UPPSALA
UNIVERSITET

Den västerländska dieten bidrar till att stimulera tarmens mikrober att inducera kroniska tarminflammationer

Pauline Bergström

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2015
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag
Uppkomsten av kroniska tarminflammationer (IBD) är en av 1900-talets olösta gåtor. Kroniska tarminflammationer är autoimmuna sjukdomar som fick fäste i västerländska länder i och med industrialiseringen och har ökat sedan dess. Dock har denna ökning nu stabiliserats och utvecklingsländer som inte hade denna ökning förut visar upp den nu. Dessa länder har nu en liknande utveckling och industrialisering som de västerländska länderna hade tidigare. Med industrialiseringen förändrades även kosten vi åt och en av de bakomliggande faktorerna till dessa sjukdomar tros vara den västerländska dieten. Forskare har även sett ett samband mellan IBD och tarmens mikroorganismer, vilket lägger grund för min uppsats. Frågeställningen är därav om den västerländska dieten kan ändra den bakteriella sammansättningen i tarmen och samtidigt bidra till uppkomsten av IBD.

Det är flera faktorer som spelar in vid uppkomsten av IBD, och en av dem är mutationer i NOD. Mutationer i NOD-receptorer har kopplats samman med högre risk att få IBD eftersom det ger ett reducerat försvar från immunförsvaret. En annan faktor är tarmfloran som utgörs av ett komplext ekosystem. Tarmfloran består främst av fem bakteriefyla – Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria och Verrucomicrobia. Firmicutes och Bacteroidetes utgör 90 procent av tarmflorans innehåll och har viktiga funktioner för tarmen. Fylumet Firmicutes innehållet butyratproducerande bakterier. Butyrat är en viktig energikälla för epitelcellerna i tarmen och är därmed viktig för tarmens funktion. Bacteroidetes bryter ned polysackarider som våra celler inte kan bryta ned själva. Forskning har visat att Firmicutes kan kopplas samman med en västerländsk diet och Bacteroidetes med en vegetarisk diet. Samtidigt som grupper inom Bacteroidetes även har kopplats samman med en diet som är rik på animaliskt protein och fett. Hos patienter med IBD syns en minskning av Firmicutes och en ökning av Proteobacteria. Proteobacteria innehåller arter som *Escherichia coli* som kan infektera celler och därmed stimulera en aktivering av immunförsvaret. Minskningen av Firmicutes kan möjliggöra en gynnsam miljö för bakterier som *E. coli* och på så vis lättare stimulera uppkomsten av IBD. Även Bacteroidetes finns i högre grad representerade hos patienter med IBD, vilket kan vara på grund av att släktet *Bacteroides* inom fylumet även har kopplats ihop anmaliskt fett/protein, förutom att kunna bryta ned polysackarider. Animalisk fett/protein äts vanligen i en västerländsk diet vilket gör att ett samband möjligen kan finnas. Dock är det inte endast en faktor som spelar roll för uppkomsten av IBD, flera olika yttre miljöfaktorer och genetiska faktorer spelar in.

Inledning
Under 1800- och 1900-talet skedde stora förändringar i västvärlden. Framsteg inom teknologi och vetenskap gjorde att vårt levnadssätt ändrades markant, bland annat förbättrades vår hygien, antibiotika och vaccin introducerades, samt att våra matvanor ändrades. I och med dessa förändringar utrotades vissa infektionssjukdomar som exempelvis smittkoppor, medan nya sjukdomar som allergier, astma och autoimmuna sjukdomar blev vanligare (Cordain *et al*. 2005, Blaser 2006). Autoimmuna sjukdomar kännetecknas av att en onormal aktivitet från immunförsvaret uppstår som gör att immunförsvaret angriper cellerna och ger skador på kroppens vävnader. Varför denna aktivitet uppstår är fortfarande oklart, men forskning tyder på att ett förändrat västerländskt levnadssätt under industrialiseringen har spelat en stor roll (Cordain *et al*. 2005).

Inom kategorin autoimmuna sjukdomar finns kroniska tarminflammationer (IBD) som ger inflammationer i tarmkanalen och innefattar Ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Även om dessa två placeras i samma grupp av autoimmuna sjukdomar skiljer de sig på vissa punkter. Crohns sjukdom ger inflammationer i hela tarmsystemet och har en djupgående verkan då

inflammationen sträcker sig genom tarmens slemlager och vägg. Inflammationerna är inte kontinuerliga genom hela tarmsystemet utan friska partier kan förekomma där ingen inflammation uppstått. Ulcerös kolit karaktäriseras av att inflammationen är begränsad till tjocktarmen och ofta endast till dess slemlager. Kännetecken för IBD är att de är kroniska men att symptomen inte är ständiga. Patienter har antingen symptomfria perioder eller så kallade skov, vilket är kortare eller längre perioder då inflammationer uppstår med tillhörande symptom. Symptomen är vanligtvis buksmärtor, lös avföring med blod, viktminskning, feber och trötthet (Halfvarson 2014). Dessa sjukdomar har ökat stadigt sedan 1900-talets början och har en utbredning som sträcker sig främst i industrialiserade länder (Swidsinski *et al*. 2009).

Kroniska tarminflammationer faller därmed in i facket för autoimmuna sjukdomar och den stora frågan vid dessa sjukdomar är som sagt hur de uppkommer och vilka faktorer som spelar in. För att utröna vilka faktorer som bidrar till att utlösa ett överaktivt immunförsvar krävs omfattande forskning som idag har lett oss in på ett spår där forskare har tittat närmare på ett samband för IBD mellan tarmsystemet och de mikrober som lever däri. Tarmkanalen är ett system som möjliggör det för oss människor att ta till vara på energi i form av mat och vatten. Tarmen är dock inte ett system som arbetar på egen hand och skulle inte fungera utan de mikroorganismer som lever parallellt med våra tarmceller. Deras funktion i tarmkanalen är bland annat att bryta ned polysackarider i vår föda som våra celler inte klarar av att bryta ned. Tarmsystemet innehåller uppskattningsvis 10^{14} mikroorganismer och är det organ vari förekomsten av kroppens alla mikrober är som störst (Savage 1977). I jämförelse med dessa mikroorganismer består hela vår kropp av ”endast” 10^{13} celler (Bianconi *et al.* 2013). Mikroberna är således tio gånger så många som alla celler i kroppen och deras stora antal, samt att det finns en stor variation av olika bakteriella arter i kroppen, gör det uppenbart att de har stor inverkan på tarmen.

Forskare har fastslagit teorier som säger att mikroorganismerna i tarmen bidrar till uppkomsten av kroniska tarminflammationer (Xavier & Podolsky 2007). Men varför skulle dessa mikrober som bevisligen hjälper vårt tarmsystem på samma gång bidra till att aktivera immunförsvaret som ger inflammationer tarmen? Mikroorganismerna gynnas av att leva i vårt tarmsystem eftersom att även de utvinner energi av den mat vi äter, samtidigt som mångfalden och sammansättningen av mikroberna som finns i vår tarm anses bero på det vi äter (Bäckhed *et al.* 2005).

Som nämnt tidigare medförde industrialiseringen att vi i vissa delar av världen anammade ett västerländskt levnadssätt med en diet som kom att skilja sig från andra områden där industrialiseringen inte brett ut sig. Denna diet utvecklades till det vi idag karaktäriserar som en västerländsk diet vilken består av mat med högt innehåll av fett, stärkelse, socker och animaliskt protein samt ett lågt fiberintag. Maten är ofta bearbetad på så vis att livsmedlets egenskaper ändras för att kunna konserveras längre, ge större kvantiteter och för att förändra bland annat smak, konsistens och färg (Cordain *et al.* 2005). Syftet med denna uppsats är till följd av detta att undersöka den koppling som finns mellan den relativt nya västerländska dieten, tarmfloran och kroniska tarminflammationer. Kan den västerländska dieten ändra den bakteriella sammansättningen i tarmen och samtidigt bidra till uppkomsten av IBD?

Etnicitet - prevalens och incidens av IBD

Vissa geografiska områden har högre förekomst av IBD, därför har etniska skillnader och om de kan påverka uppkomsten av ulcerös kolit och Crohns sjukdom diskuterats. Sjukdomarnas incidens (frekvens av hur många nya fall som upptäcks under en tidsperiod) och prevalens (andel individer i en population som har en given sjukdom vid en viss tidpunkt) är störst i

Nordamerika, norra Europa samt Storbritannien. Dessa länder har i och med den moderna utvecklingens frammarsch haft andra förutsättningar för bland annat teknik, kultur och miljö än andra geografiska områden som Central- och Sydeuropa, Asien, Afrika och Latinamerika. Dock visar det sig att de tidigare låga grader av incidens och prevalens för IBD i dessa områden nu ökar och de länder som haft störst grad av incidens för IBD har stabiliserats. Samhällen som blir mer industrialiserade, vilket ger förändringar i livsstil, kost och troligen andra miljöexponeringar visar på fler fall av ulcerös kolit och Crohns sjukdom (Loftus 2004).

Immunförsvarets och genetikens roll för IBD

Den forskning och framsteg som gjorts pekar på att det är flera olika faktorer som verkar vid uppkomsten av kroniska tarminflammationer. Även om industrialiseringen kan ha bidragit med yttre faktorer så är det inte enbart dessa som forskningen fokuserat på. Frågan om vissa personer är mer genetiskt känsliga för att IBD ska framträda har lett in forskningen på studier om genetik.

NOD-liknande receptorer

En mekanism som det medfödda immunsystemet använder för igenkännandet av patogena mikroorganismer är NOD-liknande receptorer (NLR). Receptorerna känner igen specifika molekylära mönster som finns i mikrobiella komponenter och stimulering av olika NLRs leder till aktivering av immunförsvaret. NOD1 och NOD2 är NLRs som är lösliga proteiner i cytoplasman. Dessa stimuleras av peptidoglykaner i bakteriers cellväggar för att sedan initiera gentranskription via signalvägen MAPK (mitogen-activated protein kinase) och effektorn NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). NOD1 känner i huvudsak igen gramnegativa bakteriers peptidoglykan som innehåller dipeptiden DAP (diaminopimelic acid) (Chamaillard *et al.* 2003) och NOD2 känner igen MDP (muramyldipeptide) (Girardin *et al.* 2003) som återfinns i både gramnegativa och grampositiva bakteriers peptidoglykan. Proteinerna känner därav igen olika slags peptidoglykaner och komplementerar varandra. Hur själva igenkänningsprocessen av peptidoglykanerna går till är fortfarande oklar, vissa teorier har dock framlagts (Philpott *et al.* 2014).

Mutationer i NOD

NOD2-mutationer har visats vara associerade med en högre risk att inducera Crohns sjukdom vilket tyder på att denna receptor spelar en viktig roll för tarmens immunförsvar (Hugot *et al.* 2001, Ogura *et al.* 2001). Mutationer påverkar inte enbart en länk i samma kedja utan även de komponenter som verkar i samklang med den muterade delen. Bland annat har mutationer i NOD2 påverkan på igenkänningen av MDP, T-hjälparceller och proteinet ATG16L1.

