

Vaikuttaako uni immuniteettiin?

Elimistön puolustus, mukaan lukien immuunivasteen ylläpito, on elimistölle energiataloudellisesti rankkaa (1). Energian jakelu elimistön eri käyttötarkoituksiin jakautuu tarkoituksenmukaisesti yön ja päivän välille siten, että muun muassa vasta-aineiden ja sytokiinien synteesi tapahtuu pääosin yöllä (1). Yöunen häiriintyminen vaikuttaa näihin toimintoihin akuutisti, jolloin voidaan olettaa, että unen puute voisi aiheuttaa vaikkapa rokotusvasteen heikkenemistä. Tästä onkin vankkaa kokeellista näyttöä: hepatiittirokotus oli tehokkaampi henkilöillä, jotka nukkuivat normaalisti, ja vastaavasti teho oli valvoneilla heikompi (2, 3). Myös H1N1- eli sikainfluenssarokotteen teho oli viiden viikon kuluttua rokotuksesta heikompi miehillä, jotka olivat saaneet rokotteen yhden kokonaisen yön valvomisen jälkeen. Heidän vasta-ainetuotantonsa kuitenkin normalistui myöhemmin (4). Näyttää siis siltä, että juuri ennen rokotusta tai välittömästi sen jälkeen ajoitettu valvominen heikentää vasta-aineen tuotantoa, mutta ajan mittaan tilanne korjaantuu, kun unen määrä palaa normaaliksi.

Mitä muuta unen puute tekee immuunijärjestelmälle? Useissa koejärjestelyissä on osoitettu, että jo lyhytkin unen rajoitus (lyhimmillään vain yhden yön unen rajoitus neljään tuntiin) aktivoi immuunijärjestelmää (5). Ensivaiheessa aktivoituu luontainen immuniteetti, josta merkinä näkyy sytokiinigeenien (erityisesti IL-1 β , IL-6 ja TNF- α) ilmenemisen lisääntyminen. Valkosolujen aktivoituminen in vitro -stimulaatioissa ja niiden määrien muutokset, muun muassa luonnollisten tappajasolujen (NK) väheneminen, havaitaan myös univajeen yhteydessä (6). Myös opitun immuunivasteen (acquired immunity) akuut-

tivaiheen aktivoitumisesta löytyy merkkejä: B-solujen määrä lisääntyy ja CRP-pitoisuus suurenee (7, 8). Spontaani yhden yön lyhyt uniaika assosioitui lisääntyneeseen T-solujen mutta vähentyneeseen NK-solujen aktivaatioon (9). Näyttää siis siltä, että elimistö reagoi univajeeseen vaarasignaalina ja käynnistää siihen liittyvät vaarantorjuntareaktiot. On syytä huomata, että vaarasignaali käynnistää muutoksia muissakin elintoiminnoissa kuin vain immuunijärjestelmässä.

Entä mitä saa aikaan pitkään jatkuva univaje? Yritimme selvittää tätä koejärjestelyssä, jossa vertasimme yhden viikon kokeellisen univajeen aiheuttamia koko genomin tason geenien ilmenemisen muutoksia epidemiologisen kohortin vastaaviin löydöksiin, joiden arvelimme kuvastavan pitkäaikaisempaa univajetta. Kohortin henkilöt arvioivat itse univajeensa määrän, kun taas kokeellisessa asetelmassa uni rajoitettiin viiden päivän ajan kontrolloidusti neljään tuntiin vuorokaudessa. Unen kokeellinen rajoittaminen aiheutti merkittäviä muutoksia erityisesti immuunijärjestelmään liittyvien geenien ilmenemisessä: kahdeksan kahdestakymmenestäviidestä eniten ilmenemistä lisänneestä geenistä liittyi juuri immuunijärjestelmän säätelyyn. Geenipolkuanalyysissä havaittiin, että muun muassa B-solujen aktivaatio-, interleukiini 8:n tuotanto- ja NF- κ B-signalointipolut olivat aktivoituneet (7). Kohortissa riittävästi nukku-neilla havaittiin muutoksia samojen geenien ilmentymisessä kuin kokeellisessa univajeessa pidetyillä, mikä viittaa siihen, että univaje ylläpitää joidenkin immuunijärjestelmän geenien aktivoitumista tai estymistä myös pitkäaikaisesti. Samaan viittaavat epidemiologiset

löydökset CRP-pitoisuuden ja unen pituuden välisestä yhteydestä: lyhytunisia (6 tuntia tai vähemmän nukkuvilla) CRP-pitoisuus on suurempi kuin normaalisti (7–8 tuntia) nukkuvilla (10). Tosin niin on myös pitkään (9 tuntia tai yli) nukkuvilla. Samanlainen U:n muotoinen vaste, jossa edullisimmassa asemassa ovat 7–8 tuntia yössä nukkuvat, näyttää yhdistävän unen pituuden kuolleisuuteen, ateroskleroosiin ja tyyppin 2 diabetekseen (11, 12, 13). Kroonista lievää tulehdusta pidetään tärkeänä osatekijänä monissa patologisissa tiloissa, kuten liikalihavuudessa, diabeteksessa ja ateroskleroosissa – jotka kaikki ovat terveydenhuoltojärjestelmäämme massiivisesti rasittavia tekijöitä (14, 15).

Miten selittää sekä immuunijärjestelmän aktivoituminen että huononeminen vasteena

unen puutteeseen? Vasta-ainetuotannon heikkeneminen ilmentänee elimistön normaalin toiminnan, yöaikaan keskittyvän synteessin häirintää, kun taas aktivoituminen liittyy puolustusvasteen käynnistymiseen.

Riittämätön uni käynnistää elimistössä vaarasignaalin, johon liittyy immuunijärjestelmän aktivoituminen sekä joukko aineenvaihduntaan liittyviä muutoksia. Mikäli unen puute kroonistuu, lievä tulehdustila säilyy, ja kuten lukemattomat tutkimukset osoittavat, altistaa ateroskleroosille ja tyyppin 2 diabetekselle. Se, missä määrin riittämätön uni on osatekijänä näiden sairauksien kehittymisessä sekä se, missä määrin sairauksien puhkeamista ja pahenemista voitaisiin ehkäistä parantamalla unta, ovat tällä hetkellä avoimia mutta tärkeitä kysymyksiä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010;267:543–60.
2. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, Diekelmann S, Born J. Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol* 2011;187:283–90.
3. Prather AA, Hall M, Fury JM, ym. Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. *Sleep* 2012;35:1063–9.
4. Benedict C, Brytting M, Markstrom A, Broman JE, Schioth HB. Acute sleep deprivation has no lasting effects on the human antibody titer response following a novel influenza A H1N1 virus vaccination. *BMC Immunol* 2012;13:1.
5. Irwin MR, Carrillo C ja Olmstead R. Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences. *Brain Behav Immun* 2010;24:54–7.
6. van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P, ym. Sleep restriction increases the risk

- of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One* 2009; 4:e4589.
7. Aho V, Ollila HM, Rantanen V, ym. Partial sleep restriction activates immune response-related gene expression pathways: experimental and epidemiological studies in humans. *PLoS One* 2013;8:e77184.
8. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51:294–302.
9. Fondell E, Axelsson J, Franck K, ym. Short natural sleep is associated with higher T cell and lower NK cell activities. *Brain Behav Immun* 2011;25:1367–75.
10. Grandner MA, Buxton OM, Jackson N, Sands-Lincoln M, Pandey A, Jean-Louis G. Extreme sleep durations and increased C-reactive protein: effects of sex and ethnorracial group. *Sleep* 2013;36:769–79.

11. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010;33:585–92.
12. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011; 32:1484–92.
13. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:731–43.
14. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415–45.
15. Stohr R, Federici M. Insulin resistance and atherosclerosis: convergence between metabolic pathways and inflammatory nodes. *Biochem J* 2013;454:1–11.



TARJA STENBERG, dosentti, yliopistonlehtori
Helsingin yliopisto,
biolääketieteen laitos



VILMA AHO, FM, tohtorikouluttava
Helsingin yliopisto,
biolääketieteen laitos

SIDONNAISUDET

306 Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia