

Nelli Heikkilä ja Eliisa Kekäläinen

Kateenkorvaa kliinikolle, sopivina suupaloina

Kateenkorva on primaarinen immunologinen elin, jossa kehittyvät T-solut, hankinnaisen immuunijärjestelmän keskeiset toimijat ja säätelijät. Kateenkorvan tärkeyttä heijastaa se, että kateenkorvan synnynnäinen puuttuminen ilmenee kehittyneistä hoidoista huolimatta usein kuolemaan johtavana vaikeana immuunipuutoksena. Tästä huolimatta tietämyksemme ihmisen kateenkorvan toiminnasta on rajoittunutta ja pohjautuu pääosin hiirimalleihin. Kateenkorvan hankinnaiset sairaudet ovat harvinaisia, ja niiden kliininen fenotyyppi on hyvin vaihteleva. Näistä tavallisin on kateenkorvan neoplasia eli tymooma ja siihen paraneoplastisena ilmiönä liittyvät erilaiset autoimmuuni-ilmentymät.

Kateenkorva eli thymus (thymus) on rintontelon välikarsinassa sijaitseva kaksilohkoinen primaarinen immunologinen elin. Sen keskeisenä tehtävänä on tarjota erityinen mikroympäristö hankinnaisen immuunijärjestelmän T-solujen kehitykselle. T-kirjain viittaa kuitenkin thymuksessa kehittyneisiin lymfosyytteihin.

Kateenkorvan tutkimus on keskittynyt pitkälti geenimuunneltuihin hiirimalleihin ja ymmärryksemme ihmisen kateenkorvan toiminnasta on verraten rajoittunutta (1). Hiirellä kateenkorva toimii kohtuullisen tasaisesti koko elämän lyhyen elinkaaren ajan, mutta ihmisellä sen toiminta muuttuu rajusti sukupuolihormonien tuotannon ja ikääntymisen myötä.

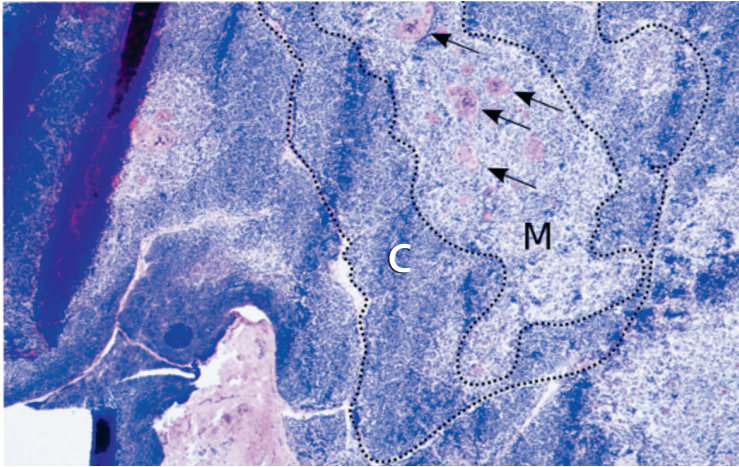
Erilaisten tutkimusmallien kautta on pystytty arvioimaan, että ihmisellä kateenkorvan uusien T-solujen tuotanto lakkaa keskimäärin noin 40 ikävuoden jälkeen. T-solujen toiminnan hiipumisen ajatellaan olevan keskeistä immuunijärjestelmän vanhenemisessa, joka puolestaan lisää infektioalttiutta ja mahdollisesti myös syöpien esiintyvyyttä ikäihmisillä (2). Aktiivisen tutkimuksen kohteena ovatkin kateenkorvan ”elvyttämiseen” tähtäävät hoidot. Esittelemme tiiviisti kateenkorvan toimintaa ja tilanteita, joissa kateenkorva saattaisi kiinnostaa käytännön lääkäriä lääketieteellisesti, eikä vain makuhermoja kutkuttavana raaka-aineena.

Kateenkorvan histologinen rakenne

Kateenkorvan kaksi ohuen sidekuduskapselin ympäröimää lohkoa sijaitsevat rinnakkain välikarsinan yläosassa sydämen ja suurten suonien etupuolella rintalastan takana. Kateenkorva saa alkunsa alkionkehityksen viidennellä viikolla, kun kolmannen kidustaskun endodermaalisesta kerroksesta irtikuroutuva silmukka kiertyy rintalastan etuosaan ja yhdistyy vastakkaisen puoliskon silmukkaan. Paikalle vaeltaa pian lymfosyyttien yhteisiä esiasteita, joista kehittyy T-lymfosyyttien esimuotoja eli tymosyyttejä (3).

Kateenkorvan epiteelisolut (thymic epithelial cell, TEC) ja tymosyytit vaikuttavat toinen toistensa kehitykseen tiiviissä kaksisuuntaisessa vuorovaikutuksessa, josta on käytetty nimitystä kateenkorvan vuoropuhelu (thymic cross-talk). Erityisen tärkeänä TEC:ien kehitykselle pidetään transkriptiotekijää Foxn1, jonka harvinainen, autosomaalisesti peittyvästi periytyvä puutos aiheuttaa synnynnäisen vaikean T-solupuutoksen (3,4).

Histologisesti kateenkorvassa erottuu lukuisia 0,5–2 mm läpimittaisia pienempiä lohkoja eli lobuluksia, joita erottavat toisistaan kateenkorvan keskustaa kohti suuntautuvat sidekudosuosteet. Kussakin lobuluksessa on ulompi kuorikerros (cortex) sekä sisempänä ydin (medulla) (KUVA 1).



KUVA 1. Kateenkorvan histologinen rakenne ja kehitys. Ihmisen kateenkorvan histologisessa leikkeessä erotuu kuorikerros (cortex, C) ja ydin (medulla, M) sekä runsaasti pieniä epäkypsiä tymosyyttejä. Ytimessä näkyy myös yksittäisiä Hassalin kappaleita (nuoli).

Täysin kehittyneessä kateenkorvassa T-solujen esiasteet saapuvat kateenkorvaan ytimen ja kuorikerroksen välissä kulkevien verisuonten kautta ja siirtyvät kypsymään kuorikerrokseen. Kateenkorvan ytimessä T-solujen kypsyminen viimeistellään ja sieltä kypsät T-solut poistuvat verenkiertoon. Tymosyyttien lisäksi kuorikerroksessa havaitaan yksittäisiä dendriittisoluja, kun puolestaan ytimessä on runsaasti muita luuydinperäisiä soluja, kuten dendriittisoluja, makrofageja ja joitain B-soluja, jotka ovat vaeltaneet paikalle muualta elimistöstä. Kateenkorva ei siis ole mitenkään suljettu muulta immuunijärjestelmästä. Ihmisen kateenkorvan ydinosassa erottuu lisäksi merkitykseltään arvoituksellisia keratinisoituneita Hassalin kappaleita, joiden on ajateltu toimivan apoptoottisten tymosyyttien poistamisessa tai liittyvän sytokiinituotantoon (5–7) (**KUVA 1**).

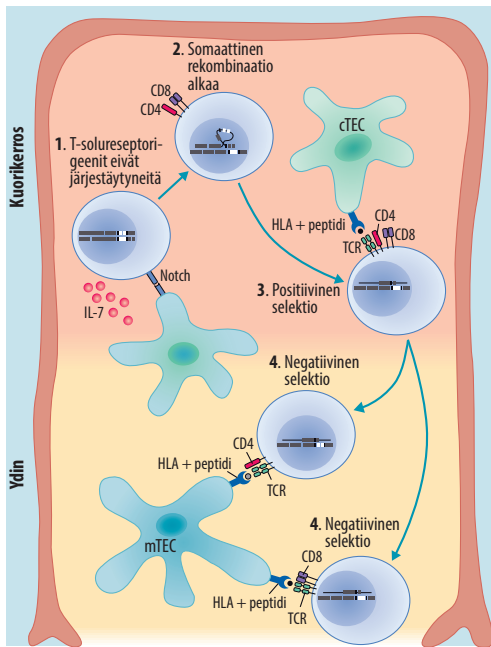
T-solujen kehitys kateenkorvassa

Sikiökaudella lymfosyyttien esiasteet syntyvät pääasiassa maksassa ja syntymän jälkeen luuytimessä, josta osa niistä vaeltaa kateenkorvaan kehittyäkseen T-soluiksi. Kateenkorvassa Notch1-signaali ja interleukiini (IL) 7 ohjaavat lymfosyyttien esiasteet määrätymään T-solulinjalle (**KUVA 2**). IL-7-sytokiinin keskeistä roolia immuunijärjestelmän kehityksessä korostaa se, että IL-7-reseptorikompleksin

gamma- ja alfaketjuja koodaavien geenien mutaatiot selittävät yli puolet etiologialtaan tunnetuista vaikeista kombinoituista immuunivajeista (severe combined immunodeficiency, SCID) (8).

Kateenkorvaan saapuvan tymosyytin T-solureseptorigeenit eivät ole vielä järjestäytyneet uudelleen, eikä solu ilmennä uniikkia antigeneireseptoriaan T-solureseptoria. T-solureseptori on heterodimeeri, joka koostuu kahdesta ketjusta, joko alfa- ja beetaketjusta tai gamma- ja deltaketjusta. Valtaosa T-soluista ilmentää alfa-beetareseptoria, ja näiden T-solujen aktivaatio perustuu HLA-molekyyleihin sitoutuneiden peptidiantigeenien tunnistamiseen. Gamma-deltareseptoria ilmentävät epätyypilliset T-solut muodostavat vain 1–10 % kypsistä T-soluista, ja niiden biologia tunnetaan vielä varsin puutteellisesti. Ilmeisesti ne tunnistavat antigeenejaan suoraan ilman HLA-esittelyä tai ”ei-klassisten” HLA-molekyyliden yhteydessä esiteltynä (9). Gamma-delta-T-solujen lisäksi tunnetaan muitakin kateenkorvassa kehittyviä epätyypillisiä T-solutyyppisiä, jotka muistuttavat ominaisuuksiltaan luonnollisia tappajasoluja (natural killer, NK-solu) (10).

Kateenkorvassa kehittyvä T-solu kokoaa uniikin T-solureseptorinsa ituradan geenisegmenttien uudelleenjärjestelyllä eli somaattisella rekombinaatiolla (**KUVA 2**). Näin syntyvien reseptorien diversiteetin arvioitu teoreettinen



KUVA 2. Tymosyyttien kehitys kateenkorvassa. T-solureseptorirepertuaari muodostuu tymosyyttien kehityksen aikana kateenkorvassa, jossa repertuaarista myös poistetaan hyödyttömät ja mahdollisesti vaaralliset reseptorit. 1) Tymosyyttien esiasteet saapuvat kateenkorvaan kuorikerroksen ja ytimen välisen kortikomedullaarisen junctionin verisuonten kautta. Esiasteilta puuttuvat kypsille T-soluille tyypilliset pintamolekyylit CD4 tai CD8 ja niiden T-solureseptoria (TCR) koodaavat geenit eivät ole vielä järjestäytyneet uudelleen. 2) Tymosyytit määräytyvät T-solulinjalle ja alkavat ilmentää sekä CD4- että CD8-molekyylejä. Samalla ne aloittavat T-solureseptorirekombinaation. 3) Kun T-solureseptorin rekombinaatio on valmis, tymosyytti alkaa ilmentää reseptoria pinnallaan ja pyrkii tunnistamaan antigeeneja, joita kortikaaliset kateenkorvan epiteelisolut (cTEC) esittelevät HLA-molekyyleissä. Tunnistaminen johtaa tymosyytin positiiviseen selektioon. Samalla tymosyytti valikoituu CD4- tai CD8-linjalle. Jos tymosyytti ei tunnista reseptorillaan HLA-peptidikompleksia, se joutuu apoptoosiin. 4) Positiivisesta selektiosta selvinneet tymosyytit etenevät kateenkorvan ydinkerrokseen negatiivista selektiota varten. Medullaariset epiteelisolut (mTEC) esittelevät tymosyyteille elimistön omia antigeeneja HLA-molekyyleissä. Voimakas tunnistus johtaa tymosyytin kuolemaan apoptoosin kautta. Selektioista selvinneet tymosyytit kypsyvät ja poistuvat verenkiertoon.

yläraja on 10^{15} , mutta käytännössä suurin mitattu diversiteetti kateenkorvassa on $3,7 \times 10^6$ alfa-ketjulle ja $10,3 \times 10^6$ beetaketjulle (11). Monimuotoisen reseptorirepertuaarin tulee

tunnistaa laajasti taudinaiheuttajien antigeenisia rakenteita HLA-molekyyliden yhteydessä esiteltyinä mutta samalla olla reagoimatta elimistön omia rakenteita kohtaan.

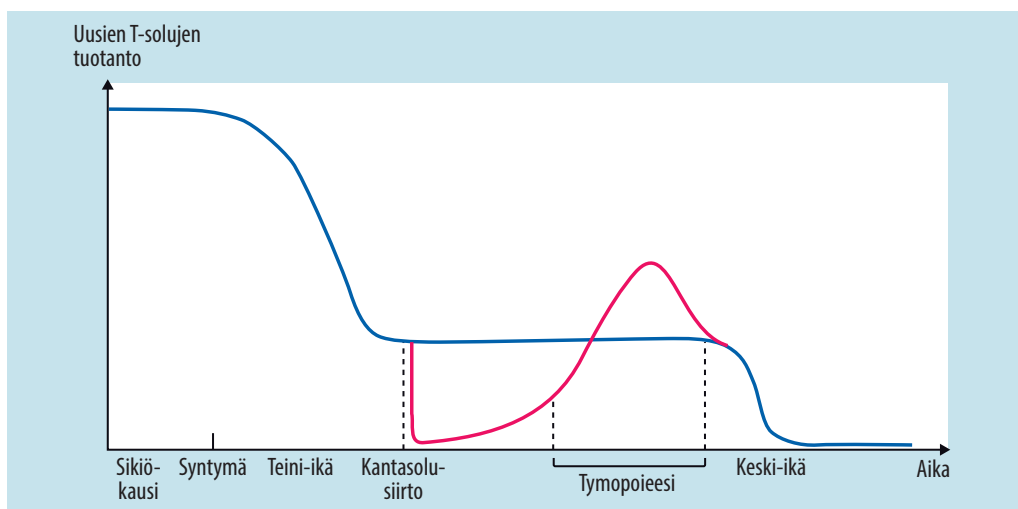
Luonteeltaan sattumanvaraisessa rekombinaatioprosessissa syntyy sekä tunnistamisen kannalta hyödyttömiä että toisaalta elimistön omista rakenteista aktivoituvia reseptoreja, jotka karsitaan repertuaarista kaksivaiheisessa kateenkorvan selektioprosessissa (KUVA 2). Positiivisen selektion läpäisevät tymosyytit tunnistavat tarkoituksenmukaisesti HLA-molekyyleissä esiteltyjä rakenteita, mikä on edellytys kypsien T-solujen oikea-aikaiselle aktivaatiolle. Negatiivisessa selektiosta puolestaan elimistön omia rakenteita liian voimakkaasti tunnistavat tymosyytit kuolevat apoptoosin kautta. Osa elimistön omista rakenteista aktivoituvista tymosyyteistä ei kuitenkaan tuhoudu, vaan kehittyy immunologista toleranssia ylläpitäviksi luonnollisiksi säätelijä-T-soluiksi, jotka ilmentävät tunnusomaista FoxP3-transkriptiotekijää.