- NOD2-mutation ger bristande igenkänning av MDP som gör möss känsligare för bakteriella infektioner (Kobayashi *et al.* 2005)
- NOD1- och NOD2-mutationer leder till att T-hjälparceller inte aktiveras. Normalt sett känns bakterier igen av NOD1 och NOD2 som aktiverar T-hjälparceller, ger en tidig produktion av cytokiner som gör att intrång av bakterier kan stoppas (Geddes *et al.* 2011).
- NOD1 och NOD2 rekryterar även proteinet ATG16L1 till plasmamembranet där bakterier trängt in. ATG16L1 hindrar bakteriell infektion genom autofagocytos. Finns en mutation i någon av NOD1 eller NOD2 uteblir rekryteringen av ATG16L1 och bakterierna stoppas inte (Travassos *et al.* 2010).

Mutationer i NLRs ger därmed en minskad barriär i tarmen för att försvara sig mot intrång av bakterier som i sin tur kan skapa infektioner. Infektionerna får ett gensvar från immunförsvaret från andra alternativa aktiveringsvägar som sedan driver kroniska inflammationer (Philpott *et al.* 2014).

Tarmens komponenter

Tarmen består av olika komponenter som gör den till en fungerande enhet. Förutom tarmens vägg som innehåller epitelceller så finns det ett angränsande slemlager som fungerar som en barriär mot bland annat patogener, samt en av de faktorer som ligger som grund för åtskillig forskning kring IBD – tarmfloran.

Tarmfloran

I tarmkanalen hittas organismer från alla de tre stora domäner av levande organismer. Qin *et al.* (2010) kunde i deras studie se att 99.1 procent av tarmfloran utgjordes av bakterier och att den resterande delen främst innefattade arkéer. Endast 0.1 procent utgjordes av organismer med eukaryotiskt (eller viralt) ursprung. Den stora mängden bakterier bestod av över 1000 arter och gör tarmfloran till ett komplext ekosystem. De bakterier som dominerar i tarmfloran utgörs av fem fyla: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria och Verrucomicrobia. Verrucomicrobia upptäcktes nyligen och innehåller bland annat släktet *Akkermansia* (som bryter ned mucin), Actinobacteria innefattar probiotiska släkten som *Collinsella* och *Bifidobacterium* och vanliga Proteobacteria är *Escherichia*, samt *Desulfovibrio* (som innehåller sulfatreducerande bakterier). Bacteroidetes och Firmicutes utgör ungefär 90 procent av tarmfloran och spelar viktiga roller för vår metabolism (Eckburg *et al.* 2005, Qin *et al.* 2010).

Firmicutes – butyratproducerande bakterier

Firmicutes (tabell 1) består främst av klassen Clostridia och en väsentlig del av dessa bakterier är av butyratproducerande karaktär (Eckburg *et al.* 2005). Butyrat är en SCFA (short chain fatty acid) och produceras genom bakteriell fermentation i tarmen (Hamer *et al.* 2007). SCFA produceras av kolhydrater från fibrer och en del från proteiner för att fungera som en energikälla för epitelcellerna och såklart mikroberna i tarmen (Roediger 1990). Det har även visats att behandling av butyrat i patienter med ulcerös kolit ger en reducerad mängd aktiverade NF-kB i makrofager som finns i lamina propria, ett cellager som återfinns under epitelcellerna. NF-kB reglerar transkription av cytokiner och ger därmed en minskning av proinflammatoriska cytokiner (Luhrs *et al.* 2002).

Tabell 1. Fylumet Firmicutes med tillhörande vanliga undergrupper i tarmfloran.

Fylum	Firmicutes			
Klass	**Clostridia**			
Släkte	*Ruminococcus*	*Clostridium*	*Faecalibacterium*	*Roseburia*
Art		*C. leptum*	*F. prausnitzii*	*R. bromii*
		C. coccoides		

Bacteriodetes – de främsta nedbrytarna av polysackarider

Inom Bacteroidetes (tabell 2) finns bakterier som bryter ned polysackarider som våra tarmceller inte kan bryta ned själva. En vanlig art i tarmen inom Bacteroidetes är *Bacteroides thetaiotaomicron* (Eckburg *et. al* 2005). *B. thetaiotaomicron* har speciella yttermembranproteiner för att binda till sig polysackarider som stärkelse (Shipman *et al.*

2000) och den har glykosidhydrolaser och polysackaridlyaser vilket gör den till den främsta polysackaridnedbrytande mikroben i tarmen. Äter vi människor inte tillräckligt med exempelvis stärkelse så kan *B. thetaiotaomicron* även bryta ned glykaner i tarmens slemlager för att ta upp näring (Sonnenburg *et al.* 2005). Bacteroidetes innehåller även *Bacteroides distasonis* och *Bacteroides vulgatus* som även de har liknande funktioner i tarmen men skiljer sig i antalet gener (Xu *et al*. 2007). *B. thetaiotaomicron* och ytterligare en bakterie inom Bacteroides, *Bacteroides ovatus,* innehåller mer än dubbelt så många glykosidas- och lyasgener än det mänskliga genomet och är kapabla till att använda nästan allt av den växtbaserade kost vi äter, samt våra egna glykaner (som mucin) som energikälla (Martens *et al.* 2011).

Tabell 2. Fylumet Bacteroidetes med tillhörande vanliga undergrupper i tarmfloran.

Fylum	Bacteroidetes		
Klass	**Bacteroidetes**		
Släkte	*Bacteroides*	*Prevotella*	*Xylanibacteri*
Art	*B.thetaiotaomicron*		
	B. distasonis		
	B. vulgatus		
	B. ovatus		

Enterotyper i tarmen
Släkten inom fylumet Bacteroidetes är *Bacteroides* och *Prevotella*. Arumugam *et al.* (2011) presenterade dessa två som enterotyper i deras studie. Totalt beskrevs tre enterotyper där den tredje och sista var *Ruminococcus* som tillhör Firmicutes. Enterotyper är distinkta typer av bakteriella ekosystem i tarmen som inte kan kopplas ihop med kön, ålder eller nationstillhörighet. Vardera enterotyp bestäms av sammansättningen av arter där en av dessa tre bakteriesläkten (*Bacteroides, Prevotella, Ruminococcus*) dominerar. Enterotyperna kan dock associeras med kosten vi äter. *Bacteroides* förknippas med en kost rik på animaliskt protein och mättat fett medan *Prevotella* förknippas med en diet med högt kolhydratinnehåll och enkla sockerarter. *Ruminococcus* visade inte en tydlig avgränsning gällande diet men var delvis sammankopplad med samma kost som enterotypen *Bacteroides*. Resultaten antyder att den höga köttkonsumtionen i västvärlden och den kolhydratbaserade dieten i jordbrukarsamhällen karaktäriserar *Bacteroides*- respektive *Prevotella*-enterotyper (Wu *et al.* 2011).

Skyddande slemlager
Tarmytan är täckt med ett lager av slem som fungerar som barriär och förhindrar skador på det underliggande epitelet av bland annat bakterier. Tjockleken på detta skyddande lager är reducerat hos patienter med aktiv ulcerös kolit (Strugala *et al.* 2008). Det vanligtvis ogenomträngliga slemlagret kan penetreras vid aktiv ulcerös kolit av bakterier och därigenom komma i kontakt med epitelcellerna (Johansson *et al.* 2013). Därför har det diskuterats om det finns ett samband mellan ett mindre slemlager och dessa bakterier. Vissa bakterier i tarmfloran kan, som nämnt tidigare, bryta ned komponenter i slemlagret, som exempelvis glykoproteinet mucin, för att använda dessa som en energikälla (Merga *et al.* 2014). Förutom de många arter inom släktet *Bacteroides* så kan *Prevotella* och *Akkermansia* som tillhör Bacteroidetes respektive Verrucomicrobia båda bryta ned mucin (Derrien *et al.* 2004, Wright *et al.* 2000).

Däremot kunde Strugala *et al.* (2008) också se, förutom att slemlagret är reducerat vid aktiv ulcerös kolit, att patienter med vilande kolit hade ett normaltjockt lager. Detta tyder på att tjockleken av slemlagret inte orsakas av själva sjukdomen utan det är ett symptom till följd av inflammation. Det är möjligt att det reducerade slemlagret kan verka för att bakterier upprätthåller en inflammation i tarmen genom att epitelcellerna lättare kan bli infekterade på grund av att bakterier enklare kan komma i kontakt med epitelet.

Möjligheten att det även finns ett samband mellan den västerländska dieten och ett reducerat slemlager har undersökts av Martinez-Medina *et al.* (2014). De behandlade möss med en västerländsk diet, rik på fett och socker, vilket visade att mucinproteinet Muc2 som finns i slemlagret uttrycktes i lägre nivå och att slemlagret var tunnare. Om den västerländska dieten kan leda till ett tunnare slemlager i tarmen och därmed en försämrad barriär mot bakterier kan dessa två faktorer samverka och ge högre risk för kroniska tarminflammationer.

Tarmflorans sammansättning

På grund av att forskare sett en koppling mellan tarmflorans sammansättning och den diet vi äter har mycket av nyare forskning riktat sig mot att undersöka detta. Att den bakteriella sammansättningen i tarmfloran beror på den mat vi äter är logiskt eftersom bakterier har olika egenskaper och funktioner som självklart formas efter de omständigheter som råder. Däremot har det inte varit helt klart i vilken riktning tarmfloran formas och hur det påverkar mikroberna i tarmen.

Ett utvecklingslands och ett västerländskt lands tarmfloror jämförs

Forskning har demonstrerat att sammasättningen av olika typer av mikrober i tarmen beror bland annat på våra matvanor. Ett exempel som visar detta är en studie som gjorts av De Filippo *et al.* (2010) på barns tarmfloror som kommer från olika delar av världen och har olika levnadssätt. Ena gruppen barn kom från en by (Boulpon) i Burkina Fasos landsbygd, där ett relativt primitivt jordbruk fortfarande förekommer, den andra gruppen barn kom från Italien i Europa och levde efter ett västerländskt levnadsätt. Maten som åts i Afrika var av låg fetthalt och innehöll minimalt med animaliskt protein. Däremot var den rik på stärkelse och fibrer och utgjordes främst av en vegetarisk diet. Maten odlades, skördades och producerades lokalt och bestod av spannmål, baljväxter och grönsaker. Barnen i Italien åt en diet bestående av högt fettinnehåll, stärkelse, socker och animaliskt protein samt ett lågt fiberintag.

Det visade sig att Bacteriodetes, Firmicutes, Actinobacteria, och Proteobacteria stod för 94,2 procent av tarmflorans sammansättning i båda grupperna. Actinobacteria och Bacteriodetes hade högre förekomst i barnen som bodde i Boulpon medan Firmicutes och Proteobacteria var mer representerade i gruppen av barn som kom från Italien. Antalet Firmicutes i Italien-barnen var dubbelt så många som i Boulpon-barnen. Firmicutes producerar som nämnt tidigare butyrat som är en energikälla för epitelcellerna, och att detta fylum är främst representerade i tarmfloror från barn som lever i ett västerländskt land, föreslår jag, kan tyda på den större mängden och variationen av näringsrik mat som äts där. Gramnegativa bakterier (främst Bacteroidetes) var vanligare i Boulpon-barnen och grampositiva bakterier (främst Firmicutes) i Italien-barnen.

Bakteriesläktena *Prevotella* och *Xylanibacter* (Bacteroidetes) hittades endast i tarmfloror som tillhörde Boulpon-barnen. Bacteroidetes är som nämnt tidigare nedbrytare av polysackarider och förekomsten av just dessa släkten kan bero på att de maximerar den metaboliska utvinningen av energi från växtpolysackarider, vilket barnen i Boulpon åt mycket av. Barn i båda grupperna som fortfarande drack bröstmjölk hade ett högt antal *Bifidobacteria* (från

fylumet Actinobacteria) i sin tarmflora, vilket korrelerar med tidigare studier (Gueimonde *et al.* 2007). Proteobacteria som släktet *Escherichia* var i högre utsträckning representerade i Europa-barnens tarmfloror, vilket kan tyda på en högre risk för att få kroniska tarminflammationer och som kommer att diskuteras senare i uppsatsen. Det fanns en större biologisk mångfald i Boulpon-barnens tarmfloror, som kan bero på att de utsätts för en bredare variation av mikroorganismer och på så vis berikar tarmfloran med potentiellt ”nyttiga” mikroorganismer (De Filippo *et al.* 2010).

Tarmfloran hos möss formas av dieten

Genom att testa olika dieter på möss har forskningen kunnat visa att sammansättningen av bakterier ser olika ut beroende på vad mössen äter. Studien använde sig av tre olika typer av dieter, en med lågt fett innehåll (LF), en mättad mjölkprodukt (MF) och en omättad safflorolja (PUFA). Forskningen gjordes på, från början, bakteriefria möss och möss som var genetiskt predisponerade för inflammationer i tarmen. Resultaten visade att biodiversiteten i tarmfloran för de båda fettdieterna var mindre än dieten med lågt fettinnehåll i båda typer av möss. De bakteriefria mössen som åt LF hade ett högt antal Firmicutes men få andra bakteriestammar. PUFA- och MF-dieterna gav ett högt antal Bacteriodetes. Bacteroides har kopplats samman med en diet bestående av animaliskt protein och fett vilket kan förklara den höga förekomsten hos möss som behandlats med fett. Paradoxalt har Bacteroidetes visat ha ett genom som är fördelaktigt för att bryta ned polysackarider och var det främst representerade fylumet i barnens tarmfloror från jordbrukarsamhället Boulpon i Afrika.

MF-dieten gav även upphov till en annan typ av bakterie, nämligen en sulfatreducerande Proteobacteria som heter *B. wadsworthia.* Denna bakterie är en immunogen mikrob som är svår att upptäcka hos friska individer, men framträder under patologiska tillstånd såsom IBD (Loubinoux *et al.* 2002). Sulfatreducerande bakteriers slutprodukt är vätesulfid, en cytotoxiskt förening som kan hämma butyrat-oxidation. Butyrat är som nämnt tidigare en viktig energikälla för epitelcellerna och inhibering kan möjligen leda till celldöd och kronisk inflammation (Pitcher & Cummings 1996).

De genetiskt predisponerade mössen hade även en ökad förekomst av inflammationer vid behandling av MF, inflammationerna var även kraftigare och mer utbredda i tarmen. PUFA- och LF-dieterna gav endast en hälften så stor förekomst av inflammationer som MF-dieten och inflammationerna var inte lika kraftiga och utbredda i tarmen (Devkota *et al.* 2012).

Hildebrandt *et al.* (2009) visade även de att en diet med högt innehåll av fett förändrar sammansättningen av tarmfloran i möss. Dock blev resultatet inte liknande det som Devkota *et al.* (2012) uppvisade. Resultatet visade en minskning av Bacteroidetes, en ökning av Firmicutes och Proteobacteria. Inom fylumet Bacteroidetes sågs även en minskat diversitet. Inom Firmicutes sågs en ökning av arter inom Clostridia och även sulfatreducerande arter inom Proteobacteria (Hildebrandt *et al.* 2009). Dessa resultat, som överensstämmer med Devkota *et al.* (2012) och Hildebrandt *et al.* (2009) studier, är att arter inom Proteobacteria ökade. De två studierna hade dieter som innehöll mycket fett, men som gav olika resultat när det gäller dominans av Bacteroidetes eller Firmicutes. En ökning av Firmicutes och Proteobacteria ger såväl butyratproducerande och sulfatreducerande bakterier. En ökning av Bacteroidetes och Proteobacteria ger bakterier som kan bryta ned polysackarider eller animaliskt protein och fett samt de sulfatreducerande bakterierna.

AIEC ökar vid en västerländsk diet hos möss
AIEC (adherent-invasive *E. coli*) är en patogen stam av *E. coli* som kan fästa vid och infektera tarmens epitelceller. Patienter med Crohns sjukdom visade vid en studie ha ett högre antal AIEC i deras tunntarmar. Bakterierna hittades främst vid inflammerade områden och antalet bakterier ökade parallellt med hur kraftig inflammationen var (Darfeuille-Michaud *et al.* 2004).

Martinez-Medina *et al.* (2014) visade att en västerländsk diet gav en ökad kolonisation av AIEC i tarmen hos möss. CEACAM6 är en receptor som uttrycks i epitelceller i tarmen och binder till AIEC (Barnich *et al.* 2007). En västerländsk diet som baserats på högt socker- och fettinnehåll gavs till transgena möss som uttrycker CEACAM6 (som normalt sett finns i människor) och visade att AIEC ökade i antal i mössens tarmar jämfört med möss av vildtyp. I deras studie såg Martinez-Medina *et al.* (2014) även att de två fyla Bacteroidetes och Proteobacteria, samt de mucinnedbrytande bakterierna *Rominococcus gnavus* och *R. torques* (Firmicutes) ökade.

Tillsatser i maten påverkar tarmfloran hos möss
Den västerländska maten är ofta behandlad med olika tillsatser, därför ville Chassaing *et al.* (2015) se hur två tillsatser kunde påverka tarmen och dess tarmflora hos möss. Mössen behandlades med Karboximetylcellulosa (CMC) och Polysorbat 80 (P80) som är två vanliga tillsatser i mat. P80 har studerats tidigare för sina toxikologiska och cancerogena effekter, men är dock godkänd av FDA (US Food and Drug Administration). CMC har inte studerats men benämns som ”generally regarded as safe” av US Food and Dryg Administration, vilket betyder att ämnet inte har gått igenom de tester som behövs för ett godkännande utav FDA, men de har ändå klassats som säkra av experter (http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/). Mössen som behandlades var dels av vildtyp och dels möss som var genetiskt predisponerade för inflammationer.

Resultatet från Chassaing *et al.* (2015) studie var, i båda typer av möss, att mikroberna som vanligtvis finns på ett avstånd av 10-25µm från epitelcellerna nu tog sig igenom det skyddande slemlagret och kom i kontakt med epitelcellerna. Detta korrelerade med en minskad tjocklek på slemlagret i tarmen, vilket underlättar för bakterierna att komma i kontakt med epitelet. Mucinnedbrytande *R. gnavus* och *Akkermansia muciniphila* ökade i antal vilket möjligen kan anknytas till det tunnare slemlagret. P80 och CMC skadade epitelvävnaden och förkortade tjocktarmen i båda typer av möss, vilket är tecken på inflammation. Skillnaden var dock att inflammationen var kraftigare hos genetiskt predisponerade möss (Chassaing *et al.* 2015).

Tarmflorans sammansättning i IBD
En av de viktiga pusselbitarna i hur man ska lösa frågan om hur IBD uppkommer är att titta på hur sammansättningen av bakterier ser ut i tarmen hos patienter med kroniska tarminflammationer och jämföra dessa resultat med friska människor. En sådan jämförelse visade att sammansättningen av bakterier i tarmen skiljde sig åt markant. Patienter med kroniska tarminflammationer hade en minskning av Firmicutes, främst *C.leptum*. Inom fylumet Bacteroidetes syntes bland annat en ökning inom släktet *Prevotella* och arten *B. distasonis*. Däremot var antalet bakterier detsamma inom Bacteroidetes i både friska människor och de med IBD. Den stora skillnaden var att biodiversiteten och antalet bakterier hade minskat i patienter med kroniska tarminflammationer, främst på grund av Firmicutes (Manichanh *et al*. 2006).

Sokol *et al.* (2009) visade även att *F.prausnitzii* (Firmicutes) fanns i färre antal i patienter med IBD. Tidigare forskning har visat att denna bakterie har antiinflammatoriska egenskaper (Sokol *et al.* 2008) och bör därmed spela en viktig roll för att bidra till att upprätthålla ett fungerande tarmsystem. En ökning av *E.coli* inom Proteobacteria, men en minskning av ordningen Clostridiales inom Firmicutes visades av Baumgart *et al.* (2007). Hur kraftig inflammationen och hur väl representerade *E. coli* var verkade parallellt med varandra och bakterierna hittades främst där inflammationen uppstått.

Diskussion

Utbredningen av IBD ökar i länder där prevalens och incidens av sjukdomarna tidigare inte varit höga, vilket antagligen beror på att dessa länder blir mer industrialiserade. Deras utveckling börjar likna utvecklingen som varit i de västerländska länderna, vilket även gäller deras kost och bör därför spela en stor roll vid induceringen av kroniska tarminflammationer. En förändring av det vi äter leder till en förändrad sammansättning för bakterierna i tarmen. På så sätt kan en obalans skapas som leder till förhållanden som är gynnsamma för vissa bakterier i tarmen som kan infektera epitelcellerna. En minskad diversitet som setts i patienter med IBD, samt möss och människor som äter en västerländsk diet kan vara en bidragande faktor till att dessa patogena bakterier får utrymme och fäste i tarmen.

Den trend av bakteriell sammansättning i patienter med Crohns sjukdom visar en minskning av Firmicutes, speciellt *F. prausnitzii* (Sokol *et al.* 2008) och *C. leptum* (Manichanh *et al.* 2006), samt en ökning av Proteobacteria – speciellt *E. coli* (Baumgart *et al.* 2007). Även förändringar inom fylumet Bacteroidetes förekommer hos patienter med Crohns sjukdom (Manichanh *et al.* 2006). Firmicutes innehåller som sagt butyratproducerande bakterier och en minskning av dessa leder till svält för epitelcellerna och tyder på ett försämrat ekosystem som inte kan fungera som det vanligtvis gör.

Varför det fanns en ökning av vissa grupper inom fylumet Bacteroidetes hos patienter med IBD är däremot svårare att se en förklaring bakom. *Prevotella* har kopplats ihop med en diet rik på kolhydrater och enkla sockerarter och *B. distasonis* har en förmåga att kunna bryta ned polysackarider, som visades av Arumugam *et al*. (2011) och Xu *et al*. (2007). Bacteroides har setts samverka med en diet bestående av animaliskt protein och fett. Den västerländska dieten är rik på både animaliskt protein/fett och kolhydrater vilket kan vara varför dessa grupper ökar. Dessa bakterier kan även bryta ned mucin i slemlagret vilket kan bidra till det minskade avståndet för bakterierna till epitelcellerna. Ska man däremot se till barnen i Boulpon som hade en hög förekomst av Bacteroidetes, däribland *Prevotella*, kan dessa resultat tyckas konstiga. Eftersom det är en avsevärt lägre prevalens och incidens av IBD i Afrika än i Europa kan inte jag argumentera för varför en hög förekomst av *Prevotella* förekommer hos patienter med IBD.

Resultatet av många studier av den bakteriella sammansättningen i patienter med IBD är att Proteobacteria, speciellt stammar av *E.coli* som visar upp patogena egenskaper – som AIEC, är fler i de tarmfloror som tillhör dessa patienter. Denna bakterie visar en förmåga att kunna infektera celler (Darfeuille-Michaud *et al.* 2004) och gynnas troligen av att biodiversiteten och fyla som Firmicutes minskar i antal så att de får mer utrymme att växa i antal. Philpott *et al.* (2014) menar att det är en oklar fråga - är det en obalans av bakteriell sammansättning i tarmen som ger en ökad risk för ett reducerat slemlager och därmed infektioner och på så sätt stimulerar immunförsvaret? Eller är det en annan sorts aktivering av immunförsvaret som

leder till denna obalans av bakteriell sammansättning i tarmen och stimulerar fortsatta inflammationer?

Huruvida man kan se om det är grampositiva eller gramnegativa bakterier som påverkar tarmen främst och kan leda till en högre risk för kroniska tarminflammationer finns det inga bevis för. Eftersom receptorerna NOD1 och NOD2 kompletterar varandra i den meningen att de kan känna igen olika komponenter i bakterier och således både grampositiva och gramnegativa bakterier bör detta inte vara en bidragande faktor. Dock borde det vara möjligt att det finns andra egenskaper som grampositiva/gramnegativa bakterier har som gör att de på så sätt kan påverka immunförsvaret på andra sätt än genom dessa receptorer, men som ännu inte kartlagts.

För att kunna se en förändring i sammansättningen av tarmens mikrober måste man ändra sin diet på lång sikt (Wu *et al.* 2011) och känna efter vilken sorts mat som passar bäst. Vilken typ av diet som är bäst för den enskilde är antagligen en individuell fråga, även om det finns bevis för att den västerländska dieten inte är bra för oss. Uppkomsten av IBD är inte enbart beroende av en faktor utan flera stycken. Det är faktorer som den yttre miljön och genetiskt känslighet som samverkar för att stimulera uppkomsten av sjukdomarna. Därför kan min uppsats inte endast stödjas på att det enbart är den västerländska dieten som stimulerar immunförsvarets aktivering. För att lösa denna fråga bör mer forskning göras i hur tillsatser påverkar immunförsvaret. Flera studier bör göras där provtagning på tarmfloror vilka tillhör patienter med IBD för att se sammansättningen av bakterier, men samtidigt också kartlägga deras kost för att se hur det hänger ihop. Detta bör också studeras parallellt med om de är mer genetiskt känsliga, exempelvis att de har en mutation i någon av NOD-receptorerna. Förhoppningsvis kan denna fråga lösas inom en snar framtid så att en av 1900-talets gåtor kan läggas till arkivet.

Tack

Lage för handledning, Annie, Emil, Helena och Sofia för återkoppling.

Referenser

Andres PG, Friedman LS. 1999. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterology Clinics of North America **28**: 255–281.

Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin JJ, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Dore J, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature **473**: 174-180.

Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, Darcha C, Jantscheff P, Allez M, Peeters H, Bommelaer G, Desreumaux P, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. 2007. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. The Journal of Clinical Investigation **117**: 1566-1574.

Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. 2005. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. The American Journal of Gastroenterology **100**: 2254-2261.

Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, Orsi RH, Wiedmann M, McDonough P, Kim SG, Berg D, Schukken Y, Scherl E, Simpson KW.

2007. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. The ISME Journal **1**: 402-418.

Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, Vitale L, Pelleri MC, Tassani S, Piva F, Perez-Amodio S, Strippoli P, Canaider S. 2013. An estimation of the number of cells in the human body. Annals of Human Biology **40**: 463-471.

Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. 2001. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. American Journal of Epidemiology **154**: 328–335.

Blaser MJ. 2006. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. Embo Reports **7**: 956-906.

Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. 2005. Host-bacterial mutalism in the human intestine. Science **307**: 1915-1920.

Carr I, Mayberry JF. 1999. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). American Journal of Gastroenterology **94**: 2918-2922.

Chamaillard M, Hashimoto M, Horie Y, Masumoto J, Qiu S, Saab L, Ogura Y, Kawasaki A, Fukase K, Kusumoto S, Valvano MA, Foster SJ, Mak TW, Nuñez G, Inohara N. 2003. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptiodoglycan containing diaminopimelic acid. Nature Immunology **4**: 702-707.

Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. 2015. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature **519**: 92-U192.

Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins SB, O'Keefe JH, Brand-Miller J. 2005. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. The American Journal of Clinical Nutrition **81**: 341-354.

Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidinski A, Beaugerie L, Colombek JF. 2004. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology **127**: 412-421.

Den Hond E, Hiele M, Evenepoel P, Peeters M, Ghoos Y, Rutgeerts P. 1998. In vivo butyrate metabolism and colonic permeability in extensive ulcerative colitis. Gastroenterology **115**: 584-590.

Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. 2004. *Akkermansia muciniphila* gen. Nov., sp. Nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology **54**: 1469-1476.

Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, Antonopoulos DA, Jabri B, Chang EB. 2012. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10(-/-) mice. Nature **487**: 104-108.

Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science **308**: 1635-1638.

Eckman L, Smith JR, Housley MP, Dwinell MB, Kagnoff MF. 2000. Analysis by high density cDNA arrays of altered gene expression in human intestinal epithelial cells in response to infection with the invasive enteric bacteria *Salmonella*. The Journal of Biological Chemistry **275**: 14084-14094.

Finlay DG, Basu D, Sellin JH. 2006. Effect of race and ethnicity on perceptions of inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Disease **12**: 503-507.

Frye M, Bargon J, Lembcke B, Wagner TOF, Gropp R. 2000. Differential expression of human α- and β-defensins mRNA in gastrointestinal epithelia. European Journal of Clinical Investigation **30**: 695-701.

Fukata M, Vamadevan MS, Abreu MT. 2009. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. Seminars in Immunology **21**: 242-253.

Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LAM, Antignac A, Jéhanno M, Viala J, Tedin K, Taha M-K, Labigne A, Zäthringer U, Coyle AJ, DiStefano PS, Bertin J, Sansonetti PJ, Philpott DJ. 2003. NOD1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. Science **300**: 1584-1587.

Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, Philpott DJ, Sansonetti PJ. 2003. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. The Journal of Biological Chemistry **278**: 8869-8872.

Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. 2007. Breast milk: A source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? Neonatology **92**: 64-66.

Halfvarson J. Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), kronisk. WWW-dokument http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=240. Uppdaterad 2014-07-15. Hämtad 2015-04-27.

Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer R-J. 2007. The role of butyrate on colonic function. Alimentary Pharmacology and Therapeutics **27**: 104-119.

Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen Y-Y, Knight R, Ahima RS, Bushman F, Wu GD. 2009. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. Gastroenterology **5**: 1716-1724.

Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel J-F, Sahbatou M, Gilles T. 2001. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature **411**: 599-603.

Johansson M, Gustafsson J, Holmén-Larsson J, Jabbar K, Xia L, Xu H, Ghishan F, Carvalho F, Gewirtz A, Sjövall H, Hansson G. 2013. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. Gut **63**: 281-291.

Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, Flavell RA. NOD2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. Science **307**: 731-734.

Loftus EV Jr. 2004. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology **126**: 1504-1517.

Loubinoux J, Bronowicki JP, Pereira IAC, Mougenel JL, Le Faou AE. 2002. Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory bowel diseases. Fems Microbiology Ecology **40**: 107-112.

Luhrs H, Gerke T, Muller JG, Melcher R, Schauber J, Boxberger F, Scheppach W, Menzel T. 2002. Butyrate inhibits NF-kappa B activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology **37**: 458-466.

Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. 2006. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn’s disease revealed by a metagenomic approach. Gut **55**: 205-211.

Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, Darfeuille-Michaud A, Barnich N .2014. Western diet induces dysbiosis with increased *E. coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. Gut **63**: 116-124.

Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. 2014. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. Digestive Diseases **32**: 475-483.
Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. 2001. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature **411**: 603–606.
Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. 2014 NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. Nature **14**: 9-23.
Pitcher MC, Cummings JH. 1996. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? Gut **39**:1-4.
Roediger WEW. 1990. The starved colon – diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. Diseases of the Colon & Rectum **33**: 858-862.
Savage DC. 1977. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. Annual Review of Microbiology **31**: 107-33.
Segain JP, de la Bletiere DR, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, Bonnet C, Blottiere HM, Galmiche JP. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF kappa B inhibition: implications for Crohn’s disease. Gut **47**: 397-403.
Shipman JA, Berleman JE, Salyers AA. 2000. Characterization of four outer membrane proteins involved in binding starch to the cell surface of *Bacteroides thetaiotaomicron*. Journal of Biology **182**: 5365-5372.
Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. 1997. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. Science **275**: 77-79.
Simms LA, Doecke JD, Walsh MD, Huang N, Fowler EV, Radford-Smith GL. 2008. Reduced α-defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn’s disease. Gut **57**:903-910.
Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottiere HM, Dore J, Marteau P, Seksik P, Langella P. 2008. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn’s disease patients. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **105**: 16731-16736.
Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. 2009 Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. Inflammatory Bowel Diseases **15**: 1183-1189.
Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen C-H, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JI. 2005. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. Science **307**: 1955-1959.
Strober W, Fuss I, Mannon P. 2007. The fundamental basis of Inflammatory Bowel Disease. The Journal of Clinical Investigation **117**: 514-521.
Strugala V, Dettmar PW, Pearson P. 2008. Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn’s disease **62**: 762-769.
Swidinski A, Loening-Baucke V, Herber A. 2008. Mucosal flora in crohn’s disease and ulcerative colitis – an overview. Journal of Physiology and Pharmacology **60**: 61-71.
Travassos LH, Carneiro LAM, Ramjeet M, Hussey S, Kim Y-G, Magalhães JG, Yuan L, Soares F, Chea E, Le Bourhis L, Boneca IG, Allaoui A, Jones NL, Nuñez G, Girardin SE, Philpott DJ. 2010. NOD1 and NOD2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. Nature Immunology **11**: 55-62.
US Food and Drug Administration. Generally recognized as Safe (GRAS). WWW-dokument Www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/. Uppdaterad 2014-11-26. Hämtad 2015-04-13.

Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffleler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schröder JM, Bevins CL, Fellermann K, Stange EF. 2004. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal α-defensin expression. Gut **53**: 1658-1664.

Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto J-M, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. 2010. A human gut microbial gene catalog established by metagenomics sequencing. Nature **4**: 59-65.

Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. 2003. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. Science **299**: 2074-2076.

Xavier RJ, Podolsky DK. 2007. Unravelling the pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. Nature **448**: 427-434.

Xu J, Mahowald MA, Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Martens EC, Henrissat B, Coutinho PM, Minx P, Latreille P, Cordum H, Van Brunt A, Kim K, Fulton RS, Fulton LA, Clifton SW, Wilson RK, Knight RD, Gordon JI. 2007. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. PLOS Biology **5**: 1574-1586.

Wright DP, Rosendale DI, Roberton AM. 2000. *Prevotella* enzymes involved in mucin oligosaccharide degradation and evidence for a small operon of genes expressed during growth on mucin. Fems Microbiology Letters **190**: 73-79.

Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science **334**: 105-108.