

Minne nenä näyttää – tulevaisuuden allergologiaa

Viime vuosikymmeninä allergisten sairauksien yleistyminen on ollut huimaa. Ilmiötä on kuvattu epidemiaksi, joka näyttää etenevän kehittyneistä maista myös kehittyviin maihin. Allergista nuhaa sairastaa Suomessa noin 30 % väestöstä. Se on yleisin allergian muoto ja samalla myös läntisen pallonpuoliskon yleisin krooninen sairaus (Pallasaho ym. 2011). Atoopikon nenä on allergiaoireilun lisäksi alttiina ärsytysnuhalle, infektiolle ja krooniseen sinuiitille. Näiden pois sulkemiseksi nuhapotilas hyötyy tarkemmista tutkimuksista, kuten nenän täyhystyksestä. Allergisen nuhan hoito on turvallista ja suhteellisen tehokasta. Siksi hoidon ongelmana ei ole vaihtoehtojen puute vaan se, että on muistettava epäillä allergisia oireita ja hoitaa ne aktiivisesti. Perushoitoa eli antihistamiinivalmisteita ja nenään annosteltavia kortikosteroideja on täydennetty tärkeällä nenän kostutuksella. Alakuorikon kuumennushoidon ja muiden toimenpiteiden hyöty on rajallinen allergisen nuhan hoidossa (Hytönen 2008). Sen sijaan sata vuotta täyttänyt siedätyshoito tulee todennäköisesti yleistymään ja muuttumaan monipuolisemmaksi uusien valmisteiden myötä (Haahtela 2009).

Allergian perusmekanismien selvittely on suhteellisen nuori lääketieteen ala. Ennen allergeenispesifisten IgE-vasta-aineiden löytymistä 1960-luvulla monia allergiaoireita pidettiin psykogeenisinä. Edelleen on paljon avoimia kysymyksiä: Miksi maaseutu ympäristö ei suojaa koko sisarusparvea allergialta? Miksi identtisisistä kaksosista vain toinen sairastaa? Miksi allergiat kulkevat joillakin mukana läpi elämän ja saavat kumppaneikseen muitakin immuunihäiriöitä?

Satoja perintötekijöitä on laajoissa kytkentäanalyyseissä yhdistetty allergiaan. Silti yksittäisillä riskigeneillä on hyvin vaatimaton vaikutus alttiuteen sairastua. Tulevaisuudessa monimuotoiset perintö- ja ympäristötekijöiden vuorovaikutukset lienevät avainasemassa allergian mekanismeja selvittäessä (Holloway 2010, Swarr 2010). Näiden tutkimisen ovat mahdollistaneet genomilaajuiset sekvensointimenetelmät, joilla voidaan selvittää sekä geenien mutaatiot että niiden ajasta ja paikasta riippuva ilmentyminen lähetti-RNA:ta tutkimalla (Teer 2010, Götz 2011). Lisäksi geenien ilmentymisen säätelyä voidaan havainnollistaa muun muassa sekvensoimalla pienikokoiset ilmentymisen säätelijät eli mikro-RNA:t sekä tutkimalla epigeneettisiä muutoksia. Niillä tarkoitetaan ympäristön aiheuttamia, perintötekijöitä sääteleviä, pysyviä ja osittain periytyviä muutoksia esimerkiksi DNA:n metylaatioissa tai histoneissa (Martino 2011). Monien ympäristötekijöiden, kuten tupakansavun ja ravitsemuksen, vaikutukset allergiaan selittyvät osittain epigeneettisten muutosten kautta. Allergisen reaktion perusmekanismien ymmärtäminen edellyttää sekvenssitiedon lisäksi monia muitakin systeemitason lähestymistapoja, joista saatavia valtavia tietomääriä yhdistämällä kokonaiskuva alkaa toivottavasti vähitellen selvitä.

Uudet havainnot osoittavat, että epätarkoituksenmukaisen T-soluvasteen lisäksi pintasolukerroksella eli epiteelillä on aktiivinen rooli allergiassa. Terveen ihmisen rajapinnat ovat tarkkoja erottelemaan haitallisia tunkeilijoita. Filaggriniiniproteiinin mutaatio muuttaa ihon puolustusmekanismeja ja liittyy atooppi-

sen dermatiitin ohella myös maapähkinäallergiaan, allergiseen nuhaan ja astmaan (Brown 2011). Terveisiin verrattuna koivuallergikoilla hengitysteiden limakalvojen epiteelin puolustusreaktio on heikentynyt, mikä saattaa selittää vain allergikoilla tapahtuvan koivuallergeenin kuljetuksen epiteelin läpi (Joenväärä 2009, Mattila 2010). Pintakerroksen puolustus on riippuvainen myös ympäristöstä, kuten rajapintojen mikrobiomista (Mattila 2011). Hygieniahypoteesin mukaan mikrobit koulivat puolustusjärjestelmämme toimimaan Th1-vasteen suuntaan. Allergeenisiedätys näyttäisi myös lisäävän Th1-vastetta. Siksi mikrobiomin ja luonnollisen altistumisen merkityksen ymmärtäminen auttane löytämään ratkaisuja allergian vähentämiseksi (Haahtela 2008).

Kehittynyt teknologia ja lisääntynyt tieto allergisten tautien mekanismeista eivät ole vastanneet kysymykseen siitä, millaisin tutkimusasetelmin geenien ja ympäristön monimuotoista vuoropuhelua tulisi lähestyä. Kun tähtitieteellisiin lukemiin kasvaneesta tietomäärästä etsitään yhteyksiä allergisten sairauksien syntyyn, kliinikon vainun merkitys tulee säilymään ongelman ratkaisussa. Geneettinen epidemiologia selvittää ympäristötekijöiden merkitystä ja molekyyli-tason havainnot yhdessä. Esimerkiksi mielenkiintoiset havainnot allergian ja immuunipuutoksen tai autoimmuunitaudin liittymisestä toisiinsa tarvitsevat lisätutkimuksia usealla tasolla (Ehlers 2010, MacGinnitie 2011).

Kannattaako kalliilla menetelmillä sitten etsiä tietoa allergian molekyylibiologiasta? Kyllä, koska allerginen nuha vaikuttaa elämänlaatuun usein läpi elämän (Bousquet 2008,

Teppo 2011). Se myös kaksinkertaistaa riskin sairastua astmaan (Pallasaho 2011). Voisiko allerginen nuha olla immunologisten tautien jatkumo? Toisessa päässä se saattaisi esiintyä periytyvänä ominaisuutena ja toisessa päässä laajemman immuunihäiriön osana. Tähän tarvitaan tutkimusnäyttöä. Kun pyritään kohti yksilöllisempää ja vaikeimmat tautimuodot tavoitettavaa sairauden ehkäisyä ja hoitoa, saattaisi palapelin kokoamisen sijaan riittää syntyvän kuvan hahmottaminen. Allergisessa nuhassa geneettisistä ja epidemiologisista sekä rajapintojen ja ympäristön ilmiöistä muodostuvien palasten yhteen sovittaminen on hyvässä vauhdissa. Tässä mielessä allergikon nenä saattaa toimia suunnannäyttäjänä myös muiden immuunisairauksien selvittämisessä. ■



SANNA TOPPILA-SALMI, LT,
erikoislääkäri
HYKS, iho- ja allergiasairaala ja
Haartman-instituutti, Helsingin
yliopisto



ELINA TOSKALA, professori
Center for Applied Genomics, The
Children's Hospital of Philadelphia, USA
ja Karoliininen instituutti, Tukholma
ja Työterveyslaitos, Helsinki



RISTO RENKONEN, professori,
ylilääkäri
Haartman-instituutti, Helsingin
yliopisto
ja HUSLAB

SIDONNAISUUDET

Sanna Toppila-Salmi: Luentopakko (GSK)

Elina Toskala: Ei sidonnaisuuksia

Risto Renkonen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, ym. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661–7.
- Ehlers S, Kaufmann SH. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends Immunol* 2010;31:184–90
- Götz A, Tynysmaa H, Euro L, ym. Exome sequencing identifies mitochondrial alanyl-tRNA synthetase mutations in infantile mitochondrial cardiomyopathy. *Am J Human Genet* 2011;88:1–8.
- Haahntela T, Valovirta E, Toskala E, Khaltayev N, Bousquet J. Allerginen nuha ja sen vaikutus astmaan. *Duodecim* 2009;125:711–3.
- Haahntela T, von Hertzen L, Mäkelä M, ym. Kansallinen allergiaohjelma 2008–2018 – aika muuttaa suuntaa. *Suom Lääkäril* 2008;63:9–2.
- Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S81–S94.
- Hytönen M, Bäck L, Malmivaara A, ym. Radiotaajuushoito nenän tukkoisuuden hoidossa. *Suom Lääkäril* 2008;63:3005–10.
- Joenväärä S, Mattila P, Renkonen J, ym. Caveolar traffic through nasal epithelium of birch pollen allergen Bet v 1 in allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009 124;1:135–142. e1–21.
- MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:671–5.
- Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;139: 640–7.
- Mattila P, Joenväärä S, Renkonen J, Toppila-Salmi S, Renkonen R. Allergy as an epithelial barrier disease. *Clin Trans Allergy* 2011;1:5.
- Mattila P, Renkonen J, Toppila-Salmi S, ym. Time series specimens of nasal epithelium during in vivo birch pollen allergen challenge. *Allergy* 2010;65:175–83.
- Pallasaho P, Juusela M, Lindqvist A, Sovijarvi A, Lundback B, Ronmark E. Allergic rhinoconjunctivitis doubles the risk for incident asthma-Result from a population study in Helsinki, Finland. *Respir* 2011;105:1449–56.
- Swarr DT, Hakonarson H. Unraveling the complex genetic underpinnings of asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:434–42.
- Teer JK, Mullikin JC. Exome Sequencing: the sweet spot before whole genomes. *Human Mol Genet* 2010;19: R145–R51.