Negatiivisessa selektiosta keskeisessä roolissa on *AIRE*-geeni, joka saa kateenkorvan ytimen epiteelisolut tuottamaan muun elimistön erilaistuneiden solujen, kuten endokriinisten solujen, antigeeneja esiteltäväksi tymosyyteille HLA-molekyylissä. Suomalaisen tautiperimän *APECED*-sairaudessa *AIRE*-geeni ei toimi, ja seurauksena on vaikea monielinautoimmuunisairaus (12). Kateenkorvan osuutta immunologisen toleranssin synnyssä on käsitelty ansiokkaasti aikaisemmin (12).

T-solukehitys on elimistön tuhlailevimpiä prosesseja, sillä kateenkorvan rajuista selektiosta selviytyy arviolta vain 3–5 % tymosyyteistä. Toisin kuin B-solu, jossa B-solureseptorin somaattinen hypermutaatio jatkuu myös kypissä soluissa, T-solu ei kykene muokkaamaan T-solureseptoriaan enää kateenkorvan ulkopuolella.

Kateenkorvan toiminta ihmisen elinkaaren aikana

Kateenkorvan koko on suurimmillaan syntymän aikaan ja lapsuudessa. Iän myötä kateenkorva kutistuu, epiteelisolut katoavat ja kor-



KUVA 3. Kateenkorvan toiminta ihmisen elinkaaren aikana. Kateenkorvan T-solutuotanto on vilkkainta ennen syntymää ja vastasyntyneenä, jonka jälkeen tuotanto tasaantuu ja jatkuu melko tasaisena pitkälle aikuisikään. Noin 40–50-vuotiaana tuotanto vähenee nopeasti ja merkittävästi (sinisellä). Kantasolusiirron yhteydessä iatrogeenisen lymfoablaation jälkeen T-solumäärä korjaantuu aluksi siirteen mukana tulevien T-solujen jakautuessa. Vähitellen uusia soluja alkaa kypsyä myös kateenkorvassa (punaisella).

vautuvat rasvakudoksella. Aiemman käsityksen mukaan kateenkorvan toiminta hiipuu lähes kokonaan murrosiässä sukupuolihormonien vaikutuksesta, mutta uusimmat tutkimukset osoittavat kateenkorvan toiminnan jatkuvan lievästi vielä murrosiän jälkeenkin. Magneettikuvauksessa havaittiin välikarsinan rasvakudoksen joukossa kateenkorvan jäänteitä 35 %:lla yli 60-vuotiaista tutkituista (13), ja ruumiinavauksessa otetuissa näytteissä välikarsinan rasvasta on löydetty kateenkorvaksi sopivaa imukudosta jopa 107-vuotiaalta vainajalta (14).

Tuoreessa elinluovuttajien kateenkorvakudosta koskevassa tutkimuksessa (128 luovuttajaa, ikä 2 kuukautta–73 vuotta) havaittiin normaalia kateenkorvan toimintaa aina 40 ikävuoteen saakka (15). Yli 40-vuotiailla tutkituilla kateenkorvan toiminta näytti loppuvan varsin äkillisesti eikä hitaasti hiipuen kuten aiemmin on ajateltu (KUVA 3). Samassa tutkimuksessa todettiin, että kateenkorvan toiminnan loppuessa myös vastikään kateenkorvasta poistuneiden T-solujen (recent thymic emigrants, RTE) määrä periferiassa väheni merkittävästi (15).

Kateenkorvan T-solutuotanto saattaa elpyä aikuisella vielä myöhemmälläkin iällä kanta-

solusiirtoa tai kiinteää elinsiirtoa edeltävän lääketieteellisen lymfosyyttien karsimisen jälkeen (16,17) (KUVA 3). Yli 60-vuotiailla T-solujen tuotannon palautuminen jäi kuitenkin heikoksi, mikä selittää ainakin osin hankaluudet ikäihmisten allogeenisissa kantasolusiirroissa (17). Tulokset kannustavat tutkimaan kateenkorvan toiminnan palauttamista erilaisissa kliinisissä tilanteissa kuten kantasolusiirron ja kemoterapian jälkeen tai HIV-infektiossa (18).

Synnyinäisten sydänvikojen korjausleikkausten yhteydessä lapsuusiässä kookas kateenkorva hankaloittaa pääsyä leikkausalueelle ja kateenkorva joudutaan poistamaan leikkauksessa kokonaan tai osittain. Kuvantamistutkimuksissa ja uusintaleikkauksissa on todettu, että kateenkorvakudoksen uudismuodostuskyky on varsin vähäistä (19). Sekä osittaista että täydellistä kateenkorvan poistoa seuraa välitön T-solujen määrän väheneminen, mikä koskee erityisesti naiiveja eli vielä aktivoitumattomia soluja ja RTE-soluja (20,21). T-solumäärät kuitenkin korjaantuivat valtaosalla potilaista 5–10 vuoden seurantajakson aikana, mutta noin neljänneksellä potilaista naiivien RTE-solujen määrä pysyi vähäisenä eikä heillä ha-

Ydinasiat

- ▶ T-solut kehittyvät kateenkorvassa, jossa muodostuu sentraalinen T-solutoleranssi.
- ▶ Kateenkorvan toiminta on vilkkainta sikiökaudella ja varhaislapsuudessa, uusien T-solujen tuotanto kuitenkin jatkuu keskiikään saakka.
- ▶ Diagnostisessa käytössä ei ole vielä luotettavaa tapaa mitata yksilön kateenkorvan toimintaa vastasyntyneisyyskauden jälkeen.
- ▶ Kateenkorvan primaariset sairaudet ovat harvinaisia ja niiden oirekuvat vaihtelevat vaikeista immuunipuutoksista autoimmunisairauksiin.

vaittu merkkejä kateenkorvan uudistumisesta magneettikuvauksessa (20). Toisaalta hematologisten syöpien solunsalpaajahoidojen jälkeen nuorilla aikuisilla kateenkorvan hyperplasia on kohtuullisen tavallinen ilmiö, mutta on epäselvää, liittyykö siihen kateenkorvan varsinaisen epiteelisolukon lisääntymistä vai pelkästään tymosyyttien määrän kasvua (22).

Vasta-ainetuotannon, vasta-aineiden luokanvaihdon ja rokotevasteiden on raportoitu heikentyneen ainakin kolmen vuoden ajan sydänleikkauksen jälkeen (21,23). Joissain tutkimuksissa kateenkorvan poistoon on kuvattu liittyvän lisääntynyttä infektioalttiutta lapsuudessa, mutta myös päinvastaisia tuloksia on raportoitu (21,23,24). Lisääntynyttä allergiaa tai atopiaa ei ole todettu (24). Tulokset riskistä kehittää autoimmunisairauksia ovat vaihdelleet, ja pisimmätkin seurantatutkimukset koskevat alle 40-vuotiaita potilaita (24,25). Joka tapauksessa kateenkorvan poisto aikaistaa vaihtelevassa määrin immuunijärjestelmän vanhenemista eli immunosenesenssiä, mutta tämän kliininen merkitys esimerkiksi syövän kehityksen osalta on vielä epäselvä (26). Ilmeistä kuitenkin on, että T-solujen osalta perusta toimivalle immuunijärjestelmälle syntyy pitkälti jo sikiökaudella.

Kateenkorvan toiminnan mittaaminen kliinisessä työssä

Kateenkorvan toiminnan mittaaminen komplikaatioriskien arvioimiseksi esimerkiksi ennen kiinteän elimen siirtoa tai kantasolusiirron jälkeen on houkutteleva ajatus. Valitettavasti tällä hetkellä kliinisessä diagnostisessa käytössä ei ole kovin hyviä keinoja mitata yksilön kateenkorvan toimintaa. T-solureseptorin rekombinaatioprosessin aikana syntyy DNA-renkaita (T cell receptor excision circle, TREC), jotka eivät muun DNA:n tapaan kopioidu solunjakautumisen aikana, vaan niiden määrä keskimäärin puolittuu jokaisessa jakautumisessa. Täten RTE-soluissa keskimääräinen TREC-kopiomäärä on suuri ja aktivoituneissa sekä muisti-T-soluissa pieni.

Vastasyntyneiden SCID-seulonnessa käytetään TREC-kopiomäärän mittaamista imupaperiin otetusta veripisarasta. Vastikään myös Suomessa on tietyissä sairaanhoitopiireissä käynnistetty menetelmään perustuva vastasyntyneiden seulonta (27). Pieni TREC-arvo viittaa puutteelliseen T-solutuotantoon kateenkorvassa, mutta erityisesti keskosilla seulonta tuottaa myös vääriä hälytyksiä.

Aikuisilla TREC-mittaus on vain rajallisesti käyttökelpoinen, koska T-solut ovat jakautuneet ympäristön antigeenien vaikutuksesta runsaasti ja RTE-solujen määrä on terveilläkin aikuisilla vähäinen. Tutkimuskäytössä suuren TREC-kopiomäärän on osoitettu ennustavan aikuisillakin esimerkiksi parempaa kantasolusiirrosta toipumista, mutta kliiniseen käyttöön TREC-mittaus ei ole levinnyt.

Kliinisessä käytössä on virtausytometrinen analyysi, jossa voidaan määrittää veren RTE-solujen ja naiivien solujen osuus kaikista T-soluista. Tämä menetelmä soveltuu jälleen parhaiten lapsipotilaille, koska aikuisilla normaali hajonta on suurta ja tulkinta vaikeaa muun muassa naiivien solujen pitkäikäisyyden takia. RTE-soluille käytössä olevat pintamarkerit eivät myöskään ole täysin spesifisiä näille soluille. Virtausytometrinen analyysi on toistaiseksi käytössä lähinnä immuunipuutosdiagnoosikas-
sa, ja sen tulkinta vaatii kokemusta.

Kateenkorvan koon on ajateltu heijastavan

TAULUKKO. Kateenkorvan sairaudet

Kateenkorvan synnynnäiset sairaudet	Oireet ja löydökset
DiGeorgen oireyhtymä (22q11.2 deleetio, Catch 22)	Pään ja kaulan alueen sekä sydämen kehityshäiriöt, kateenkorvan puutos tai kehityshäiriö. T-solumäärä pieni tai olematon.
Nude SCID (Foxn1-puute)	Täydellinen kaljuus, kynsien kehityshäiriö, kateenkorvan puuttuminen, vaikea kombinoitu immuunivajaus. T-solumäärä pieni tai olematon.
APECED (AIRE-puute)	Autoimmuuniendokrinopatiat, kynsien ja hiusten kehityshäiriö, krooninen kandidiaasi. Autoreaktiivisia T-soluja ja säätelijä-T-solujen toimintahäiriö. Autovasta-aineita interferoneja kohtaan.
Hankinnaiset kateenkorvan sairaudet	
Tymooma, kateenkorvan epiteelin pienen syöpäpotentiaalinen kasvain	Paratyymiset oireyhtymät eli tymoomaan liittyvät autoimmuunimanifestaatiot: n. 40 %:lla myasthenia gravis. Seuraavaksi yleisimmät ovat agammaglobulinemia eli tymoomaan liittyvä hypogammaglobulinemia ja punasoluplasia (2–5 % tymoomista). Myös oireettomia (esim. kuvantamisen sattumalöydöksiä). Metastasoituu harvoin.
Kateenkorvan karsinooma	Hyvin harvinainen. Kasvaimen aiheuttamat oireet diagnosivaiheessa tavallisempia kuin tymoomalla: laihtuminen, yskä, äänen käheys, rintakipu ja hengenahdistus. Usein diagnosivaiheessa metastasoitunut.

sen toimintaa, mutta asiaa on tutkittu lopulta varsin vähän. Lapsilla tyymusvarjon kokoa voidaan rajoitetusti arvioida keuhkokuvasta. Aikuisilla pelkkä keuhkokuva on kuitenkin riittämätön kateenkorvan kuvantamiseen, koska sidekudosta on mahdotonta erottaa varsinaisesta kateenkorvakudoksesta. Kateenkorvan rakenteen kuvantamiseen ja kasvainten diagnostiikkaan soveltuvat magneettikuvaustutkimukset. Pienessä aineistossa solunsalpaajahoidon jälkeen kateenkorvan koon kasvaminen (hyperplasia) TT-leikkeistä arvioituna ennusti hyvää immunorekonstituutiota ja nopeaa TREC-määrän suurenemista aikuisilla lymfoomapotilailla (22).

Kateenkorvan sairaudet

Kateenkorvan synnynnäisiä sairauksia tunnetaan kourallinen, ja osa niistä liittyy laajempiin kehityksellisiin oireyhtymiin (TAULUKKO). DiGeorgen oireyhtymä on ihmisen yleisin mikrodeleetio-oireyhtymä, johon liittyy kateenkorvan aplasia, sydämen ja suurten suonten sekä kilpirauhasen kehityshäiriöt ja vaihtelevasti muita kehityshäiriöitä. DiGeorgen oireyhtymän taustalla on deleetio kromosomissa 22, ja oireiston vaikeus vaihtelee deleetion koon mukaan. Kateenkorvan kehityshäiriön vuoksi potilailla on vaihtelevasti puutoksia T-soluissa (28).

Kateenkorvaan voi kehittyä kahdentyyppi-

sä epiteelisoluperäisiä kasvaimia, tymoomia ja kateenkorvan karsinooma. Tymooma on määriteltä pienen syöpäpotentiaalinen kasvaimiksi, jolla on erinomainen ennuste. Kateenkorvan karsinooma puolestaan on hyvin harvinainen aggressiivinen syöpä, jolla on huono ennuste.

Kateenkorvan kasvaimiin ja liikakasvuun liittyy erittäin usein paraneoplastisena ilmiönä autoimmuunisairauksia, joista tavallisin on autovasta-ainevälitteinen myasthenia gravis (29). Autovasta-aineiden synnyn mekanismeja ei vielä tiedetä, mutta myasthenia gravis -potilailta poistetuissa kateenkorvissa havaitaan hyvin usein ektooppisia itukeskuksia (30). Itakeskus on tavallisesti imusolmukkeessa esiintyvä organisoitunut rakenne, jossa vastaainetuotanto käynnistyy infektion yhteydessä. On siis mahdollista, että myasteniassa autovasta-aineita tuotetaan tuntemattomasta syystä kateenkorvassa. Kateenkorvan kasvaimiin liittyy myasthenia graviksen lisäksi muun muassa aplastista anemiaa ja agammaglobulinemiaa, jossa potilailla on lisääntynyt infektioherkkyys vasta-ainepuutoksen vuoksi ja paradoksaalisesti autovasta-aineista johtuvia sytopenioita.

Lopuksi

Ihmisen kateenkorva on vasta viime vuosina tutkimusmenetelmien kehittymisen myötä alkanut paljastaa monimuotoisuuttaan. Viimeisin

kateenkorvasta löydetty solutyypin muistuttaa suoliston tuft-soluja, jotka kykenevät aistimaan ympäristön kemiallisia signaaleja (31). Kateenkorvan tuft-solujen merkityksen lisäksi moni muukin kateenkorvan toimintaan liittyvä asia on vielä epäselvä. Tulevaisuudessa toivomme tutkimuksen paljastavan esimerkiksi, miten erilaiset infektiot joko kohdunsisäisesti tai elämän aikana vaikuttavat suoraan kateenkorvassa kehittyviin T-soluihin.

Hiirimalleihin perustuva tietomme kateenkorvan toiminnasta on vielä puutteellista. Hiiristä tiedämme HLA-molekyylien liittyvän keskeisenä positiiviseen selektioon, mutta kateenkorvan siirron onnistumisessa luovuttajan ja saajan HLA-yhteensopivuus ei kuitenkaan parantanut siirron onnistumista (32). Ilmeisesti muut immuunijärjestelmän solut kateenkorvan ytimessä voivat aivan yhtä lailla välittää positiivista selektiota, koska yli 60 DiGeorgen oireyhtymää sairastavaa potilasta on jo saanut HLA-testaamattoman kateenkorvasiirteen. Potilaista 70 % oli elossa noin viiden vuoden seurannan jälkeen, ja heillä oli verenkierrössään toimivia T-soluja, vaikkakaan ei aivan ikätasoisia määriä.

Kateenkorvan toiminnan parantaminen esimerkiksi allogeenisen kantasolusiirron jälkeen tai HIV-infektion aikana on aktiivisen tutkimuksen kohteena. Erilaiset systeemiset sytokiini-, hormoni- ja kasvutekijäterapiat ovat edenneet kliinisiin kokeisiin saakka (18). Ne lisäävät tehokkaasti kateenkorvan kokoa ainakin lyhytaikaisesti, mutta niiden pitkäaikaisvaikutukset ovat vielä epäselvät. Tulevaisuuden lääkäri saattaa kirjoittaa reseptin kateenkorvaan kohdistuvaan hoitoon, kun tämän päivän lääkärin on vielä tyydyttävä etsimään reseptejä vasikan kateenkorvan oikeaoppiseen paistamiseen. ■

Kateenkorvan toiminnan parantaminen esimerkiksi allogeenisen kantasolusiirron jälkeen tai HIV-infektion aikana on aktiivisen tutkimuksen kohteena. Erilaiset systeemiset sytokiini-, hormoni- ja kasvutekijäterapiat ovat edenneet kliinisiin kokeisiin saakka (18). Ne lisäävät tehokkaasti kateenkorvan kokoa ainakin lyhytaikaisesti, mutta niiden pitkäaikaisvaikutukset ovat vielä epäselvät. Tulevaisuuden lääkäri saattaa kirjoittaa reseptin kateenkorvaan kohdistuvaan hoitoon, kun tämän päivän lääkärin on vielä tyydyttävä etsimään reseptejä vasikan kateenkorvan oikeaoppiseen paistamiseen. ■

NELLI HEIKKILÄ, LL, tohtorikoulutettava

Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma,
Helsingin yliopisto
Twitter: @nellimarikki

ELIISA KEKÄLÄINEN, dosentti

Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma,
Helsingin yliopisto
HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB Kliininen mikrobiologia
Twitter: @KekalainenLab

SIDONNAISUUDET

Nelli Heikkilä: Ei sidonnaisuuksia

Eliisa Kekäläinen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CSL Behring, Sanquin, Steripolar, Sobi, GSK, Sanofi Pasteur), luottamustoimet (Scientific officer, tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto, sihteeri, Infektiotautien tutkimusyhdistys Ry, hallituksen jäsen, Suomen immunologiyhdistys Ry, hallituksen jäsen, Suomen Kliiniset Mikrobiologit Ry), hankkeet (jäsen kansallisen vastasyntyneiden SCID-seulonnan pilottiprojektissa)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SUMMARY**Thymus for clinicians**

The thymus is a primary lymphoid organ where T cells, the critical actors and regulators of adaptive immunity, develop. The importance of the thymus is reflected by the fact that congenital thymic aplasia leads to death despite refined therapy modalities. However, our understanding of this organ is still limited and principally based on mouse models. Acquired diseases of the thymus are rare and their clinical manifestations largely heterogeneous. The most common acquired thymic disease is thymic neoplasia, i.e. thymoma, and related paraneoplastic phenomena leading to diverse autoimmune manifestations. In this review, we will summarize the function of the thymus and describe situations in which the thymus may be of medical, and not only culinary, interest for a practicing physician.

