

Den humane tarmmikrobiota

Julie Kristine Knudsen^{1,2,3}, Caspar Bundgaard-Nielsen¹, Søren Hagstrøm^{1,2}, Suzette Sørensen^{1,2} & Peter Leutscher¹

STATUSARTIKEL

1) Center for Klinisk Forskning, Regions-hospital Nordjylland
2) Klinisk Institut, Aalborg Universitet
3) Translational Neuropsychiatric Unit, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V05170378

Den humane tarmmikrobiota har inden for de seneste 10-15 år tiltrukket sig stigende opmærksomhed med et eksponentielt voksende antal forskningspublikationer (Figur 1). Der anvendes terminologisk to betegnelser i beskrivelsen af mikrobielle sammensætninger. Mikrobiota angiver den samlede mængde af levende organismer, mens mikrobiom dækker over den kumulative genetiske sammensætning af ikkehumane organismer [1]. Størstedelen af den normale humane tarmmikrobiota består af bakterierækkerne *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteriae* og *Proteobacteriae* [2]. Den kollektive humane tarmmikrobiota består af op mod 1.000 forskellige arter med 10^{10} - 10^{14} bakterier/ml i colon, og et menneske indeholder gennemsnitligt 40 gange flere mikrobielle gener, end der er i det humane genom [3] (Tabel 1). Karakterisering af de tilstedeværende bakterielle organismer sker ved DNA-sekventering, og klassifikation er baseret på det ribosomale 16S rRNA-gen [4]. I disse år forsøger man i forskningskonsortier at definere det normale humane tarmmikrobiom, bl.a. i MetaHIT og NIH Human Microbiome Project [5]. Det er dog umiddelbart en vanskelig opgave pga. en udbredt intra- og interpersonel diversitet [1]. Tillige kan der forekomme en betydelig grad af individuel varia-

tion afhængig af bl.a. kost og medicinering samt hormonelle og andre biofysiologiske forhold [5] (Figur 2). Til trods for denne variation er den funktionelle kapacitet af tarmmikrobiota, herunder fermentering af ufordøjelige, komplekse sakkarider, aminosyremetabolisme, liposakkaridbiosyntese og vitaminsyntese, overvejende ens hos raske personer [3, 6].

ETABLERING OG UDVIKLING AF TARMENS MIKROBIOTA

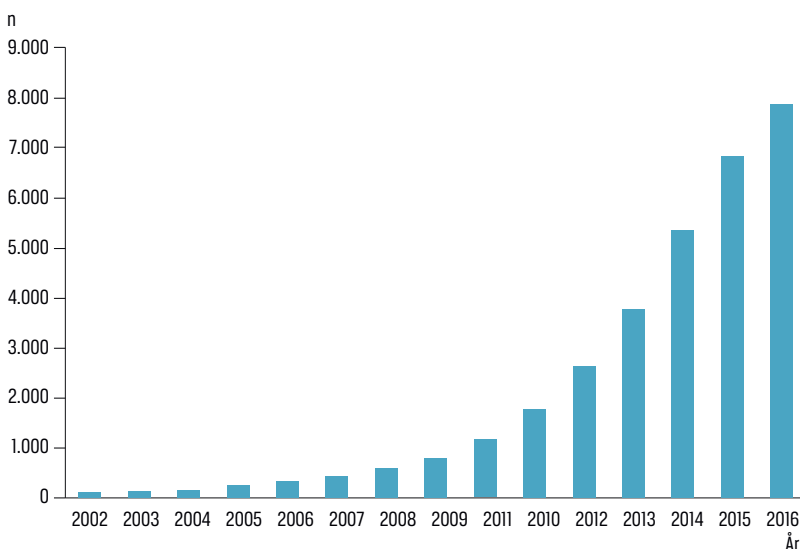
Den humane tarmmikrobiota præges formentlig allerede in utero, men etableres som udgangspunkt først ved fødslen [7] (Figur 2). Her har barnets fødselstidspunkt (præterm eller til termin) og forløsningsmetode (vaginalt eller kejsersnit) betydning for dannelse af tarmens initiale mikrobiota [8]. I de første levemåneder sker der herefter en påvirkning af mikrobiota afhængigt af, om ernæringen primært er amning eller modermælkserstatning, og yderligere ændringer sker ved den langsigtede introduktion af fast føde og antibiotikaforbrug i de første leveår [9]. Først i den tidlige ungdom modnes tarmens mikrobiota og når det højeste niveau af diversitet og stabilitet, som dog reduceres i alderdommen samtidig med aldersrelaterede forringelser i immunforsvarets funktionalitet [6, 10].

SAMSPIL MELLEMIKROBIOTA OG VÆRT

Tarmens mikrobiota er en symbiotisk, funktionel enhed, der assisterer værten ved at nedbryde ufordøjelige polysakkarider, producere vitaminer, omdanne lægemidler, danne sekundære, konjugerede galdesyre, udvise resistens over for invasive patogener og stimulere tarmens slimhindestabilitet [11, 12]. Mikrobiota virker evolutionært tilpasset den niche og de funktioner, den varetager i tarmen, herunder modning af tarmepitelet og immunsystemet [13]. Stimulering fra mikrobiota af regulatoriske T-celler fører til immunologisk stabilisering af tarmens slimhindeintegritet og produktion af antimikrobielle immunglobulin A-antistoffer, hvilket forebygger tilvækst af filamentøse bakterier [14]. En velfungerende tarmmikrobiota understøttes og påvirkes desuden af værtsinteraktioner, såsom tilgængeligheden af mucin (et slimhindeassocieret, kraftigt glukosekonjugeret protein), antistofkoncentrationen i lumen og antimikrobielle peptider såvel som værtsgenetikken, der determinerer disse interaktioner [13]. Den mikrobielle population stimulerer tarmepitelet direkte via specialiserede receptorkomplekser, hvilket forhindrer

FIGUR 1

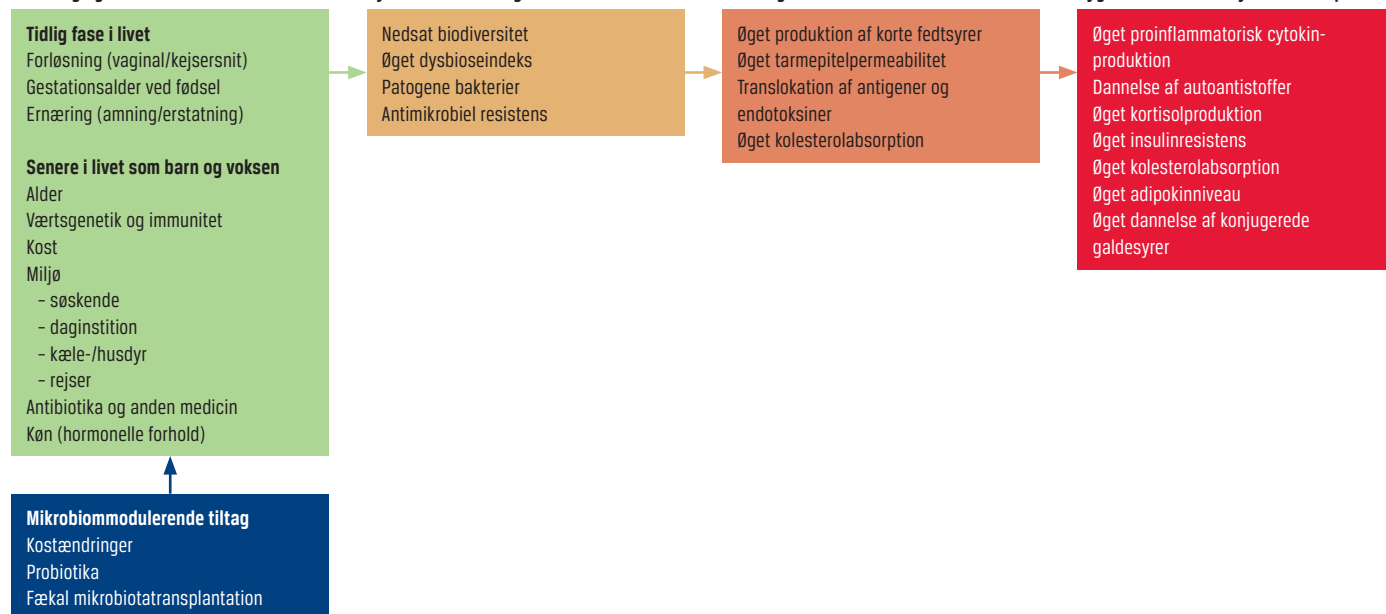
Årligt antal publicerede videnskabelige artikler om mikrobiotaforskning fundet ved PubMed-søgning for perioden 2002-2016. Søgningen omfattede *microbiome* OR *microbiota* og blev foretaget den 24. april 2017.



 **FIGUR 2**

Etablering, udvikling og modificering af den humane tarmmikrobiota i forhold til dysbiotisk relaterede sygdomsmekanismer. Figuren er en forsimplet oversigt, og kun enkelte elementer af oversigten gennemgås i artiklen.

Faktorer af betydning for etablering, udvikling og modifikation af mikrobiomet



translokation af fremmede cellelegemer [15]. Para- og endokrinsignalering består primært af produktionen af kortkædede fedtsyrer (SCFA). Et eksempel på en SCFA er butyrat, der interagerer med slimhinden og virker antiinflammatorisk. Endvidere kan butyrat modvirke dannelsen af reaktive oxygenarter, regulere genekspressionen og agerer som den primære energikilde for tarmepitelet [16].

DYSBIOSE

Eubiose anvendes som en overordnet betegnelse for en velbalanceret tarmmikrobiota. Der eksisterer endvidere en formodning om, at eubiose er relateret til sundhed og fravær af sygdom hos værten [5]. Høj bakteriel diversitet i tarmen betragtes som en grundlæggende forudsætning for eubiose og er korreleret til øget modstandsdygtighed over for infektion, højere metabolisk funktionalitet og lavere frekvens af inflammatoriske, metaboliske og autoimmune sygdomme hos individet [5, 11, 17].

Eubiose betragtes endvidere som en dynamisk og påvirkelig tilstand, der ved potentielt skadelige faktorer kan forandres til dysbiose [5]. Ved dysbiose er mængden og ratioen af de mest fremtrædende bakterier anderledes end ved eubiose. Endvidere er dysbiose karakteriseret ved opregulering af gener i proinflammatoriske signalveje, hvorimod individer med eubiose i højere grad er kendetegnet ved en antiinflammatorisk

profil [11, 18] (Figur 2). Individer med dysbiose har ligeledes øget passage af bakterielt endotoksin over tarmbarrieren, hvilket kan stimulere sekretion af systemiske proinflammatoriske cytokiner [15, 19]. Blandt risikofaktorer for udviklingen af dysbiose er bl.a. antibiotikabehandling samt en fiberfattig kost bestående af store mængder fedt og proteiner [11, 18].

Den humane tarmmikrobiota i en tilstand af dysbi-

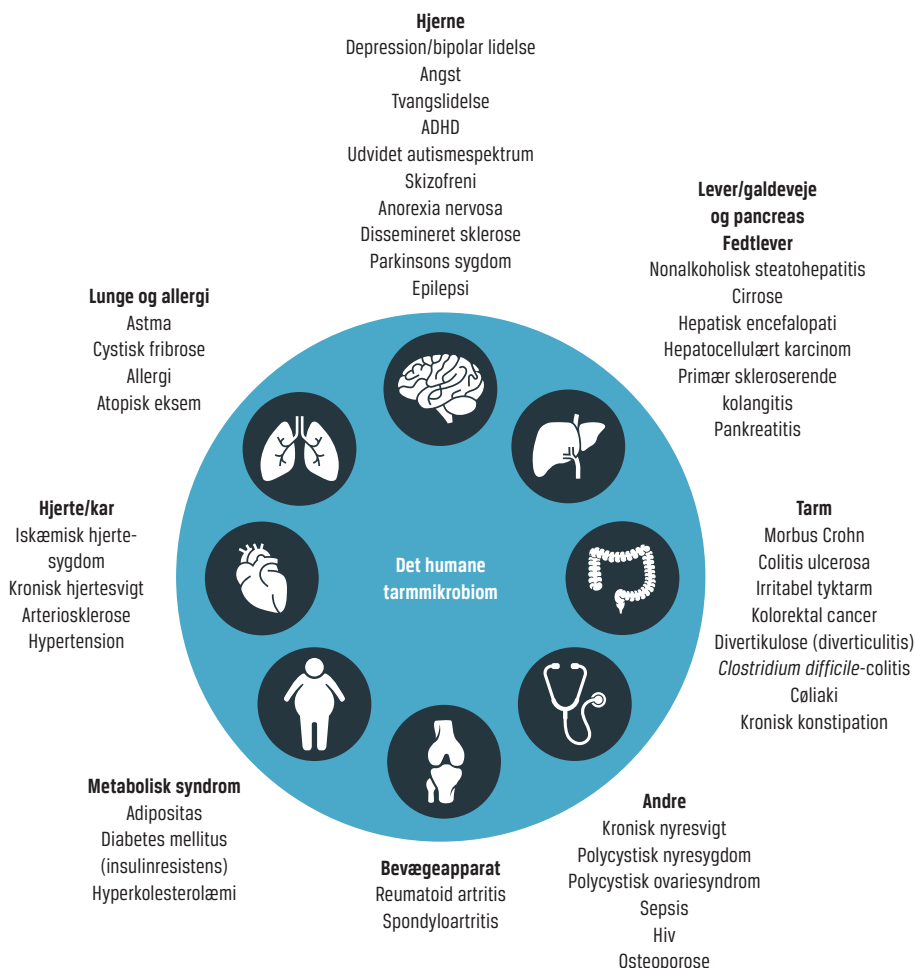
 **TABEL 1**

Karakterisering af mikrobiota baseret på mikrobiomanalyser. Det belyses, hvilket potentiale der er ved 16S ribosomalt RNA (rRNA)-gen-sekventering sammenlignet med metagenomisk *shotgun* sekventering. 16S rRNA-gen-sekventering er en metode, hvor 16S rRNA-genet sekventeres og bruges til at klassificere bakterien efter en referencedatabase. Metagenomisk *shotgun* sekventering analyserer alle gener til stede i en prøve, for derefter at klassificere bakterieprofilerne mod referencekataloger.

	16S rRNA-gen-sekventering	Metagenomisk <i>shotgun</i> sekventering
Platform	<i>Next-generation</i> sekventering	<i>Next-generation</i> sekventering
Data	Sammensætning af bakterier på genusniveau, semikvantitativ	Sammensætning af bakterier på artsniveau, funktionel kapacitet og vækstrater
Tid og omkostninger	Besparende	Krævende
Potentiale	Karakterisering er oftest kun muligt på genusniveau, da DNA-produkternes længde begrænser nøjagtig klassifikation	Karakterisering ned på artsniveau Detekterer flere arter men er dog begrænset i mere komplekse sammensætninger af bakterier

 **FIGUR 3**

Oversigt over sygdomsspecifik forskning i relation til den humane tarmmikrobiota. Nyere forskning i tarmmikrobiomet er p.t. overvejende begrænset til associations-, tværsnits- og kohortestudier, da kortlægningen af mikrobiomet endnu er sin initiale fase, og det derfor er praktisk umuligt på nuværende tidspunkt at konkludere nogen kausalitet.



ose indgår med stor sandsynlighed i en lang række interaktive, komplicerede immunologiske og metaboliske processer, der har indflydelse på udviklingen af og manglende bedring i forskellige lidelser [10]. Spørgsmålet melder sig dog, om dysbiose blot kan betragtes som et epifenomen i de pågældende sygdomme, eller om dysbiose i sig selv bidrager patofysiologisk til udvikling af sygdommene.

TARMMIKROBIOTA OG SYGDOMSUDVIKLING

Der sker i disse år omfattende mikrobiotaforskning på flere sygdomsområder (Figur 3). I Figur 3 vises eksempler på, hvor bredt forskning i tarmens mikrobiota favner med mere end 751 kliniske forsøg registreret under *Gut microbiota* ved www.ClinicalTrials.gov pr. 11. maj 2017. Inden for rammerne af denne artikel vil inflammatoriske tarmsygdomme og det metabolisk syndrom i de følgende afsnit blive beskrevet kort som eksempler på enkelte af de sygdomsområder, hvor forskningsaktiviteten i tarmens mikrobiota er særlig stor.

Inflammatoriske tarmsygdomme

Hos patienter med recidiv af morbus Crohn er der observeret en lavere bakteriediversitet i tarmen og lavere forekomst af arten *Faecalibacterium prausnitzii* end hos raske individer. Netop *F. prausnitzii* er associeret med sekretion af antiinflammatorisk interleukin-10, og inokulering med *F. prausnitzii* i en colitismusemodel resulterede i en reduceret inflammationsgrad [20]. I et større kohortestudie med behandlingsnaive patienter med morbus Crohn har man ved mikrobiomundersøgelser af tarmbiopsier påvist, at lavere biodiversitet er korreleret til en cytokinprofil, der er præget af øget inflammation [19]. Det er endvidere påvist, at de bakterier, der er underrepræsenteret hos patienter med morbus Crohn, ligeledes er underrepræsenteret hos patienter med colitis ulcerosa og positivt korreleret til sværhedsgraden af deres sygdom [21]. Hos denne patientgruppe er der desuden påvist lavere forekomst af *Faecalibacterium*- og *Bifidobacterium*-genera end hos raske kontrolpersoner. Betydningen heraf understøttes af dyremodeller af colitis, hvor der hos mus, der blev

behandlet med *Bifidobacterium bifidum*, blev observeret reduceret tarmpermeabilitet, færre inflammatoriske forandringer, mindre væggtab og forbedret fæceskonsistens end hos mus, der ikke fik behandlingen [22].

Det metaboliske syndrom

Livsstilsændringer, herunder kostsammensætning, har ført til øget forekomst af dysmetaboliske lidelser i nyere tid, da kosten i de seneste 50-100 år i højere grad end tidligere har været baseret på animalsk fedt og raffinerede kulhydrater, hvilket menes at medføre reduceret biodiversitet i tarmen [8]. Netop nedsat diversitet med lavere forekomst af *F. prausnitzii*, øget forekomst af *Bacteroides* og ændret *Akkermansia-Ruminococcus*-ratio er fundet at være korreleret til insulinresistens, øget serumtriglyceridniveau, lavere højdensitetslipoprotein-niveau og øget inflammation hos forsøgspartnere med adipositas [23]. Hos patienter med metabolisk syndrom er der observeret højere ratio af *Bacteroides* og *Lactobacilli*, mens ratioen af *F. prausnitzii* og *Bifidobacteria* var lavere end hos raske personer. Disse fund var negativt korreleret til taljemål og S-triglyceridkoncentration og kunne modificeres med diætændringer [24]. Diætændringer i en lignende patientpopulation medførte gavnlige ændringer i de førnævnte bakteriers relative koncentration med dertilhørende forbedringer af symptomerne i det metaboliske syndrom. Tarmens mikrobiota er ligeledes påvirket med højere koncentration af *Lactobacillus* og *Prevotella copri* hos patienter, der har metabolisk syndrom og har udviklet hepatisk steatose [12]. Det er observeret, at vægtøgning hos patienter med type 2-diabetes er associeret med højere forekomst af SCFA-producerende *Akkermansia muciniphila*, *F. prausnitzii* og *Lactobacillus reuteri*, og at SCFA i høj koncentration fører til øget fedtdeponering og insulinresistens [25].

TERAPEUTISKE PERSPEKTIVER

Fækal mikrobiotatransplantation (FMT) er i dag en anerkendt behandlingsstrategi ved svære behandlingsrefraktære tilfælde af *Clostridium difficile*-infektioner [26]. FMT har også vist sig i højere grad end konventionel antibiotikabehandling at kunne inducere remission hos patienter med aktiv colitis ulcerosa [27]. Tilsvarende har FMT fra slanke personer været forsøgt benyttet til behandling af patienter med adipositas. Om end behandlingen ikke gav vægtreduktion, blev der efterfølgende målt øget insulinfølsomhed hos recipienterne [28]. Det antages, at FMT eller tilsvarende perorale bakterieprodukter på langt sigt vil kunne anvendes til behandling af forskellige lidelser, hvori dysbiose i tarmen indgår, med dertilhørende immuninflammatoriske eller dysmetaboliske tilstande (Figur 2). Behandling med probiotika (sundhedsfremmende bakterier) er principielt en anden tarmmikrobiom-modulerende be-

handlingsform end FMT, idet hensigten er at genoprette eller understøtte sundhedsfremmende arter i tarmlumen. *Lactobacillus*, *Bifidobacteriae* og *A. muciniphilae* indgår i probiotika produkter [18], og tanken er, at sunde bakterier kan modvirke dysbiotiske tilstande i tarmen via såvel immunmodulerende som slimhindestabiliserende processer [29].

Dog hersker der stor usikkerhed om henholdsvis kort- og langsigtet effekt af de forskellige potentielle behandlinger mht. i afgørende grad at kunne ændre på patienternes allerede etablerede og funktionelt stabile mikrobiota [1].

KONKLUSION

I en tid, hvor terapeutisk behandling skifter fra konventionel til personlig medicinering, kunne tarmens mikrobiota være en potentiel modulator i terapeutisk optimeringsstrategi. Tarmmikrobiota er individuelt unik, og det er derfor ikke usandsynligt, at sammensætningen er afgørende for omdannelse og absorbering af medicin, der indtages peroralt, hvilket kan benyttes til optimal planlægning af dosering og potentielt til behandling af dysbiotiske følgetilstande. Da mikrobiota kan betragtes som en funktionel enhed, er der også mulighed for, at sygdomme med dysbiotiske træk kan behandles ved indførelse af nye arter via probiotika eller understøttelse af gavnlige arter, der allerede er til stede (præ- og postbiotika) [30]. Til trods for graden af heterogenitet i hver enkel mikrobiota eksisterer der en hypotese om, at der i hvert mikrobiom er et »grundlæggende« genom og en aktivitet, der varetager nichespecifikke opgaver i bakterie-vært-interaktionen, såsom dannelsen af vitaminer [5, 17]. Det er derfor bydende nødvendigt ikke blot at få kortlagt denne genpulje hos den raske population, hvilket er intentionen med MetaHIT og NIH Human Microbiome Project [5], men også at gennemføre langsigtede kohorte- og populationsstudier for at blotlægge de epidemiologiske og patofysiologiske mekanismer bag udviklingen af dysbioserelaterede sygdomme.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Tarmmikrobiota er en komposition af vidt forskellige organismer, hvis funktionalitet er evolutionært tilpasset værten og det iboende habitat.
- ▶ I tilfælde, hvor der er en tilstand af ubalance i interaktionen med værten, associeres de medfølgende ændringer i mikrobiosammensætningen og den deraf følgende immunrespons med en lang række sygdomstilstande.
- ▶ På baggrund af denne viden er der perspektiverende set incitament for at udvikle produkter, hvis effekt er rettet mod at modulere tarmbakteriebestanden for at genoprette den mutualistiske balance mellem vært og organisme.

SUMMARY

Julie Kristine Knudsen, Caspar Bundgaard-Nielsen, Søren Hagstrøm, Suzette Sørensen & Peter Leutscher:

The human gut microbiota

Ugeskr Læger 2017;179:V05170378

Characterization of the human gut microbiota has caused a paradigm shift in modern biomedical research. Maintenance of gut microbiota depends on mutual microbe-host interactions, which when disturbed can lead to dysbiosis. Dysbiosis has been associated with a variety of autoimmune and metabolic diseases. Studies attempt to define bacterial compositional changes, immunity responses or molecular patterns associated with specific diseases. The immense research in the human microbiota may lead to novel therapeutic strategies by development of commensal microbe products in management of diseases.

KORRESPONDANCE: Julie Kristine Knudsen. E-mail: julie.knudsen@rn.dk

ANTAGET: 15. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. december 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Ulrik Thorngren Baandrup takkes for gennemgang, rettelser, tilføjelser og feedback på artiklens indhold.

LITTERATUR

- Bordenstein SR, Theis KR. Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biol* 2015;13:e1002226.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355-9.
- Ellegaard KM, Engel P. Beyond 16S rRNA community profiling: intra-species diversity in the gut microbiota. *Front Microbiol* 2016;7:1475.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016;8:51.
- Hollister EB, Riehle K, Luna RA et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome* 2015;3:36.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65.
- Gosalbes MJ, Llop S, Valles Y et al. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013;43:198-211.
- Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early-life exposure to antibiotics, alterations in the intestinal microbiome, and risk of metabolic disease in children and adults. *Pediatr Ann* 2015;44:e265-9.
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
- Li D, Wang P, Wang P et al. The gut microbiota: a treasure for human health. *Biotechnol Adv* 2016;34:1210-24.
- Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S et al. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016;5:782-94.
- Gilbert SF, Bosch TC, Ledon-Rettig C. Eco-Evo-Devo: developmental symbiosis and developmental plasticity as evolutionary agents. *Nat Rev Genet* 2015;16:611-22.
- Wang S, Charbonnier LM, Novak Rivas M et al. MyD88 adaptor-dependent microbial sensing by regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism. *Immunity* 2015;43:289-303.
- Schroeder BO, Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 2016;22:1079-89.
- Chun C, Zheng L, Colgan SP. Tissue metabolism and host-microbial interactions in the intestinal mucosa. *Free Radic Biol Med* 2017;105:86-92.
- Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
- Mu C, Yang Y, Zhu W. Gut microbiota: the brain peacekeeper. *Front Microbiol* 2016;7:345.
- Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017;20:145-55.
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731-6.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382-92.
- Duranti S, Gaiani F, Mancabelli L et al. Elucidating the gut microbiome of ulcerative colitis: bifidobacteria as novel microbial biomarkers. *FEMS Microbiol Ecol* 2016;92:191.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-6.
- Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem* 2016;27:27-31.
- Remely M, Hippe B, Zanner J et al. Gut microbiota of obese, type 2 diabetic individuals is enriched in *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and *Peptostreptococcus anaerobius* after weight loss. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2016;16:99-106.
- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569-80.
- Costello SP, Soo W, Bryant RV et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:213-24.
- Vrieze A, van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.
- Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60(suppl 2):S108-S121.
- Woodworth MH, Carpentieri C, Sitchenko KL et al. Challenges in fecal donor selection and screening for fecal microbiota transplantation: a review. *Gut Microbes* 2017;8:225-37.