

# Allergian juurilla Karjalassa

J a a k k o P a k a r i n e n  
L e e n a v o n H e r t z e n  
P e k k a J o u s i l a h t i  
T i m o U. K o s u n e n  
T i i n a L a a t i k a i n e n  
M i k a n M ä k e l ä  
M i r j a S a l k i n o j a - S a l o n e n  
E r k k i V a r t i a i n e n  
T a r i H a a h t e l a

Atooppiset sairaudet – siitepöly-, eläin- ja ruoka-aineallergiat sekä astma ovat yleistyneet epidemiaksi korkean elintason maissa viime vuosikymmenten kuluessa (Eder et al. 2006, Weinmayr et al. 2007). Samanaikaisesti vaatimattomissa elinoloissa tai maatalousympäristössä lapsuutensa viettäneillä esiintyy vähemmän allergioita. Suomessa allergian esiintyvyys on, monen muun länsimaan tavoin, varsin korkea. Suomalaisista lapsista yli 40 % on allergisia vähintään yhdelle eläin- tai kasviallergeenille. Karjalan tasavallassa Venäjällä on allergisia lapsia neljä kertaa vähemmän kuin Suomessa. Ilmasto- ja luonnonolosuhteet sekä väestön perinnöllinen alttius allergioille ovat yhtäläisiä rajan molemmilla puolilla. Jyrkän eron allergioiden yleisyydessä Venäjän ja Suomen Karjalan välillä täytyy siksi johtua elintaso- ja elämäntapaeroista. HYKS:n Iho- ja allergiasairaalan, Helsingin yliopiston ja Kansanterveyslaitoksen tutkijat ovat vuodesta 1997 selvittäneet allergioiden levinneisyyttä sekä allergiariskiin kytkeytyviä ympäristö- ja elämäntapaeroja Pitkärannan piirissä Karjalan tasavallassa Venäjällä ja Suomen

Pohjois-Karjalassa. Työn tulokset ovat osaltaan olleet synnyttämässä uutta kansallista allergiaohjelmaa (von Hertzen et al. 2009), jolla pyritään parantamaan väestön immunologista sietokykyä altistuksen lisäyksen kautta.

## Allergia on immuunijärjestelmän häiriö ja elintasosairaus

Allergiset sairaudet johtuvat monista usein tuntemattomista tekijöistä. Perimä, elämäntavat ja elinympäristö vaikuttavat yhtä aikaa allergian kehittymiseen. Atooppisessa allergiassa kehon immuunijärjestelmän solut tuottavat vasta-aineita (IgE) allergeenia, esimerkiksi kasvisiitepölyn valkuaisainetta, vastaan. Tätä ilmiötä kutsutaan herkistymiseksi. Atooppinen allergia oireilee, kun allergeeni sitoutuu vasta-aineeseensa, minkä seurauksena ihmisen immuunijärjestelmä käynnistää tulehdusreaktion.

Allergioiden syntyä selittämään syntyi 20 vuotta sitten niin kutsuttu hygieniahypoteesi. David Strachan (1989) havaitsi tuolloin, että sisarusarjan nuorimmilla esiintyy vähemmän heinänuhaa kuin vanhemmilla sisaruksillaan ja ehdotti ilmiön johtuvan sisarusten välisistä tautitartunnoista varhaislapsuudessa. Tartuntatauteja aiheuttavien mikrobien koulima immuunijärjestelmä olisi siis vähemmän altis herkistymään allergeeneille. Hygieniahypoteesi on sittemmin laajentunut koskemaan tartuntatautien lisäksi myös ympäristöperäistä mikrobialtistusta. Ympäristön mikrobilähteisiin lukeutuvat mm. juomavesi, ruoka ja hengitysilma. Hygieniahypoteesin mukaan korkean elintason vallitessa ympäristöperäinen mikrobialtistus on niukkaa,

minkä seurauksena herkistymme harmittomille aineille eli allergeeneille. Ympäristöperäisen mikrobialtistuksen allergialta suojaava vaikutus on saanut tukea epidemiologisen tutkimuksen yhteydessä tehdyiltä altistusmittaukselta. Mitä enemmän bakteerien soluainesta lapsen vuodepölyssä, sitä pienempi on hänen astmariskinsä (Braun-Fahrlander 2003), osoitti mikrobialtistusta maatilaympäristöissä useissa Euroopan maissa kartoittanut tutkimus. Nykytietämyksen nojalla allergiariski määreytyy ympäristön ja perimän vuorovaikutuksessa. Sama ympäristötekijä voi siis vaikuttaa eri lailla yksilön perimästä riippuen. Esimerkiksi ihmiset, joiden immuunisolujen mikrobireseptoreissa on tietty geenivirhe, eivät saa allergiasuojaa mikrobirikkaassakaan ympäristössä (Vercelli 2003; Eder et al. 2004).

Käsite	Selitys
Allergia	Immunologisten mekanismien välttämä haitallinen fysiologinen reaktio.
Atopia	Periytyvä taipumus herkistyä - tuottaa IgE-vasta-aineita - elinympäristön tavallisille allergeeneille, kuten eläin- tai -siitepölyille.
Astma	Kehkoputkien limakalvojen tulehdussairaus (infirmaatio), joka aiheuttaa keuhkoputkien vaihtelevan ahtautumisen.
Epidemiologia	Sairauksien levinneisyyttä ja riskitekijöitä tutkiva lääketieteen ala.
Mikrobi	Silmälle näkymätön pieniö. Mikrobeihin lukeutuvat bakteerit, sienet (homeet, hiivat), virukset, levät ja alkueläimet.
Huonepölypunkki	Silmälle lähes näkymätön hämähäkkieläinen (0,3 - 0,5 mm), joka käyttää ravintonaan huonepölyn eloperäistä ainesta, kuten ihmisistä irronneita ihosoluja ja homehiukkasia.
Paaluokka	Eliökunnan biologisen luokituksen korkein taso, joka jakaa bakteerit evoluutioonsa varhain eriytyneisiin, solurakenteiltaan erilaisiin, sukulinjoihin.
Gram-positiiviset bakteerit	Bakteereita joiden soluseinä rakentuu pääasiassa mureiinpolymeerista.
Gram-negatiiviset bakteerit	Bakteereita joiden soluseinä sisältää mureiinkerroksen, lipidikalvon ja immunologisesti reaktiivisen lipopolysakkaridivaipan.