KIRJALLISUUTTA

1. Miller JFAP. The golden anniversary of the thymus. *Nat Rev Immunol* 2011;11:489–95.
2. Palmer S, Albergante L, Blackburn CC, ym. Thymic involution and rising disease incidence with age. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:1883–8.
3. Rodewald HR. Thymus organogenesis. *Annu Rev Immunol* 2008;26:355–88.
4. Frank J, Pignata C, Panteleyev AA, ym. Exposing the human nude phenotype. *Nature* 1999;398:473–4.
5. Blau JN. A phagocytic function of Hassall's corpuscles. *Nature* 1965;208:564–7.
6. Le PT, Lazorick S, Whichard LP, ym. Regulation of cytokine production in the human thymus: epidermal growth factor and transforming growth factor alpha regulate mRNA levels of interleukin 1 alpha (IL-1 alpha), IL-1 beta, and IL-6 in human thymic epithelial cells at a post-transcriptional level. *J Exp Med* 1991;174:1147–57.
7. Watanabe N, Wang YH, Lee HK, ym. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature* 2005;436:1181–5.
8. Blom B, Spits H. Development of human lymphoid cells. *Annu Rev Immunol* 2006;24:287–320.
9. Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annu Rev Immunol* 2006;24:419–66.
10. Grönholm A, Junttila I, Pesu M. Luontaiset lymfosyytit - uusi immuunisoluryhmä. *Duodecim* 2016;132:820–7.
11. Vanhanen R, Heikkilä N, Aggarwal K, ym. T cell receptor diversity in the human thymus. *Mol Immunol* 2016;76:116–22.
12. Pekkarinen PT. Immunologinen toleranssi. *Duodecim* 2015;131:628–35.
13. Drabkin MJ, Meyer JI, Kanth N, ym. Age-stratified patterns of thymic involution on multidetector CT. *J Thorac Imaging* 2018;33:409–16.
14. Steinmann GG, Klaus B, Müller-Hermelink HK. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scand J Immunol* 1985;22:563–75.
15. Thome JJC, Grinshpun B, Kumar BV, ym. Longterm maintenance of human naive T cells through in situ homeostasis in lymphoid tissue sites. *Sci Immunol*, julkaistu verkossa 2.12.2016. DOI:10.1126/sciimmunol.aah6506.
16. Gurkan S, Luan Y, Dhillon N, ym. Immune reconstitution following rabbit antithymocyte globulin. *Am J Transplant* 2010;10:2132–41.
17. Castermans E, Hannon M, Dutrieux J, ym. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica* 2011;96:298–306.
18. Chaudhry MS, Velardi E, Malard F, van den Brink MRM. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: time to t up the thymus. *J Immunol* 2017;198:40–6.
19. van Gent R, Schadenberg AWL, Otto SA, ym. Long-term restoration of the human T-cell compartment after thymectomy during infancy: a role for thymic regeneration? *Blood* 2011;118:627–34.
20. van den Broek T, Delemarre EM, Janssen WJM, ym. Neonatal thymectomy reveals differentiation and plasticity within human naive T cells. *J Clin Invest* 2016;126:1126–36.
21. Roosen J, Oosterlinck W, Meyns B. Routine thymectomy in congenital cardiac surgery changes adaptive immunity without clinical relevance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:101–6.
22. Sun DP, Jin H, Ding CY, ym. Thymic hyperplasia after chemotherapy in adults with mature B cell lymphoma and its influence on thymic output and CD4(+) T cells repopulation. *Oncoimmunology* 2016;5:e1137417.
23. Kurobe H, Tominaga T, Sugano M, ym. Complete but not partial thymectomy in early infancy reduces T-cell-mediated immune response: three-year tracing study after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:656–62.
24. Gudmundsdottir J, Söderling J, Berggren H, ym. Long-term clinical effects of early thymectomy: associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2294–7.
25. Silva SL, Albuquerque A, Amaral AJ, ym. Autoimmunity and allergy control in adults submitted to complete thymectomy early in infancy. *PLoS One*, julkaistu verkossa 7.7.2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0180385.
26. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, ym. Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood. *J Clin Invest* 2009;119:3070–8.
27. Suvisaari J. B-Vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksien seulonta. HUSLAB 2019. https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=13231&terms=scid.
28. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol Rev* 2019;287:186–201.
29. Atula S, Pfau K, Salmi T, ym. Myasthenia graviksen diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2017;133:1053–62.
30. Lfeuvre CM, Payet CA, Fayet OM, ym. Risk factors associated with myasthenia gravis in thymoma patients: the potential role of thymic germinal centers. *J Autoimmun*, julkaistu verkossa 5.10.2019. DOI:10.1016/j.jaut.2019.102337.
31. Nevo S, Kadouri N, Abramson J. Tuft cells: from the mucosa to the thymus. *Immunol Lett* 2019;210:1–9.
32. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. *Front Immunol* 2013;4:322.