

Seppo Meri

## Onko autoimmuunitautien mysteeri ratkennut?

Immuunijärjestelmän päätehtävä on huolehtia kehon puhtaanapidosta, torjua ja hoitaa infektiota ja asetella rajoja säästettävien ja eliminoitavien rakenteiden välille. Autoimmuunitaudeissa tämä rajanveto on häiriintynyt, ja immuunireaktiot kohdistuvat epätar koituksen mukaisesti ja usein liian voimakkaasti omia rakenteita kohtaan. Autoreaktiivisuutta on todettu lähes kaikkia elimistön soluja ja useita kud oskomponentteja vastaan.

Autoimmuunitaudeille altistavat kudostyyppi antigeenit, HLA-tekijät, joiden tehtävänä on esitellä T-soluille esimerkiksi virusten rakenteita, joita vastaan muodostetaan immuunireaktio. Autoimmunitetissa tietty HLA-rakenne altistaa ihmisen jollekin autoimmuunitaudille esitelmällä omasta kehosta peräisin olevaa peptidiä immuunijärjestelmää aktivoiville T-soluille (1). Toinen tärkeä autoimmuunitaudeille altistava tekijä on sietokyvyn eli toleranssin puute tai häviäminen taikka sellaisten uusien rakenteiden muodostuminen (tai paljastuminen), joille toleranssia ei koskaan ole ollutkaan (2).

Sikiöaikana ja varhaislapsuudessa kateenkorvassa ilmenee kehityksessä olevien kudosten eri molekyyli rakenteita tilapäisesti, jotta T-lymfosyyteistä voidaan eliminoida pois mahdollisesti autoreaktiivisia soluja. Hyvä esimerkki tämän niin sanotun sentraalisen toleranssin osittaisesta puuttumisesta on suomalaisen tautiperintöön kuuluva APECED-oireyhtymä, jonka taustalla on kateenkorvan toleranssin muodostamiseen osallistuvan *AIRE*-geenin mutaatio (3,4).

Sentraalisen toleranssin lisäksi kehon immuunijärjestelmän aktiivisuutta hillitsevät koko elinajanamme säätelijä-T-solut, jotka voivat estää yleisellä tasolla tai spesifisesti jotain tiettyä rakennetta kohtaan kehittyviä immuunireaktioita. Tätä kutsutaan perifeeriseksi toleranssiksi (5).

Paradoksaalisesti eräisiin immuunipuutosiin liittyy autoimmuuni-ilmiöitä tai autoimmuunitauti (6). Tämä kertoo siitä, että

immuunijärjestelmällä on monta osaa, joissa puutos yhtäällä voimistaa reaktioita toisaalla. Myös yhteyksiä syöpiin on. Joihinkin kasvaimiin liittyy paraneoplastisia ilmiöitä, esimerkiksi pienisoluisessa keuhkosyövässä on todettu neuroonaalisten ja endokriinisten antigeenien autovasta-aineita (7). Tämä johtunee antigeenien uudeltaisesta ilmentymisestä kasvaimissa.

Immuunijärjestelmän säätelymekanismien – aktivaattoreiden ja jarruttajien – parempi ymmärtäminen on auttanut voimistamaan ja kohdistamaan immunologisia reaktioita esimerkiksi syöpäsoluja kohtaan, kuten jo alustavasti on onnistuttu tekemään uusissa syöpähoidoissa. Esimerkiksi melanooman hoidossa käytettävillä vasta-aineilla CTLA-4- ja PD-1-”jarrumolekyylejä” vastaan voidaan aktivoida T-soluja (8). Aktivoituneiden solujen joukossa on melanoomasoluja tunnistavia T-soluja, mutta myös – etenkin CTLA-4-vasta-ainehoidossa – autoimmuunireaktioita aiheuttavia soluja.

Yksi tärkeimmistä autoimmuunitautien syntyä selittävästä mekanismeista on kehon rakenteiden muokkautuminen. Tällaisia muutoksia ovat esimerkiksi proteiinien posttranslacionaaliset eli synteessin jälkeiset modifikaatiot (9). Muokkaus voi muuttaa elimistön rakenteita immunogeeniksi. Näin tapahtuu esimerkiksi keliakiaa sairastaville, kun transglutaminaasi-entsyymi poistaa aminoryhmiä ravinnon gluteenin glutamiini-aminohapoista, jolloin ne muuttuvat negatiivisesti varautuneiksi glutamaateiksi (10). Näin vehnän gluteenista syntyy peptidejä, jotka sitoutuvat vahvasti taudille altistavaan DQ2 (tai DQ8) -HLA-molekyyliin. HLA-peptidikomplekseja esitellään auttaja-T-lymfosyyteille, minkä seurauksena ohutsuolessa käynnistyy immuunireaktio, joka johtaa suolen limakalvon vaurioon. Reaktioita voivat tehostaa immunologisiin aktivaatioreitteihin osallistuvien molekyylien geneettiset variantit, joiden tuotteet voimistavat aktivaatiosignaaleja tai heikentävät säätelymekanismeja.