Taulukko 1. Tekstissä käytettyjä käsitteitä selityksineen.]

Immuunijärjestelmämme on vuosimiljoonien kuluessa kehittynyt vastaamaan mikrobimaailman haasteisiin. Atooppisen allergian laukaisevat vasta-aineet liittyvät nisäkkäiden immuunipuolustuksen niin kutsuttuun Th2-haaraan, ja niiden katsotaan kehittyneen puolustukseksi loistaudinaiheuttajia vastaan. Allergian siedätyshoidossa immuunivastetta ohjataan Th2-tyypin reaktiosta soluvälitteisen eli niin

kutsutun Th1-immuniteetin suuntaan altistamalla allergikko suurille annoksille allergeenia. Th1-immuniteetin tehtävä on puolustaa elimistöä virus- ja solunsisäisiä bakteeri-infektioita vastaan. Allergialta suojaavien elinympäristöjen uskotaankin sisältävän sellaisia mikrobeja tai niiden rakenneosia, jotka aktivoivat Th1-immuniteettia. Immuniteetin Th1- / Th2- tasapainon allergian ehkäisyssä on tärkeää on myös sellaisten imusolujen toiminta (säätely-T-solut), jotka hillitsevät tulehdusreaktioita (Schaub et al. 2009). Tehokkaan allergiasuojan saamiseksi lasten mikrobialtistuksen tulisi ajoittua kahdelle ensimmäiselle elinvuodelle ja mahdollisesti jo äidin raskausajalle (Ege et al. 2006).

Ihmisen immuunijärjestelmä ja ympäristön mikrobit kohtaavat kehon ulkopinnoilla: iholla, hengitysteissä ja ruoansulatuskanavassa. Ihon sarveiskerros sekä iholla elävä luontainen mikrobisto ovat kulkueste ympäristön mikrobeille. Sen sijaan hengitysteitä peittää vain ohut limakalvo, joka on alttiina hengityksen kautta saaduille mikrobeille. Bakteerit ja homeitiöt, jotka ovat vain 0.001 - 0.005 mm kokoisia, tunkeutuvat hengitysteissä aina keuhkojen ilmarakkuloihin asti. Siellä kehon luontaiseen immuunijärjestelmään kuuluvat solut, mm. dendriittisolut ja makrofaagit, reagoivat mikrobien läsnäoloon käynnistämällä immuunivasteita. Ruoansulatuskanavassa mikrobit ja immuunijärjestelmä kohtaavat suolen limakalvolla. Suolen mikrobistolla on tärkeä rooli vastasyntyneen lapsen immuunijärjestelmän kehitykselle. Suolen mikrobistoa muokkaavia maitohappobakteereita on kokeiltu allergian ehkäisykeinona lukuisissa tutkimuksissa vaihtelevalla menestyksellä (Kukkonen et al. 2007; Kalliomäki et al. 2007; Abrahamsson et al. 2007; Taylor et al. 2007; Kopp et al. 2008). Tuoreessa suomalaistutkimuksessa jo äidin raskausaikana aloittama ja vastasyntyneen lapsen jatkama maitohappobakteerien nauttiminen vähensi allergisoitumista keisarinleikkauksella syntyneiden lasten joukossa (Kuitunen et al. 2009). Keisarinleikkauksella syntyneiden lasten korkean allergiariskin epäilläänkin johtuvan suoliston mikrobiston kehityksen viivästyisestä

alateitse syntyneisiin lapsiin verrattuna (Renz-Polster et al. 2005).

## Vuosikymmen allergiatutkimusta Karjalassa

Suomalainen terveystutkimusyhteistyö Pitkärannan piirissä Karjalan tasavallassa alkoi jo vuonna 1992. Tuolloin kartoitettiin sydäntautien riskitekijöitä jatkona 1970-luvulla käynnistyneelle Pohjois-Karjala -projektille (Puska et al. 1993). Työ on sittemmin jatkunut lukuisilla terveyden riskitekijöitä ja terveyskäyttäytymistä kartoittaneilla tutkimuksilla (Kemppainen et al. 2008; Rogacheva et al. 2008; Vlasoff et al. 2008). Vuonna 1998 käynnistyi atooppisten sairauksien epidemiologian tutkimus.

Atopian esiintyvyyttä mitattiin edustavilla väestötöksillä, ensin aikuisilla (Vartiainen et

al. 2002) ja sittemmin joukolla 7–15 -vuotiaita lapsia ja heidän äitejään (von Hertzen et al. 2006a). Objektiiiset mittarit, iho-pistokokeet ja veren vasta-ainemittaukset, paljastivat Suomen Pohjois-Karjalassa olevan moninkertaisen määrän atooppikkoja Venäjän Pitkärannan väestöön verrattuna. Esimerkiksi siitepölyallergiaa tavattiin suomalaisilla aikuisilla kaksi ja lapsilla yli neljä kertaa useammin kuin verrokeilla rajan itäpuolella (Taulukko 2).

