

Keskustelu suun terveyden ja yleissairauksien välisestä yhteydestä jatkuu

Onko nivelreuma infektiosairaus?

Keskustelu nivelreuman infektioetiologiasta on virinnyt aika ajoin. Viimeisten vajaan sadan vuoden aikana taudin laukaisijaksi on esitetty bakteeritulehduksia ja myöhemmin virusinfektioita, kuten Epstein–Barrin viruksen ja parvoviruksen aiheuttamia infektioita. Kiistan näyttö minkään patogeenin osuudesta on jäänyt puuttumaan. Immunopatologiset tutkimukset viittaavat kuitenkin mahdollisuuteen, että infektio voi käynnistää autoimmuunivasteen, joka myöhemmin johtaa taudin kliinisiin ilmentymiin. Viime vuosina sairausprosessin laukaisijaksi on ehdotettu parodontiittia ylläpitävää bakteeria *Porfyromonas gingivalista* (Rosenstein ym. 2004). Kiinnostusta asiaan lisää tieto siitä, että tämä patogeeni tuottaa peptidylarginiinideaminaasia (PAD), joka saa aikaan sitrullinaation. Tämä ilmiö on yhdistetty nivelreuma-alttiuteen.

Nivelreumapotilailla on todettu parodontiittia jopa kaksi kertaa useammin kuin nivelrikkopotilailla (Mikuls 2010). Parodontiitin ja nivelreuman immunopatogeneesissä on paljon samankaltaisuutta. Kohdekudostasolla tämä yhtäläisyys koskee inflammatorisen prosessin solu-, sytokiini- ja metalloproteiinaasiprofileja, ja pahimmillaan lopputulos on kummassakin sairauudessa erosiivinen luun vaurioituminen. Lisäksi tupakointi ja HLA-DRB1*04-alleelit ovat näiden sairauksien yhteisiä riskitekijöitä (Mikuls 2010). Nivelreumapotilailla vastaainemuodostus *P. gingivaliksen* lipopolysakkardia vastaan on voimakkaampaa kuin heidän omaisillaan (Hitchon ym. 2010).

Nivelreuman diagnoosi perustuu pääasiallisesti taudin kliinisiin piirteisiin, eikä spesifistä diagnostista testiä ole saatavilla. Tavallisesti laboratoriodiagnosoinnissa on määritetty reumatekijää, joka on varsin epäspesifinen, koska se on suurentunut 3–5 %:lla terveestä väestöstä ja jopa 10–30 %:lla terveistä ikääntyneistä

henkilöistä. Nykyisin reumatekijän rinnalla määritetään vasta-aineita, jotka sitoutuvat syntetettiin sitrulliinina sisältäviin peptideihin tai sitrullinoituneisiin proteiineihin. Nivelreuman diagnoosivaiheessa jopa yli 70 %:lta potilaista löytyy sitrulliinivasta-aineita (Mustila ym. 2011). Sitrulliinivasta-aineet ovat harvinaisia muissa taudeissa kuin nivelreumassa, ja niitä tavataan harvoin terveillä henkilöillä (0,4 %).

Sitrullinaatio on elimistössä tapahtuva post-translationalaalinen reaktio, jossa peptidissä tai proteiinissa oleva arginiini muuttuu sitrulliiniksi PAD-entsyymien (EC 3.5.3.15) avulla. PAD-entsyymien aktivoitumiseen tarvitaan kalsiumioneja. Solunsisäinen kalsiumionipitoisuus on liian pieni, mutta ohjelmoituneen solukuoleman yhteydessä kalsiumia vapautuu solun sisältä runsaasti (konsentraatio voi nousta jopa 100–1 000-kertaiseksi), jolloin PAD-entsyymi saattaa aktivoitua. Sitrullinaatiota esiintyy tulehduksien yhteydessä, ja sitrullinoituneita proteiineja on löydetty muun muassa erilaisia niveltulehduksia sairastavien henkilöiden nivelistä, Crohnin taudissa suolen limakalvolta, MS-taudissa keskushermostosta, tupakoitsijoiden BAL-näytteiden soluista sekä keuhkokudoksesta interstitiaalisessa keuhkosairauudessa. Fysiologista sitrullinaatiota tapahtuu ainakin epidermiksen erilaistuessa ja keskushermoston kehityksen aikana.

Kaupallisesti on saatavilla sykliseen sitrullinoituneeseen peptidiin ja mutatoituneeseen sitrullinoituneeseen vimentiniin perustuvat laboratoriotestit. Kaupallisesti saatavat testit perustuvat mitä ilmeisimmin ristireaktion toteamiseen, koska ihmiselimistössä ei ole rakenteita, jotka vastaavat immunologisissa testeissä käytettyjä keinotekoisia syklisiä peptidejä eikä mutatoitunutta vimentiniä. Kuitenkin sitrulliinivasta-aineet ovat hyvin spesifisiä nivelreumalle (vanVenrooij ym. 2011),

ja sen tähden ne on lisätty nivelreuman uusiin luokittelukriteereihin reumatekijän rinnalle (Aletaha ym. 2010).

Nivelreumapotilailla on todettu sitrullinaatiota useissa proteiineissa (Snir ym. 2010), myös tukikudoksen rakenneproteiineissa kuten kollageeneissa (Koivula ym. 2005). Useat havainnot viittaavat sitrulliivasta-aineiden patogeneettiseen merkitykseen nivelreumassa. Vasta-aineiden esiintymistä seerumissa on todettavissa jo ennen sairauden kliinistä puhkeamista (Koivula ym. 2007), ja sairaus on erosiivisempi vasta-ainepositiivisilla henkilöillä (Mustila ym. 2011). Lisäksi sitrulliivasta-aineiden esiintyminen on myös yhteydessä parhaiten tunnettujen nivelreuman geneettisten riskitekijöiden eli proteiinityrosiinifosfaatti N22:n ja HLA-DRB1*04-alleelin esiintymiseen (Plenge ym. 2005, Mustila ym. 2011).

Tupakointi on ainoa tunnettu nivelreuman riskitekijä, johon voidaan vaikuttaa. Tupakointi lisää voimakkaasti sitrulliivasta-ainepositiivisen nivelreuman riskiä henkilöillä, joilla on HLA-DRB1*04-alleelit (Lundström ym. 2009). On esitetty, että tupakointi lisää proteiinien sitrullinoitumista keuhkoissa (Klareskog ym. 2006). Äskettäin on eläinkokeessa havaittu, että sitrulliiniin sitoutuvat vasta-aineet voivat reagoida ristiin myös homositrulliinin kanssa (Turunen ym. 2010), joka on rakenteeltaan sitrulliinin analogi (homositrulliinissa on yksi CH₂-ryhmä enemmän). Lisäksi on todettu, että hiirillä T-soluvaste homositrulliinia sisältäviä peptidejä kohtaan on tärkeä sitrulliinia sisältäviin peptideihin kohdistuvan autoimmuuni-reaktion käynnistäjä (Mydel ym. 2010).

P. gingivalis on toistaiseksi ainoa tiedossa oleva bakteeri (prokaryootti), joka ilmentää PAD-entsyymiä. Vaikka bakteerin PAD-entsyymi ei ole homologinen ihmisen vastaavan entsyymin kanssa, on esitetty, että se sitrullinoidessaan kudosproteiineja saa aikaan sellaisten rakenteiden synnyn, joihin ihmisellä ei ole immunologista toleranssia (Mikuls 2010, Wegner ym. 2010). Sitrullinaatio ei sinällään vielä välttämättä johda sitrulliivasta-aineiden syntyyn, vaan siihen tarvitaan nivelreuman geneettisten riskitekijöiden vaikutusta (van Venrooij ym. 2011).

Kiinnostus infektioiden merkitykseen kroonisten kansansairauksien etiopatogeneesissä on lisääntynyt. Epidemiologisten tutkimusten mukaan parodontiitti on ainakin kardiovaskulaarisairauksien ja osteoporoosin riskitekijä. Parodontiitin tai *P. gingivaliksen* ja nivelreuman välillä näyttää olevan vieläkin selvempi yhteys, vaikkei riittävää näyttöä suysuhteesta olekaan. Nivelreuma on heterogeeninen sairaus, jonka laukaisijana saattaa osalla potilaita olla *P. gingivaliksen* käynnistämä autoimmuuni-reaktio. Yhdysvaltojen reumatologisen yhdistyksen (American College of Rheumatology, ACR) kongressissa vuonna 2010 raportoitiin, että menossa on kliinisiä tutkimuksia mikrobilääkkeiden tehosta nivelreumapotilaiden hoidossa. Jäämme kiinnostuneina odottamaan näitä tuloksia. Onkohan vanhassa ideassa vara parempi? ■



MARKKU HAKALA, ma. professori, osastonyliääkäri
Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö
ja Päijät-Hämeen keskussairaala



MARJA-KAISA KOIVULA, FT, sairaalakemisti
Oulun yliopisto, diagnostiikan laitos, kliininen kemia
ja Kainuun keskussairaala, laboratoriopalvelut, Kainuun maakunta



JUHA RISTELI, professori, ylilääkäri
Oulun yliopisto, diagnostiikan laitos, kliininen kemia
ja OYS, sairaanhoidollisten palveluiden tulosalue

SIDONNAISUDET

Markku Hakala: Luentopalkkio (Abbott, MSD, Ratiopharm, Roche, Wyeth), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Abbott, MSD, Mundipharma, UCB), Suomen tuki- ja liikuntaelinliiton (TULE ry) puheenjohtaja 2008–2010, Nivelreuma Käypä hoito -työryhmän puheenjohtaja, Tulehduskipulääkkeet Käypä hoito -työryhmän jäsen.

Marja-Kaisa Koivula: Tutkijatohtorin määräraha (Suomen Akatemia), Suomen laboratoriolääketieteen edistämissäätiön apuraha, Suomen Reumatologisen yhdistyksen luontopalkkioita, koulutus-/kongressikuluja (Sairaalakemisti ry), hallituksen jäsen (Finnish Bone Society ry) ja patenti (kollageenien sitrullinisaatio, hyödyntämätön)

Juha Risteli: Tutkimusrahoitus (Suomen Akatemia), patenti (kollageenien sitrullinisaatio, hyödyntämätön)

KIRJALLISUUTTA

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, ym. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
- Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, ym. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol* 2010;37:1105–12.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, ym. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38–46.
- Koivula MK, Heliövaara M, Ramberg J, ym. Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1450–5.
- Koivula MK, Åman S, Karjalainen A, Hakala M, Risteli J. Are there autoantibodies reacting against citrullinated peptides derived from type I and type II collagens in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1443–50.
- Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum* 2009;60:1597–603.
- Mikuls TR. Help stop tooth decay and prevent RA. *J Rheumatol* 2010;37:1083–5.
- Mustila A, Korpela M, Haapala AM, ym. Anti-citrullinated peptide antibodies and radiological joint damage progression in patients with early rheumatoid arthritis. Five-year results of the FIN-RACo Study. *2011 Clin Exp Rheumatol* 2011;29:500–5.
- Mydel P, Wang Z, Brisslert M, ym. Carbamylation-dependent activation of T cells: a novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol* 2010;184:6882–90.
- Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, ym. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet* 2005;77:1044–60.
- Resonstein ED, Greenwald RA, Kushner La, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004;28:311–7.
- Snir O, Widhe M, Hermansson M, ym. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:44–52.
- Turunen S, Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Anticitrulline antibodies can be caused by homocitrulline-containing proteins in rabbits. *Arthritis Rheum* 2010;62:3345–52.
- vanVenrooij WJ, van Beers JJ, Puijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the preset and the future. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:391–8.
- Wegner N, Wait R, Sroka A, ym. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase. Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:262–72.