Varsinaisen taudin syntyyn tarvitaan usein myös laukaisevia tekijöitä, joita tavallisimmin ovat erilaiset infektiot, vammat tai kemialliset yhdisteet. Joillakin mikrobeilla, esimerkiksi stafylokokkeilla, streptokokeilla ja Epstein–Barrin viruksella (EBV) on jopa kyky aktivoida laajamittaisesti suuri joukko T- tai B-lymfosyyttejä niin sanottujen superantigeenien avulla (11). Superantigeenit ovat yleensä mikrobien toksineja, jotka sitoutuvat T-solureseptoreiden vakiorakenteisille alueille. Näin aktivoituu paljon soluja ilman spesifistä antigeenintunnistusta. EBV puolestaan infektoi epäselektiivisesti suuren joukon B-soluja ja saa aikaan polyklonaalisen vasta-ainetuotannon.

Joskus myös niitä entsyymejä vastaan, jotka saavat aikaan posttranslacionaalisia muutoksia, kehittyä eräänlaisena sivutuotteena immuunivaste: vasta-aineita ja T-soluja. Keliakiassa syntyy vasta-aineita transglutaminaasia vastaan, koska se muodostaa kompleksin varsinaisten immunogeenien eli gluteinipeptidien kanssa ja koska kehossa on pieniä määriä transglutaminaasia tunnistavia B-soluja, jotka käynnistyneen immuunireaktion yhteydessä aktivoituvat tuottamaan autovasta-aineita. Sama kaava toistuu ilmeisesti muissakin autoimmuunitaudeissa. Tunnettuja aminohappoja muokkaavia entsyymejä ovat muun muassa glutamaattidekarboksylaasi (GAD) tyyppin 1 diabeteksessa ja peptidyyliarginyyliideaminaasi (PAD) nivelreumassa. Niiden muokkaamat peptidit voivat puolestaan sitoutua vahvimmin näille taudeille altistaviin HLA-tekijöihin.

Autovasta-aineet, esimerkiksi tumavasta-aineet, joiden titteri on pieni, ovat tavallisia myös terveillä henkilöillä. Tämä puhuu sen puolesta, että autoimmunteetti sinänsä on osittain normaali ilmiö. Ongelmia syntyy, kun immuunireaktio on liiallista tai kohdistunut väärin – tai kun autoimmunteetille ilmaantuu uusia kohteita. Uusia kohteita voi syntyä mikrobi-infektioissa, tulehdusten tai kudosaurioiden yhteydessä, entsyymien aktivoituessa tai metabolisten muutosten johdosta.

Esimerkiksi nivelreumassa tupakointi ja hengitysteiden infektiot aktivoivat PAD-entsyymiä, joka sitrullinoi arginiineja ja muuttaa siten muun muassa sidekudoksen kollageenin ja so-

lujen sisäisten vimentiniinisaikoiden rakennetta (Rantalaiho ym. tässä numerossa). Yhtä lailla näin voisi käydä suussa ientulehduksen yhteydessä tai suolistossa bakteerien vaikutuksesta. Samanaikainen tulehdus voi synnyttää immuunivasteen näitä uusia rakenteita kohtaan, joita vastaan meillä ei ole toleranssia. Kun nivelten rakenteissa olevissa proteiineissa, kollageenissa ja fibronektiinissä tai soluista vapautuneissa vimentiniinisaikoidessa, fibrinogeenissa ynnä muissa molekyyliissä tapahtuu sitrullinoitumista esimerkiksi ylläsituksen tai pienten vammojen seurauksena, voi immuunireaktio alkaa kohdistua näihin rakenteisiin. Immunisoituminen omia kudskomponentteja vastaan voi sittemmin johtaa nivelreumaan.

Immunologisen toleranssin ja sen murtumisen mekanismeja tunnetaan vielä vajavaisesti, mutta niiden selvittämisessä piilee mahdollisuus päästä hillitsemään liiallisia reaktioita autoimmuunitaudeissa. ■

#### KIRJALLISUUTTA

1. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:702–9.
2. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest* 2015;125:2228–33.
3. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997;17:399–403.
4. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, ym. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997;17:393–8.
5. Qiao YC, Pan YH, Ling W, ym. The Yin and Yang of regulatory T cell and therapy progress in autoimmune disease. *Autoimmun Rev*, julkaistu verkossa 1.8.2017. DOI 10.1016/j.autrev.2017.08.001.
6. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol* 2010;71:317–28.
7. Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. *Mol Cancer* 2011;10:33.
8. Brück O, Keränen M, Dufva O, ym. T-solut ja syöpä – miksi tappajat uupuvat? *Duodecim* 2016;132:1984–92.
9. Meri S, Baumann M. Proteomics: posttranslational modifications, immune responses and current analytical tools. *Biomol Eng* 2001;18:213–20.
10. Sollid LM. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease. *Immunogenetics* 2017; 69:605–16.
11. Sundberg EJ, Deng L, Mariuzza RA. TCR recognition of peptide/MHC class II complexes and superantigens. *Semin Immunol* 2007;19:262–71.



**SEPPO MERI, LT, immunologian professori**  
Bakteriologian ja immunologian osasto, Medicum, ja immunobiologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto ja HUSLAB, Helsinki

#### SIDONNAISUUDET

Apuraha (Huslab), asiantuntijapalkkio (Labquality), luontopalkkio (Alexion, MSD, Pfizer, Roche), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim)