksissa on osoitettu, että on edullista aloittaa probioottien anto jo nesteytshoidon kanssa samanaikaisesti⁸. Probiootin (*Lactobacillus* GG) käytöllä on saatu vähennettyä myös ripulin pitkittymistä⁹ ja kotihoitossa olleilla lapsilla vaikutus on selvempi (*Lactobacillus* GG 3 vrk vs. verrokki 6 vrk), kun koko ripulin kesto on otettu huomioon¹⁰. Enimmät ripulinhoitotutkimukset on tehty rotavirusripulia sairastavilla lapsilla. On kuitenkin viitteitä, että niistä on apua myös tapauksissa, joissa taudinaiheuttajaa ei saada tunnistettua⁵. Probioottikantojen välillä saattaa myös olla selviä eroja, ja jokaisen kannan teho olisi tutkittava erikseen.

Mihin probioottien vaikutukset perustuvat?

Probioottien vaikutusmekanismit ovat

osin yleisiä puolustuskykyyn liittyviä, osin spesifisiä (Kuva 2). Vaikutukset ripuliriskiä vähentämisessä perustunevat lähinnä siihen, että suoliston mikrobiston tasapaino pysyy vakaana. Potentiaalisesti haitallisten, normaaliin bakteeristoon kuuluvien bakteerien osuus ei pääse lisääntymään, jolloin vältetään limakalvon läpäisevyyden lisääntyminen ja mahdolliset limakalvovauriot. Soluviljelmätöillä ja keuhkokuolemalla on osoitettu, että probiootit vähentävät patogeenien tarttumista limakalvoille¹¹. Probiootit vaikuttavat myös sekä synnynnäiseen että hankinnaiseen immuunivasteeseen (Vaarala, tässä lehdessä) ja sitä kautta saattavat vähentää sairauksien riskiä³.

Probiootit apuna hengitystieinfektoiden ehkäisyssä

Viimeaikaisten tutkimusten mukaan probioottien on havaittu tehostavan vastustuskykyä myös ruoansulatuskanavan ulkopuolisilla limakalvoilla, kuten esim. hengitysteiden limakalvoilla. Havainto on mielenkiintoinen ja myös varsin merkityksellinen, sillä flunssat ja influenssat, sekä niiden jälkitauteina esiintyvät välikorvatulehdus, poskiontelontulehdus, keuhkoputkentulehdus ja keuhkokuume, aiheuttavat harmia niin lapsille, vanhuksille kuin terveelle aikuisväestöllekin useita kertoja vuodessa. Infektioiden hoitoon laajasti käytettävien mikrobilääkkeiden tiedetään tuhoavan elimistömme hyödyllistä mikrobistoa luoden otollisemat kasvuolosuhteet tautia aiheuttaville mikrobeille, ja siten jopa lisäävän alttiut-

ta saada infektioita. Probiootit saattavat siten tarjota luonnollisen vaihtoehdon infektioiden ehkäisyyn.

Pitkäaikainen probioottien käyttö on vähentänyt alttiutta saada hengitystieinfektio sekä infektion puhjettua lieventänyt sairauden oireita ja lyhentänyt sen kesto. Ensimmäiset havainnot tehtiin päiväkotihoidossa olevilla lapsilla, jotka joiivat *Lactobacillus* GG:tä sisältävää maitoa tai verrokkimaitoa 7 kk:n talvikauden ajan¹². Probioottiryhmän lapset sairastivat 17% vähemmän hengitystieinfektioita ja 21% vähemmän korvatulehduksia verrokkiryhmään verrattuna. Probioottiryhmässä oli 16% vähemmän sairaspaisaoloja ja lapset tarvitsivat antibioottihoitoa 19% vähemmän kuin verrokkiryhmän lapset. *Lactobacillus reuteri* tai *Bifidobacterium lactis* Bb-12 annettuna äidinmaidonkorvikkeessa 4-10 kk:n ikäisille päivähoitossa oleville vauvoille ei vähentänyt hengitystieinfektioiden esiintyvyyttä 12 viikkoa kestäneen interventio-ajan aikana¹. Laktobasilliryhmässä oli kuitenkin vähemmän kuumepäiviä, poissaoloja sairauden takia sekä antibioottihodontarvetta verrattuna bifidobakteeri- ja kontrolliryhmään. Tulokset viittaavat siihen, että probioottien infektiota estävät vaikutukset riippuvat käytetystä probiootikannasta.

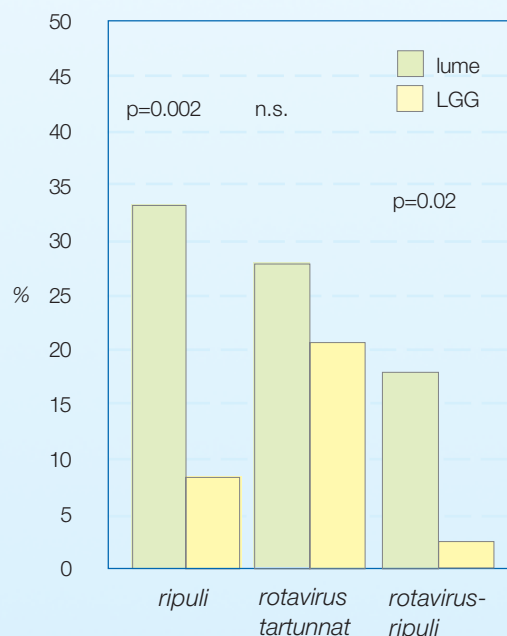
oottikannasta.

Lactobacillus casei –jogurttihoito 3 viikon ajan ei myöskään vähentänyt hengitystieinfektioiden eikä influenssan esiintyvyyttä vanhuksilla verrattuna verrokkiryhmään, joka ei saanut lainkaan tutkimustuotetta¹³. Sairauserisidien kesto oli kuitenkin probioottiryhmässä 1,7 päivää (=20%) lyhyempi ja peräti 2,3 päivää lyhyempi niillä vanhuksilla, jotka eivät olleet saaneet influenssarokotetta. Probioottien hyödylliset vaikutukset on osoitettu myös terveellä aikuisväestöllä¹⁴. Probioottiryhmässä, joka sai monivitamiini-probioottiyhdistelmä hoitoa (*L. gaseeri*, *B. longum*, *B. bifidum*) 3 kuukauden ajan, flunssat olivat 1,9 päivää lyhyempiä, infektio-oireet olivat lievempiä ja kuumeisia sairaspäiviä oli vähemmän verrattuna pelkkää monivitamiinihoitoa saaneisiin. *L. reuteri* puolestaan vähensi aikuisten sairaudesta johtuvia poissaoloja työpaikalta¹⁵.

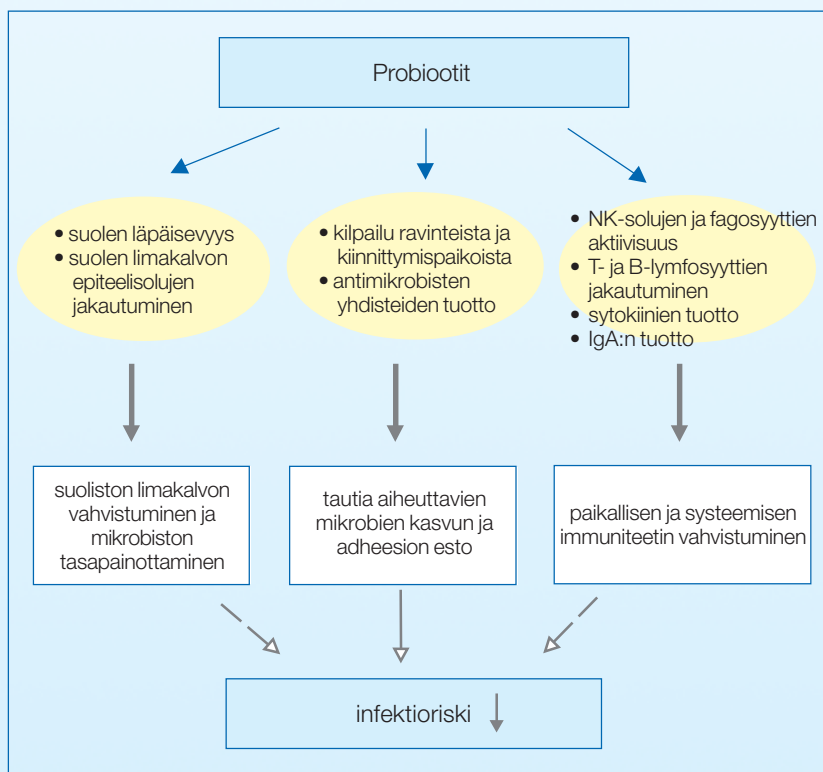
Tautia aiheuttavien mikrobin kasvu estyy

