

## Tuberkuloosihoitoa potilaan genotyypin mukaan?

Tuberkuloosialttius johtuu riittämättömästä immuunivasteesta mykobakteeria vastaan. Nyt translationalinen tutkijaryhmä haastaa tämän vanhan opin (Tobin TM ym. *Cell* 2012;148:434).

Seeprakaloilla sekä prostanoidisynteesiä säätelevän leukotrieni A<sub>4</sub>-hydraalaseenin (LTA4H) hiljentäminen että sen yli-ilmentäminen altistaa eläimet mykobakteeri-infektioille. Tutkijat osoittivat, että LTA4H-puutos aiheuttaa anti-inflammatorisen lipoksiinimolekyylin ylituotannon. Siitä puolestaan seuraa suojaavan TNF- $\alpha$ -sytokiinin puutos ja bakteerien villiintynyt jakautuminen makrofageissa, mikä lopulta tappaa makrofagit vapauttaen infektiiviset bakteerit. LTA4H-ylimäärä toisaalta aiheuttaa ylenpalttisen proinflammatorisen leukotrieni B<sub>4</sub>:n tuotannon, joka syn-

nyttää voimakkaan TNF- $\alpha$ -synteesin. Tämä pystyy pitämään bakteerit kurissa hetken infektion alkuvaiheessa, mutta myöhemmin liiallinen TNF- $\alpha$ -myrsky tappaa makrofagit. Odotusten mukaisesti lipoksiinituotannon farmakologinen vähentäminen pienensi infektiokuormaa LTA4H-puutteisissa kaloissa mutta pahensi sitä LTA4H:ta yli-ilmentävissä eväniekoissa. Lipoksiinituotannon kiihdyttäminen asetyylisilylihapolla tai TNF- $\alpha$ -tuotannon sammuttaminen suoraan deksametasonilla puolestaan suojasi LTA4H:ta yli-ilmentäviä kaloja mutta pahensi LTA4H-puutteisten eläinten taudinkuvaa.

Tutkijat löysivät ihmisen *LTA4H*-geenistä polymorfismia, joka säätelee tämän entsyymien tuottoa. Parinsadan vietnamilaisen tuberkuloosimeningiittipotilaan joukossa sekä

paljon että vähän LTA4H:ta tuottavat potilaat menehtyivät tautiin useammin kuin ne, joilla oli normaaleja LTA4H-määriä tuottava geenimuoto. Eniten LTA4H:ta tuottavilla polymorfisilla potilailla kuolleisuus kuitenkin laski 50 %:sta nolnaan, jos he saivat immunosuppressiivista deksametasonihoitoa.

Geneettiset erot prostanoidien tuotossa voivat siis pitkälti määrätä tulehdusvasteen ja ennusteen tuberkuloosimeningiitissä. Tämä isännän polymorfia pitäisi huomioida kliinisten kokeiden ryhmien suunnittelussa ja tulkinassa. Lisäksi löydös avaa kutkuttavia mahdollisuuksia testata vanhoja prostanoidia sääteleviä lääkkeitä uusina genotyypispesifisinä täsmähoitoina vakavissa tuberkuloosimuodoissa. ■ MS