Huolimatta voimakkaasta erosta allergioiden yleisyydessä, samankaltaiset elämäntapatekijät vaikuttivat allergiariskiin rajan molemmilla puolilla. Lapsen allergiariskiä vähentäviksi tekijöiksi sekä Suomen että Venäjän Karjalassa osoittautuivat kotieläimien pitäminen sekä vanhemman harjoittama maatalousammatti. Antibioottien käytön aiheuttaman suoliston mikrobitasapainon häiriön on koe-eläimillä todettu liittyvän allergisen immuunivasteen voimistumiseen (Noverr et al. 2004 & 2005). Karjalassa antibioottien käyttö oli yhtä yleistä rajan molemmilla puolilla: 44 % tutkituista lapsista oli käyttänyt tutkimusta edeltäneen vuoden aikana antibiootteja. Antibiootit eivät siis luultavasti ole allergiariskiä selittävä tekijä Karjalassa.

Pölypunkki-allergiaa, kaikista muista ilma-allergeenireaktioista poiketen, oli likimain yhtä paljon rajan molemmilla puolilla. Venäjällä punkit olivat huonepölyn yleisiä asukkeja. Niitä esiintyi keskimäärin 125 kappaletta pölygrammaa kohti. Suomalaisista pölyistä ei punkkeja löydetty. Toisin kuin Suomessa, Venäjällä pölypunkille herkistyneet eivät yleensä reagoineet muille tutkituille allergeeneille. Pölypunkki-allistuksen on pitkään katsottu aiheuttavan astmaa ja pahentavan sen oireilua (Sporik et al. 1992). Karjalassa tutkittujen joukossa astmaa ei kuitenkaan esiintynyt lainkaan niillä, jotka reagoivat yksinomaan pölypunkille (von Hertzen et al. 2008). Pölypunkkiherkistyminen ei siis kytkeytynyt astmariskiin vaan kertoo altistumisesta pölypunkeille. Tämä tulos myötäilee tutkimuksia, joiden mukaan pölypunkkien välttäminen ei merkittävästi helpota astmaoireita (Cloosterman et al. 1999).

Allergeeni	Lapset		Äidit	
	Suomi n=365	Venäjä n=442	Suomi n=357	Venäjä n=324
Siitepöly	%	%	%	%
Koivu	26,6	2,0	14,0	6,2
Timotei	28,2	4,8	11,5	4,0
Puju	8,0	5,0	9,0	9,0
Eläin				
Kissa	20,3	3,6	4,0	4,0
Koira	21,6	2,5	4,9	4,9
Hevonen	6,3	0,2	0,9	0,9
Nauta	3,0	1,1	7,8	3,4
Pölypunkki	9,3	9,1	11,5	7,1
Ruoka-aine				
Kala	0,3	0,2	2,8	1,9
Kananmuna	1,9	0,9	3,1	1,9
Vehnä	11,8	1,1	8,7	1,5
Lehmänmaito	0,3	0,2	2,8	1,9
Maapäähkinä	8,2	0,5	2,5	2,5
Hasselpähkinä	6,3	0,8	2,7	2,7
Mikä tahansa em. allergeeni	42,8	15,7	36,1	18,3
Mikä tahansa ilma-allergeeni	42,5	15,7	32,2	17,4
Mikä tahansa siitepöly	36,0	8,1	20,5	12,2

*Taulukko 2. Positiivisten ihopistoreaktioiden esiintyvyyttä siitepöly-, eläin- ja ruoka-aineallergeeneille Suomen Pohjois-Karjalassa ja Karjalan tasavallassa Venäjällä von Hertzen et al. (2006) mukaan. Taulukko esittää atooppista herkistymistä osoittavien positiivisten ihopistokoe- ja eläinallergioiden osuudet suomalaisilla ja venäläisillä lapsilla (ikä 7–15 vuotta) ja heidän äideillään.*

Pölypunkin ohella, pujo-, kala-, kananmuna- ja maitoherkistyneitä oli yhtä paljon rajan molemmilla puolilla. Pujoherkistymisen vähäisyys Suomessa muihin siitepölyallergioihin verrattuna voi johtua rakentamisen ja maaperän asfaltoinnin vaikutuksista tai pujon voimakkaasta kitkemisestä. Kala-, kananmuna- ja maitoallergiaa taas esiintyy lähinnä pienillä lapsilla, minkä johdosta ne olivat verraten harvinaisia Karjalan molemmilla puolilla tutkituilla 7–15 -vuotiailla lapsilla ja heidän äideillään (Taulukko 2).

Viime vuosikymmenten kuluessa allergiset sairaudet ovat lisääntyneet Suomessa yhtä aikaa kohoavan elintason kanssa. Suomen puolella tutkitut lapset olivatkin useammin allergisia kuin äitinsä. Venäjän puolella tilanne oli päinvastainen. Venäjän Karjalassa Neuvostoliiton jälkeisen talous- (Eskelinen & Zimine 2003) ja terveyskriisin aikana (Andreev et al. 2003) varttuneet lapset olivat atoopikkoja harvemmin kuin äitinsä. Allergioiden ja elintason välinen riippuvuus on

siis ilmennyt yhtäaikaisina, vastakkaisuuntaisina kehityksinä Karjalan eri puolilla.

Jyrkkä allergiakuilu Venäjän ja Suomen Karjalan välillä johdatti hygieniahypoteesin nojalla vertailemaan väestön mikrobialtistusta kahdella puolen rajaa. Karjalassa on tutkittu mikrobialtistuksen kolmea eri puolta: (i) mikrobitaltutartuntoja (von Hertzen et al. 2006b), (ii) juomaveden mikrobikuormaa (von Hertzen et al. 2007b) ja (iii) kodeista kerätyn huonepölyn mikrobikoostumusta (Pakarinen et al. 2008). Näin on pyritty arvioimaan sekä tartuntataudeista että ympäristöstä peräisin olevaa mikrobialtistusta.