Probioottien vaikutusmekanismit hengitystieinfektioiden ehkäisyssä välittyvät todennäköisesti sekä paikallisesti että systeemisesti (ks. Kuva 2). Eräs probioottien

paikallinen vaikutusmekanismi perustuu niiden kykyyn kilpailua tautia aiheuttavien bakteerien kanssa ravinteista ja adheesiopaikoista limakalvoilla, mikä heikentää patogeenien kasvuolosuhteita sekä vähentää niiden kiinnittymistä limakalvoihin ja sitä kautta taudinaiheuttamiskykyä. Probioottien tuottamat antimikrobiset yhdisteet, kuten maitohappo, vetyperoksidi, diasetyyli, lyhytketjuiset rasvahapot ja bakteriosiinit heikentävät patogeenien kasvuolosuhteita *in vitro* –kokeissa, ja kasvunesto vaikutukset on todettu myös kliinisissä kokeissa. *Lactobacillus* GG yhdessä bifidobakteerin, *L. acidophiluksen* ja *S. thermophiluksen* kanssa, annettuna fermentoidussa maitojuomassa, vähensi terveillä aikuisilla hengitystieinfektioita aiheuttavien bakteerien (mm. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) esiintyvyyttä nenässä verrattuna tavalliseen jogurttiin¹⁶. Eläinmalleissa laktobasillit ovat myös vähentäneet *S. pneumoniaen* määrää hiiren hengitysteiden limakalvoilla¹⁷. Nenän limakalvoille suihkutettu *Lactobacillus casei* -probiootti puolestaan vähensi influenssaviruksen määrää hiirten nenässä ja paransi hiirten eloonjäämistä influenssavirus altistuksen jälkeen^{18,19}. On siis mahdollista, että probiootit tasapainottavat mikrobistoa



Kuva 1. *Lactobacillus* GG:n vaikutus ripulin ilmenemiseen ja rotavirus-tartuntoihin lapsilla, jotka tulivat sairaalahoitoon muun syyn kuin ripulin vuoksi. Lapset saivat probiootti- tai lumevalmistetta kahdesti päivässä sairaalahoidon ajan³.



Kuva 2. Mekanismit, joiden avulla probiootit vaikuttavat tautia aiheuttaviin mikrobeihin ja pienentävät infektioiden riskiä.

myös suoliston ulkopuolisilla limakalvoilla, kuten hengitysteiden limakalvoilla.

Luontainen ja hankittu immunitetti vahvistuu

Virukseninfektion ensimmäisen vaiheen puolustautumisessa fagosyyttisolut, kuten esim. makrofagit, dendriittisolut ja neutrofiilit, käyvät tunkeutuvan viruksen kimppeun ja tuhoavat sen. Suun kautta nautitut probiootit, *L. rhamnosus* HN001 ja *B. lactis* HN019, ovat vanhuksilla lisänneet perifeerisessä verenkierrossa kiertävien fagosytoivien solujen ja luonnollisten tappajasolujen eli ns. NK-solujen (NK=natural killer) määrää ja aktiivisuutta²⁰. Eläinmalleissa myös kudosten, kuten keuhkojen makrofagien fagosytoosi ja NK-solujen aktiivisuus on lisääntynyt probioottien syötön jälkeen¹⁹. Probioottien aikaansaama tappajasolujen aktivoituminen välittyy todennäköisesti sytokiini tuotannon kautta; probioottien on *in vitro* - ja eläinmalleissa havaittu stimuloivan lymfosyyttien ja monosyyttien sytokiiniin (mm. interferoni- γ , IL-12 ja IL-18) tuottoa, jotka puolestaan aktivoivat tappajasoluja^{18,21}.

Suun kautta nautitut probiootit tehostavat myös adaptiivista vastustuskykyä. Probioottihoito on mm. lisännyt veren sytoksisten, T-suppressorisolujen (CD8+) sekä T-auttajaosolujen (CD4+) määrää terveillä aikuisilla, vaikkakaan ei vaikuttanut fagosyyttisolujen aktiivisuuteen¹⁴. Myös vanhuksilla probiootit ovat lisänneet auttaja T-solujen osuutta²². Eläinmalleissa lymfosyyttien jakautumisen lisääntyminen on havaittu myös paikallisesti hengitysteiden limakalvoilla¹⁷. Probiootit tehostavat limakalvojen antigeenispesifistä vasta-ainetuotantoa suolistossa, mikä on kliinisissä kokeissa osoitettu pääasiassa rotavirusripulin hoidon yhteydessä. Ohutsuolen limakalvon alainen imukudos (GALT=gut associated lymphoid tissue) on yhteydessä muiden limakalvojen imukudokseen (MALT= mucosal associated lymphoid tissue) ja suoliston imukudoksessa aktivoituu B-lymfosyytit vaeltavat verenkierrossa välityksellä distaaliin imukudokseen, jossa ne erilaistuvat vasta-aineiksi plasmasoluiksi. Probioottien aikaansaama B-solujen aktiivisuus suolistossa saattaa siis lisätä vasta-ainetuotantoa myös muilla limakalvoilla. Eläinmalleissa probioottien onkin osoitettu lisäävän pneumokokki-spesifisen IgA:n tuottoa hiirten keuhkosoluissa kun

hiiri on infektoitu *S. pneumoniae* bakteerilla²³.

Tulokset probioottien vaikutuksista hengitystieinfektioiden ehkäisyssä ovat lupaavia. Probioottikantojen kyky vaikuttaa patogeenien kasvunestoon ja immuunivasteeseen ja sitä kautta kyky ehkäistä infektoita on kuitenkin kantakohtainen. Probioottien vaikutukset saattavat riippua myös taudinaiheuttajasta sekä yksilön immunologisesta tilasta.

Yhteenveto

- *Lactobacillus* GG vähentää ripuliriskiä, ripulin kestoa ja antibioottien aiheuttamia haittavaikutuksia.
- Probiootit lieventävät hengitystieinfektioita mm. lyhentämällä infektion kestoa ja vähentämällä oireiden vakavuutta.
- Infektioiden ehkäisyn mekanismit välittyvät oletettavasti mikrobiston tasapainottamisen, patogeenien kasvun eston, sekä luontaisen ja hankitun immunitetin vahvistumisen kautta.

1. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115(1):5-9.
2. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, ym. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999;134(1):15-20.
3. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(Suppl 2):S17-25.
4. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, ym. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *Bmj* 2002;324(7350):1361.
5. Saxelin M. *Lactobacillus* GG ja akuutit ripulit. *Suomen Lääkärilehti* 2003;34:3313-9.
6. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, ym. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109(4):678-84.
7. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, ym. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47(11):2625-34.
8. Rautanen T, Isolauri E, Salo E, ym. Management of acute diarrhoea with low osmolarity oral rehydration solutions and *Lactobacillus* strain GG. *Arch Dis Child* 1998;79(2):157-60.
9. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, ym. *Lactobacillus* GG administered in oral

rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(1):54-60.

10. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, ym. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25(5):516-9.
11. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004;28(4):405-40.
12. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, ym. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *Bmj* 2001;322(7298):1327.
13. Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, ym. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging* 2003;7(2):75-7.
14. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, ym. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2005;24(4):481-91.
15. Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. Increasing work-place healthiness with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Environ Health* 2005;4:25.
16. Gluck U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and beta-hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):517-20.
17. Cangemi de Gutierrez R, Santos V, Nader-Macias ME. Protective effect of intranasally inoculated *Lactobacillus fermentum* against *Streptococcus pneumoniae* challenge on the mouse respiratory tract. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;31(3):187-95.
18. Hori T, Kiyoshima J, Shida K, ym. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei* Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(3):593-7.
19. Yasui H, Kiyoshima J, Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(4):675-9.
20. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, ym. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr* 2001;74(6):833-9.
21. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, Pirhonen J, Varkila K, Kurimoto M, et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun* 1998;66(12):6058-62.
22. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, ym. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr* 2001;74(6):833-839.
23. Villena J, Racedo S, Agüero G, ym. *Lactobacillus casei* improves resistance to pneumococcal respiratory infection in malnourished mice. *J Nutr* 2005;135(6):1462-9.

Tarjolla tietoa asiantuntijalle – rekisteröidy osoitteessa www.valiokanava.fi



Olemme avanneet uuden internetpalvelun ruoan, ravitsemuksen ja terveydenhuollon asiantuntijoille. Käytössäsi on tuoreinta tietoa Valion tuotteista, tutkimuksista ja ravitsemusaiheista. Tarjoamme palvelua, joka auttaa sinua, asiantuntijaa, omassa työssäsi. Tervetuloa Valiokanavan käyttäjäksi!

Ajankohtaista -osiossa kerrotaan uusimmista ravitsemuksen aiheista, Valion uutuustuotteista sekä -tutkimuksista. Ajankohtaiset aiheet vaihtuvat viikoittain.

Tuotteet ja uutuudet - uutuustuotteiden esittelyä sekä tiivistä tietoa erilaisista tuoteperheistä, kuten Valio ProFeel ja Valio Evolus. Täältä voit myös tulostaa koostetaulukoita mm. Valion vähärasvaisista juustoista, kuitulisätyistä tuotteista tai juustojen ja kermojen käytön soveltuvuudesta ruoanvalmistuksessa.

Tuotetiedot -osiossa löydät yksityiskohtaista ainesosa- ja ravintosisältötietoa Valion tuotteista. Tarkennettu haku antaa mahdollisuuden tehdä myös rajattuja hakuja, esim. vitamioiduista, kolesterolittomista tai lisäaineettomista tuotteista.

Kysy Valion asiantuntijalta - haluatko lisätietoa tutkimuksista, tuotteiden soveltuvuudesta ruoanvalmistukseen tai niiden ravintosisällöistä? Täältä voit lähettää kysymyksiä ja kommentteja

Valion ravitsemus- ja tuoteasiantuntijoille. Lisäksi voit selailta ajankohtaisia kysymyksiä tai Ravitsemuksen ABC:n sanastoa.

Ravitsemus - mikä on maitovalmisteiden merkitys hyvinvoinnin edistäjänä? Mitkä Valion tuotteet sopivat keliakikoille tai muihin erityisruokavalioihin? Mitä uutta tiedetään painonhallinnasta? Täältä löydät tietoa ravitsemuksen merkityksestä hyvinvoinnille.

Tutkimukset -osiossa kerromme Valion tuotteiden taustalla olevista tieteellisistä tutkimuksista.

Ruokaohjeet - Valion sähköisestä keittokirjasta voit etsiä ruokaohjeita vapaalla sanahaualla, raaka-aineen tai vaikkapa jonkin teeman mukaisesti.

Materiaalipankista voit tilata Valion esitteitä tai ostaa keittokirjoja. Tarjolla myös opetusmateriaalia PowerPoint-esityksinä.

Valiokanavaan rekisteröityminen on helppoa:

- 1 Kirjoita internet -osoitteeksi www.valiokanava.fi
2. Klikkaa "Täytä hakemus"
3. Valitse toimiala klikkaamalla Ravitsemus ja hyvinvointi –kuvaketta.
4. Täytä henkilötietosi ja luo itsellesi ohjeita seuraten käyttäjätunnus sekä salasana. Hyväksy käyttöehdot ja jatka.
5. Valitse lisäasetuksista itseäsi eniten kiinnostavat aihealueet. Lähetä hakemus.

Rekisteröidy 30.6.2006 mennessä. Silloin olet mukana arvonnassa, josta voit voittaa kahden hengen kylpyläloman Haikon kartanoon. Palkinnon arvo noin 500 €.