### Venäjän Karjalassa raskas mikrobitaltutaakka

Veressä esiintyvät, taudinaiheuttajaspesifiset IgG-luokan vasta-aineet, eli G-luokan immunoglobuliinit kertovat sairastetusta infektiosta. Tartuntatautien leviämistä Suomen ja Venäjän



Karjalassa tutkittiin mittaamalla 22 eri taudinaiheuttajaa vastaan muodostuneita vasta-aineita 1177:n satunnaisesti valitun aikuisen veressä. Tautitartunnat osoittautuivat huomattavasti yleisemmiksi Venäjän Pitkärannassa kuin Suomen Pohjois-Karjalassa. Hepatiitti A -tartunnat olivat peräti kahdeksan ja helikobakteeritartunnat yli kolme kertaa yleisempiä Venäjällä kuin Suomessa. Taudinaiheuttaja-altistuksen ja atooppisen herkistymisen välisten riippuvuuksien löytämiseksi määritettiin saman ihmisjoukon atooppinen herkistyminen allergeeneille ihopistokokein.

Tutkituista 22 taudinaiheuttajasta seitsemän kytkeytyi atopiariskiin (von Hertzen et al. 2007b). Taulukko 3 esittää näille seitsemälle taudinaiheuttajalle muodostuneiden vasta-aineiden esiintyvyyden tutkittujen ihmisten veressä Suomessa ja Venäjällä. Vatsakatarrilla aiheutettava *Helicobacter pylori* osoittautui Venäjällä merkittävimmäksi alentuneeseen atopiariskiin kytkettyväksi mikrobi-infektioksi.

*H. pylori* -bakteeri tarttuu yleensä lapsuudessa ja aiheuttaa kroonisen infektion, johon liittyy immuunijärjestelmän toiminnan muutoksia, kuten säätely-T -solujen määrän lisääntymistä vatsassa. Näiden muutoksien uskotaan aiheuttavan useissa tutkimuksissa havaitun *H. pylori*-infektion atopialta suojaavan vaikutuksen (Blaser et al. 2008). Myös muut tutkitut taudinaiheuttajat, hepatiitti A- virusta ja *Porphyromonas gingivalis* -bakteeria lukuun ottamatta, kytkeytyivät vähentyneeseen atopiariskiin, joskaan eivät yhtä merkittävästi kuin *H. pylori*.

Taudinaiheuttaja	Suomi	Venäjä
	n=790	n=387
	IgG-positiivisia (%)	
<i>Toxoplasma gondii</i>	7,0	20,1
<i>Herpes simplex</i> -virus	65,2	97,9
Hepatiitti A -virus	10,4	81,6
<i>Helicobacter pylori</i>	26,2	92,5
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	40,9	64,6
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	28,3	68,5
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5,2	10,7

Taulukko 3. Vasta-aineiden (IgG) esiintyvyys mikrobi-taudinaiheuttajille Suomen ja Venäjän Karjalaisten veressä (von Hertzen et al. 2007b).

## Vesihygienia kytketty allergiariskiin

Venäjän ja Suomen Karjalan välinen elintasokutilu ilmeni eroina koulujen käyttämän juomaveden lähteissä ja sen mikrobiologisessa laadussa. Venäjän Karjalan kouluissa käytettiin yleensä Laatokan vesistön pintavettä ja joissakin tapauksissa koulun omaa kaivovettä. Suomen Pohjois-Karjalassa koulut käyttivät kunnallisten vesilaitosten käsittelemää pohjavettä. Juomavesien (n=9+9) bakteeritiheyttä mitattiin maljaviljelyjen ja mikroskopoinnin avulla. Maljaviljelyissä määritettiin vesien bakteeritiheyttä kuvaava heterotrofinen pesäkeluku sekä ulosteperäistä saastumista osoittavien kolibakteerien eli *Escherichia coli* -bakteerin ja sen sukulaisten, pesäkeluvut.

Venäjällä kerätyt juomavedet sisälsivät moninkertaisen määrän bakteereita suomalaisiin vesiin verrattuna. Venäläisten juomavesien keskimääräinen pesäkeluku (29 000 pmy/ml) oli tuhansia kertoja korkeampi kuin suomalaisten vesien (6 pmy/ml). Mikroskooppitutkimuksissa venäläisistä vesistä löytyi keskimäärin 1,9-miljoonaa ja suomalaisissa vesissä 200 000 bakteeria millilitraa kohti. Mikroskoopilla laskettuun bakteerilukuun sisältyvät myös kuolleet tai muuten viljelykelvottomat bakteerit. Siksi mikroskopoidut bakteeriluvut ovat huomattavasti korkeampia kuin viljellyt pesäkeluvut. Ulosteperäistä saastumista osoittavia bakteerilajeja havaittiin yksinomaan venäläisissä juomavesissä. Venäjän Karjalassa käytetyt juomavedet olivat siis hygieeniseltä laadultaan huonoja. Voisivatko suuret erot koulujen juomavesien mikrobiologisessa laadussa siis osaltaan selittää Suomen ja Venäjän Karjalan välillä vallitsevaa atopiakulua? Juomaveden mikrobit saattavat vaikuttaa allergian syntyyn muokkaamalla ruoansulatuskanavan immunitettia. Mikrobit edistävät suolen limakalvon eheyttä ja immunologista tasapainoa, mikä saattaa ehkäistä atooppista herkistymistä (Akbari et al. 2003; Rakoff-Nahoum et al. 2004).

Juomaveden bakteeritiheyden yhteyttä atopiariskiin tutkittiin vertaamalla koulujen juoma-

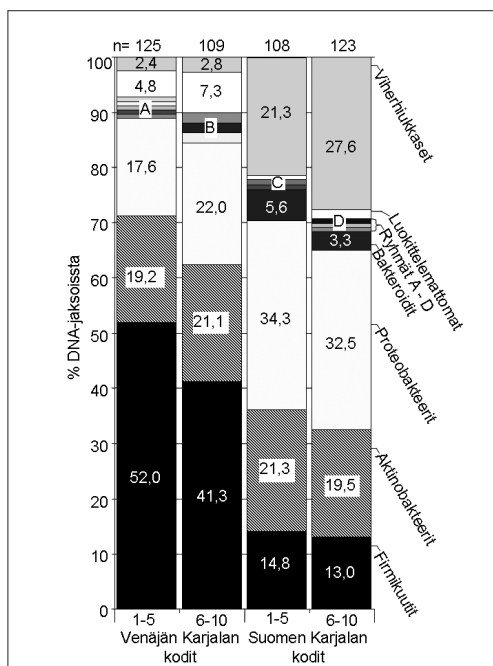


vesien bakteeritiheyttä oppilaiden atooppiseen herkistymiseen Venäjällä (435 lasta) ja Suomessa (128 lasta). Analyysi osoitti, että runsaasti bakteereita sisältävää vettä käyttävien koulujen oppilailla esiintyi merkittävästi vähemmän allergiaa. Oppilaiden, joiden koulujen juomavedessä havaittiin yli miljoona bakteeria millilitraa kohti mikroskopoinnissa, atopiariski oli kolmasosa niiden koulujen oppilaiden riskistä, jotka käyttivät vähäbakteerisempaa vettä. Juomavesi saattaa siis olla immuunijärjestelmää muokkaavan, allergialta suojaavan, mikrobialtistuksen lähde. Riippuvuus veden bakteeritiheyden ja atopiariskin välillä ei kuitenkaan todista ilmiöiden välistä syy-yhteyttä. Veden bakteeritiheys voi liittyä muihin, toistaiseksi tuntemattomiin atopiariskiä muokkaaviin tekijöihin. Tutkitut vedet oli kerätty kouluista, ei kodeista. Pitkärannan alueella Venäjän Karjalassa ei ole vedenpuhdistamoita, joten juomaveden laatu lasten kodeissa on luultavasti samankaltainen kuin alueen kouluissa. Suomen puolella taas sekä kodit että koulut käyttävät kunnallisten vesilaitosten vettä.

## Pöly kertoo ilmvälitteisestä altistuksesta

Ihminen altistuu hengitysteiden ja ihon kautta ilmassa kulkeutuville mikrobeille. Asuintiloissa sisäilman mikrobit kertyvät huonepölyyn. Pölyn mikrobikoostumuksen tutkimuksella voidaan näin ollen arvioida ilmvälitteistä mikrobialtistusta. Karjalassa kerättiin huonepölyä 349 suomalaisen ja 417 venäläisen perheen kodista. Samat kotitaloudet olivat osallistuneet lapsi-äiti-parien atopiakartoitukseen vuonna 2003 (von Hertzen et al. 2006a). Kerättyjen kotipölyjen joukosta valittiin satunnaisesti kymmenen suomalaista ja kymmenen venäläistä pölyä yksityiskohtaiseen mikrobiologiseen analyysiin. Pölyjen bakteerikoostumusta tutkittiin DNA-kloonauksella ja sekvensointi-menetelmällä. Tämän menetelmän avulla voidaan tunnistaa pölyn sisältämästä DNA:sta eri bakteerilajeille tunnusomaisia geenijaksoja. Lisäksi pölyistä mitattiin kemiallisessa analyysissä bakteerien soluseinien rakenneseosia.

Bakteeri-DNA:n kloonauksella ja sekvensointimenetelmällä luotiin kattava, yhteensä 465 geenijakson otos pölyjen bakteerilajistosta. Bakteeri-DNA:n analyysi paljasti perustavanlaatuisia eroja pölyn bakteerilajistossa Venäjän ja Suomen Karjalan välillä. Venäjän Karjalan kotipölyistä eristetyt DNA-jaksot edustivat suurelta osin bakteerien Firmikuutti-pääluokkaa (Kuva 1), joka yhdessä Aktinobakteerien kanssa muodostaa Gram-positiivisten bakteerien ryhmän. Suomalaisesta pölystä eristettyjen bakteeri-DNA-jaksojen enemmistö taas edusti Proteobakteeripääluokkaa (Kuva 1) ja muita Gram-negatiivisten bakteerien pääluokkia. Bakteerien solunosiemallinen analyysi osoitti, että venäläisissä pölyissä oli Gram-positiivisten bakteerien soluseinän päärakenneseos eli muramiinihappoa

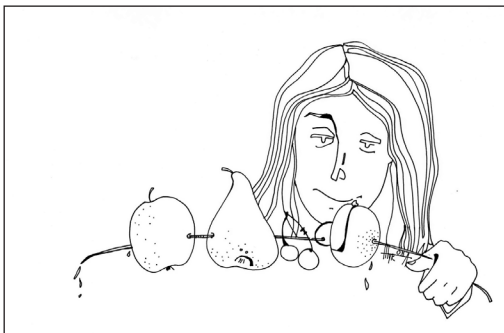


Kuva 1. Venäjän ja Suomen Karjalan kotipölyistä eristettyjen bakteeri-DNA -jaksojen jakaumat bakteerien pääluokittain. Bakteerikoostumusta tutkittiin kotipölystä (5+5 kotia Venäjältä, 5+5 kotia Suomesta) DNA-kloonauksella ja sekvensointimenetelmien avulla. Kuvassa on nimetty eniten löytyvät pääluokat. Kirjaimin A-D on merkitty vähäisesti edustetut bakteeripääluokat, joiden osuus pölystä eristettyjen DNA-jaksojen joukossa oli alle 2%. Tulokset ovat julkaisusta Pakarinen et al. (2008).

jopa kaksikymmentä kertaa enemmän kuin suomalaisissa pölyissä. Sekä bakteeri-DNA:n että bakteerisolujen kemiallisten rakenteiden analyysi osoitti Gram-positiivisten bakteerien muodostavan valtaosan venäläisten, mutta ei suomalaisten kotien huonepölyjen bakteerianneksista.

Venäläiset ja suomalaiset pölyt sisälsivät yhtä paljon bakteeri-DNA:ta, joka vastasi noin miljardia bakteerisolua grammassa pölyä. Venäjän ja Suomen karjalaisten kotipölyjen bakteeristojen välillä vallitsi siis suuri laadullinen, mutta ei määrällinen, ero. Voisiko venäjänkarjalaisten pölyjen bakteereita kenties hyödyntää allergian ehkäisemisessä? Allergiaa ehkäisevien mikrobiotuotteiden tutkimus on pääosin, mutta ei täysin keskittynyt probiootteihin eli eläviin suolistobakteereihin. Maatilapölystä Saksassa eristetyt *Acinetobacter lwoffii*, *Lactococcus lactis* ja *Bacillus licheniformis* -bakteerit ehkäisivät atooppisia immuunioreaktioita solu- ja eläimkeissa (Debarry et al. 2007; Vogel et al. 2008).

Asuintiloissa huonepölyn bakteeriston suurimpia lähteitä ovat asukkaat ja ympäröivä luonto. Sekä suomalaiset että venäläiset pölyt sisälsivätkin runsaasti ihmisen iholle sekä maa-perälle ja luonnonvesille ominaisten bakteerilajien DNA:ta. Eläimille ominaiset bakteerilajit, mm. *Staphylococcus* ja *Micrococcus* lajit, olivat monin verroin yleisempiä Venäjän kuin Suomen Karjalan pölyissä. Tämä löydös voi liittyä Venäjän puolen matalaan allergiariskiin, sillä lapsuudessa koti- ja tuotantoeläimille altistumisen on todettu vähentävän allergiariskiä (Ege et al. 2007; Pohlabeln, Jacobs & Böhmman 2007).



Mikrobialtistuksen lähteiden tutkimukset osoittivat Venäjän ja Suomen Karjalan väestöjen elävän hyvin erilaisissa mikrobiympäristöissä. Mikrobi- ja muut ympäristötekijät eivät kuitenkaan yksin synnytä allergiaa vaan vaikuttavat yhdessä perimän kanssa. Tutkimusryhmä (Zhang et al. 2009) selvitti hiljattain kahden allergiariskiin kytkeytyvän geenin, *CD14* ja *CC16*, eri muunnosten yhteyksiä allergiaoireiluun Venäjän ja Suomen Karjalassa. Samojen geenimuunnosten todettiin vaikuttavan vastakkaissuuntaisesti allergiariskiin rajan eri puolilla. Esimerkiksi geenin *CD14* kolmesta *C-159T* -muunnoksesta (CC, CT ja TT) TT-muotoa kantavilla oli ihottumaoireita Suomessa yleisemmin, mutta Venäjällä harvemmin kuin muita muotoja kantavilla. Allergiariskiin vaikuttava *CD14*-geeni käynnistää ihmisen immuunisoluissa bakteerien soluseinäkomponentteja tunnistavien reseptorien tuoton. *CD14*-geenin *C-159T* muunnosten on todettu vaikuttavan allergiariskiin eri tavoin ihmisen elinympäristön mikrobikuormasta riippuen (Simpson et al. 2006). Myös Karjalassa mikrobiympäristön erot voivat selittää geenien vastakkaissuuntaiset vaikutukset Suomen ja Venäjän puolella.

Ihmisen mikrobireseptorien ja allergian välinen riippuvuus vahvistaa hygieniahypoteesin väitettä mikrobialtistuksen antamasta allergiasuojasta. Samalla perimän ja ympäristötekijöiden väliset vuorovaikutukset luovat haasteita epidemiologian ja perimän tutkimusten suunnitteluun ja tulkintaan.

## Johtopäätökset

Karjalassa tehty työ on lisännyt ymmärrystä allergisten sairauksien syistä ja vaikuttanut hoitokäytäntöjen kehitykseen. Uusi kansallinen allergiaohjelma ohjaa allergian hoitoa uuteen suuntaan osin Karjalasta saadun tutkimustiedon nojalla. Allergiatutkimuksen ohella Karjalasta on tullut muidenkin kroonisten immuunisairauksien tutkimuskenttä. Mikrobialtistumisella uskotaan olevan merkitystä suojan antajana myös vakavia autoimmuunisairauksia vastaan: tyyppin 1

diabetes puhkeaa Karjalan Suomen puolen lapsissa 6 kertaa useammin kuin Venäjän puolella, vaikka altistavat perintötekijät ovat samanlaiset (Kondrasheva et al. 2005; Harjutsalo et al. 2008). Ravinnon yhteyksiä allergisiin sairauksiin Karjalassa ei ole toistaiseksi tutkittu. Ravinto vaikuttaa voimakkaasti ihmisen suoliston mikrobistoon, jonka tiedetään säätelevän aineenvaihduntaa yleensä (Li et al. 2008), rasva-aineenvaihduntaa (Jia et al. 2008; Turnbaugh et al. 2009) ja immuunivastetta tyyppin 1 diabeteksessä (Wen et al. 2008).

Ratkaisematta on yhä kysymys, kuinka Venäjän Karjalassa ja muilla kehittyvillä alueilla voitaisiin estää meillä koetun kaltaisen allergiaepidemian synty. Korkean elintason maissa maatilaympäristössä kasvaneet lapset säästyvät allergioilta, vaikka nauttivat samasta elintasosta kuin kaupunkilaislapset. Köyhyydestä ja tartuntataudeista on siis mahdollista vapautua saamatta taakaksi allergioita. Allergiaepidemia saatettaisiin välttää säilyttämällä kaupungistuvassa maailmassa ihmisen kosketus luontoon: maaperään, veteen, kasvillisuuteen, eläimiin ja mikrobeihin.

## Lähteet

- Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Böttcher M.F., Fredrikson M., Jenmalm M.C., Björkstén B. & Oldaeus G. (2007), Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119, 1174–1180.
- Akbari O., Stock P., DeKruyff R.H. & Umetsu D.T. (2003), Mucosal tolerance and immunity: regulating the development of allergic disease and asthma. – *International Archives of Allergy and Immunology* 130, 108–118. Katsaus.
- Andreev E.M., Nolte E., Shkolnikov V.M., Varavikova E. & McKee M. (2003), The evolving pattern of avoidable mortality in Russia. – *International Journal of Epidemiology* 32, 437–446.
- Blaser M.J., Chen Y. & Reibman J. (2008), Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? – *Gut* 57, 561–567.
- Braun-Fahrlander C. (2003), Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. – *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 3, 325–329. Katsaus.
- Cloosterman S.G., Schermer T.R., Bijl-Hofland I.D., Van Der Heide S., Brunekreef B., Van Den Elshout F.J., Van Herwaarden C.L. & Van Schayck C.P. (1999), Effects of house dust mite avoidance measures on Der p 1 concentrations and clinical condition of mild adult house dust mite-allergic asthmatic patients, using no inhaled steroids. – *Clinical and Experimental Allergy* 10, 1336–1346.
- Debarry J., Garn H., Hanuszkiewicz A., Dickgreber N., Blümer N., von Mutius E., Bufe A., Gatermann S., Renz H., Holst O. & Heine H. (2007), *Acinetobacter lwoffii* and *Lactococcus lactis* strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties. – *Journal of Allergy Clinical Immunology* 119, 1514–1521.
- Eder W., Klimecki W., Yu L., von Mutius E., Riedler J., Braun-Fahrlander C., Nowak D. & Martinez F.D. ALEX Study Team (2004), Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113, 482–488.
- Eder W., Ege M.J. & von Mutius E. (2006), The asthma epidemic. – *New England Journal of Medicine* 355, 2226–2235. Katsaus.
- Ege M.J., Bieli C., Frei R., van Strien R.T., Riedler J., Ublagger E., Schram-Bijkerk D., Brunekreef B., van Hage M., Scheynius A., Pershagen G., Benz M.R., Lauener R., von Mutius E., Braun-Fahrlander C. & Parsifal Study team (2006), Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children.



- *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117, 817–823.
- Ege M.J., Frei R., Bieli C., Schram-Bijkerk D., Waser M., Benz M.R., Weiss G., Nyberg F., van Hage M., Pershagen G., Brunekreef B., Riedler J., Lauener R., Braun-Fahrländer C., von Mutius E. & PARFIMAL Study team (2007), Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119, 1140–1147.
- Eskelinen H. & Zimine D. (2003), Karjalan talous – kurimuksesta kehitysuralle. – *Idäntutkimus* 3, 3–10.
- Harjutsalo V., Sjöberg L. & Tuomilehto J. (2008), Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. – *The Lancet* 371, 1777–1782.
- Jia W., Li H., Zhao L. & Nicholson J.K. (2008), Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting. – *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 123–129.
- Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T. & Isolauri E. (2007), Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119, 1019–1021.
- Kemppainen U., Tossavainen K., Vartiainen E., Jokela V., Puska P., Pantelejev V. & Uhanov M. (2008), Environmental factors as predictors of alcohol use among ninth-grade adolescents in Pitkäranta (Russian Karelia) and in eastern Finland. – *Scandinavian Journal of Public Health* 36, 769–777.
- Kondrashova A., Reunanen A., Romanov A., Karvonen A., Viskari H., Vesikari T., Ilonen J., Knip M. & Hyöty H. (2007), A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. – *Annals of Medicine* 37, 67–72.
- Kopp M.V., Hennemuth I., Heinzmann A. & Urbanek R. (2008), Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. – *Pediatrics* 121, e850–6.
- Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T., Tuure T., Haahtela T. & Savilahti E. (2009), Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123, 335–341.
- Kukkonen K., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T., Tuure T. & Kuitunen M. (2007), Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119, 192–198.
- Li M., Wang B., Zhang M., Rantalainen M., Wang S., Zhou H., Zhang Y., Shen J., Pang X., Zhang M., Wei H., Chen Y., Lu H., Zuo J., Su M., Qiu Y., Jia W., Xiao C., Smith L.M., Yang S., Holmes E., Tang H., Zhao G., Nicholson J.K., Li L. & Zhao L. (2008), Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. – *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 2117–2122.
- Noverr M.C., Noggle R.M., Toews G.B. & Huffnagle G.B. (2004), Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. – *Infection and Immunology* 72, 4996–5003.
- Noverr M.C., Falkowski N.R., McDonald R.A., McKenzie A.N. & Huffnagle G.B. (2005), Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. – *Infection and Immunology* 73, 30–38.
- Pakarinen J., Hyvärinen A., Salkinoja-Salonen M., Laitinen S., Nevalainen A., Mäkelä M.J., Haahtela T. & von Hertzen L. (2008), Predominance of Gram-positive bacteria in house dust in the low-allergy risk Russian Karelia. – *Environmental Microbiology* 10, 3317–3325.
- Puska P., Matilainen T., Jousilahti P., Korhonen H., Vartiainen E., Pokusajeva S., Moisejeva N., Uhanov M., Kallio I. & Artemjev A. (1993), Cardiovascular risk factors in the Republic of Karelia, Russia, and in North Karelia, Finland. – *International Journal of Epidemiology* 22, 1048–1055.
- Pohlabein H., Jacobs S. & Böhm J. (2007), Exposure to pets and the risk of allergic symptoms during the first 2 years of life. – *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 17, 302–308.
- Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S. & Medzhitov R. (2004), Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 118, 229–241.
- Renz-Polster H., David M.R., Buist A.S., Vollmer W.M., O’Connor E.A., Frazier E.A. & Wall M.A. (2005), Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. – *Clinical and Experimental Allergy* 35, 1466–1472.
- Rogacheva A., Laatikainen T., Patja K., Paavola M., Tossavainen K. & Vartiainen E. (2008), Smoking and related factors of the social environment among adolescents in the Republic of Karelia,

- Russia in 1995 and 2004. – *European Journal of Public Health* 18, 630–636.
- Schaub B., Liu J., Höppler S., Schleich I., Huehn J., Olek S., Wieczorek G., Illi S. & von Mutius E. (2009), Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123, 774–782.
- Simpson A., John S.L., Jury F., Niven R., Woodcock A., Ollier W.E. & Custovic A. (2006), Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. – *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 174, 386–392.
- Sporik R., Chapman M.D. & Platts-Mills T.A.E. (1992), House dust mite as a cause of asthma. – *Clinical and Experimental Allergy* 22, 897–906.
- Strachan D.P. (1989), Hay fever, hygiene, and household size. – *British Medical Journal* 18: 299 (6710), 1259–1260.
- Taylor A.L., Dunstan J.A. & Prescott S.L. (2007), Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119, 184–191.
- Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henriks B., Heath A.C., Knight R. & Gordon J.I. (2009), A core gut microbiome in obese and lean twins. – *Nature* 457, 480–484.
- Vartiainen E., Petäys T., Haahtela T., Jousilahti P. & Pekkanen J. (2002), Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 109, 643–648.
- Vercelli D. (2003), Learning from discrepancies: CD14 polymorphisms, atopy and the endotoxin switch. – *Clinical and Experimental Allergy* 33, 153–155.
- Vlasoff T., Laatikainen T., Korpelainen V., Uhanov M., Pokusajeva S., Rogacheva A., Tossavainen K., Vartiainen E. & Puska P. (2008), Ten year trends in chronic disease risk factors in the Republic of Karelia, Russia. – *European Journal of Public Health* 18, 666–673.
- Vogel K., Blümer N., Korthals M., Mittelstädt J., Garn H., Ege M., von Mutius E., Gatermann S., Bufe A., Goldmann T., Schwaiger K., Renz H., Brandau S., Bauer J., Heine H. & Holst O. (2008), Animal shed *Bacillus licheniformis* spores possess allergy-protective as well as inflammatory properties. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 122, 307–312.
- von Hertzen L., Mäkelä M.J., Petäys T., Jousilahti P., Kosunen T.U., Laatikainen T., Vartiainen E. & Haahtela T. (2006a), Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians – a comparison of two generations. – *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117, 151–157.
- von Hertzen L.C., Laatikainen T., Mäkelä M.J., Jousilahti P., Kosunen T.U., Petäys T., Pussinen P.J., Haahtela T. & Vartiainen E. (2006b), Infectious burden as a determinant of atopy – a comparison between adults in Finnish and Russian Karelia. – *International Archives of Allergy and Immunology* 140, 89–95.
- von Hertzen L., Laatikainen T., Pitkänen T., Vlasoff T., Mäkelä M.J., Vartiainen E. & Haahtela T. (2007), Microbial content of drinking water in Finnish and Russian Karelia - implications for atopy prevalence. – *Allergy* 62, 288–292.
- von Hertzen L.C., Laatikainen T., Pennanen S., Mäkelä M.J., Haahtela T. & Karelian Allergy Study Group (2008), Is house dust mite mono-sensitization associated with clinical disease? – *Allergy* 63, 379–381.
- von Hertzen L.C., Savolainen J., Hannuksela M., Klaukka T., Lauerma A., Mäkelä M.J., Pekkanen J., Pietinalho A., Vaarala O., Valovirta E., Vartiainen E. & Haahtela T. (2009), Scientific rationale for the Finnish Allergy Programme 2008–2018: emphasis on prevention and endorsing tolerance. – *Allergy* 64, 678–701. Katsaus.
- Weinmayr G., Weiland S.K., Björkstén B., Brunekreef B., Büchele G., Cookson W.O., Garcia-Marcos L., Gotua M., Gratzou C., van Hage M., von Mutius E., Riiikjær M.A., Rzehak P., Stein R.T., Strachan D.P., Tsanakas J., Wickens K., Wong G.W. & ISAAC Phase Two Study Group (2007), Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. – *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 176, 565–574.
- Wen L., Ley R.E., Volchkov P.Y., Stranges P.B., Avanesyan L., Stonebraker A.C., Hu C., Wong F.S., Szot G.L., Bluestone J.A., Gordon J.I. & Chervonsky A.V. (2008), Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. – *Nature* 455, 1109–1113.
- Zhang G., Khoo S.K., Laatikainen T., Pekkarinen P., Vartiainen E., von Hertzen L., Hayden C.M., Goldblatt J., Mäkelä M., Haahtela T. & Le Souëf P.N. (2009), Opposite gene by environment interactions in Karelia for CD14 and CC16 single nucleotide polymorphisms and allergy. – *Allergy* [Epub ahead of print] DOI 10.1111/j.1398-9995.2009.02006.x