

Seppo Meri

Mikä on autoimmuunitauti ja miten se syntyy?

Autoimmuunitaudit ovat laaja kirjo tiloja, joissa kehon immuunijärjestelmä virheellisesti hyökkää omia kudoksiaan vastaan. Tavallisia autoimmuunitauteja ovat tyypin 1 diabetes, keliakia, nivelreuma, multipple skleroosi (MS) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (1,2). Parantuneen diagnostiikan ansiosta autoimmuunitauteja pystytään tunnistamaan aiempaa paremmin. Esimerkiksi munuaistaudeista, myosiiteista ja aivotulehduksista on useampia eri alamuotoja omine tautimekanismeineen (3). Autoimmuunitaudit voidaan diagnosoida usein varsin spesifisesti, mutta ne ovat vaikeita hoitaa. Tässä teemanumerossa käsitellään autoimmuunitautien syntymekanismeja (Kekäläinen ja Laakso, Kalantar ja Meri), diagnostiikkaa (Toivonen ym.), ilmenemistä (Grönholm, Kolho ja Arkki-la) ja hoitoa (Laakso ja Airas) eri näkökulmista.

Miksi autoimmuunitaudit syntyvät? Mikä saa kehon muodostamaan vasta-aineita ja T-soluja omia kudoksiamme vastaan? Alammeko hylkiä itseämme? Immuunijärjestelmällämme on hienovarainen kyky erotella omia rakenteita vieraista (4). Tämä on tarpeen, sillä järjestelmällä on monia eri keinoja torjua taudinaiheuttajia. Ilman erottelukykä ja monia suojamekanismeja näiden biologisella voimalla tuhottaisiin helposti omia soluja ja kudoksia. Häiriöitä itsetunnistuksessa kuitenkin esiintyy, ja ne ilmenevät autoimmuunitauteina tai muun tyyppisinä reaktioina omia kudoksia vastaan. Joskus saman taudinkuvan voi aiheuttaa geenimutaatio tai autoimmunitaetti. Esimerkiksi perinnöllisen angioödeeman (HAE) ja hemolyttisyyden oireyhtymään (HUS) synnä

voivat olla mutaatiot komplementin C1-inhibiittorissa (HAE) ja faktori H:ssa (HUS) tai vasta-aineet niiden reaktiivisia kohtia vastaan (5,6). HUS-taudin voi aiheuttaa myös infektio (EHEC-bakteerin shigatoksiini). Joihinkin mutaatioihin voivat liittyä sekä immuunipuutokset että autoimmunitaetti (7, Grönholm, tässä numerossa).

Autoimmunitaetin taustalla on monia tekijöitä: geenit, mikrobit, ympäristö, ravinto, metabolia ja muutokset omassa rakenteissa (8, Kalantar ja Meri, tässä numerossa). Erityisesti

sikiökehityksen yhteydessä ja lapsuusaikana, ja pienessä määrin myös myöhemmin, kateenkorvassa "avataan" genomia ja esitellään siellä koodattuja proteiineja tilapäisesti immuuni-

järjestelmälle tutkittavaksi (9). Koska kyse on elimistön omista proteiineista, vaikkapa kudosten kollageenirakenteista tai insuliinista, näitä tunnistavat solut pitää eliminoida T-solujen repertuaarista, jotteivät ne aiheuttaisi myöhemmin autoimmunitaettia. Tämän niin sanotun sentraalisen toleranssin muodostamiseen osallistuvien tekijöiden, kuten transkriptiofaktori AIRE:n, toimintaa tunnetaan vielä niukasti. Sekä AIRE:n että toisen tärkeän T-solujen toimintaa säätelevän transkriptiofaktori FoxP3:n, puutoksiin liittyykin hyvin vaikeita ja monimuotoisia autoimmuunitautisyndroomia (10).

Myös elimistön immunologisen puhtaanapidon ongelmat voivat altistaa lupus erythematosus disseminatuksen (SLE) tapaiselle autoimmuunitaudille, jolle esimerkiksi vaurioituneista soluista vapautuvaa materiaalia saada riittävästi siivottua pois ennen kuin se käynnistää autoreaktiivisuuden. Poissiivoamiseen osallis-

Taustalla usein puuttuva toleranssi, infektiot ja rakenteiden muuttumiset

TAULUKKO. Tunnettuja tekijöitä autoimmuunitaudeissa.

Tauti	HLA	Antigeeni	Entsyymi	Modifikaatio
Nivelreuma	DR4	Kollageeni	PAD	Sitrullinaatio
Keliakia	DQ2	Gliadiini	tTG	Deamidaatio
T1D	DR3/DR4	Insuliini	GAD	Dekarboksylaatio
MS	DR2	MBP	?	?
Narkolepsia	DQ6	Oreksiini?	POMT1?	Mannosylaatio?

HLA, Human Leukocyte Antigen; T1D, tyypin 1 diabetes; MS, multipeli skleroosi; MBP, myelin basic protein; PAD, peptidyl-arginyl-deiminase; tTG, tissue transglutaminase; GAD, glutamic acid decarboxylase; POMT1, protein-O-linked mannosyl transferase. Muokkaan entsyymien aikaansaaman modifikaation voivat laukaista esimerkiksi infektiot, trauma tai metaboliset tekijät.

tuvat esimerkiksi komplementti, CRP, DNAasi-entsyymi ja makrofagit. Komplementin C1q:n, DNAasin tai makrofagien IRF5-tekijän puutokset usein johtavat SLE:n kehittymiseen (11). CRP:n välttämättömyyden puolesta puhuu se, ettei kenelläkään maailmassa ole todettu sen puutosta.

Autoimmuunitaudin voivat laukaista infektiot ja kudonsvauriot. SLE:n perhosihottuma kasvoissa on tyypillisesti seurausta auringonvalon aiheuttamasta keratinosyyttivauriosta. Tällöin soluista vapautuu kromatiinia ja solukalvoriekaleita. Puhtaanapitohäiriön vuoksi niitä voi kertyä verisuonten seinämiin ja immuunikudoksiin, joissa ne aiheuttavat vaskuliittia ja sekundaarisesti immuunireaktioita DNA:ta ja fosfolipidejä vastaan. Elimistön rakenteet muuttuvat ikääntymisen, infektioiden, tupakoinnin, ravinnon ja erilaisten kemikaalien ja metabolisten tapahtumien myötä. Posttranslationalien modifikaatioiden seurauksena voi syntyä rakenteita, joille meillä ei ole toleranssia. Valkuaisten muuntumisten seurauksena niihin voi syntyä peptidijaksoja, jotka kykenevät sitoutumaan HLA- eli kudostyyppimolekyyleihin.

HLA-kudostyyppien monimuotoisuuden vuoksi sairastumisalttius autoimmuunitauteihin on yksilöllistä. Oheiseen taulukkoon on kerätty tunnettuja tekijöitä autoimmuunitaudeissa: niille altistava HLA-tyyppi, autoantigeeni, sen modifikaatio ja modifikaatiota mahdollisesti aiheuttava tekijä. **TAULUKOSTA** hahmottuu yksi mahdollinen peruskaava autoimmunitietin kehittymiselle, mikä selittänee osan autoimmuunitautien patogeneesistä. Autoimmuunitaudille altistaa tietty HLA-molekyyl, johon sitoutuu muokkautunut oman valkuaisen peptidi. Keliakiassa tunnetaan varmuudella ulkoinen an-

tigeeni (gluteeni), joka ylläpitää tautia (12). Muokkaava entsyymi, kudostransglutaminaasi (tTG), deaminoi gluteenin peptidien glutamiineja HLA II -luokan DQ2- tai DQ8-molekyyleihin sitoutuviksi glutamaateiksi. Koska kudostransglutaminaasi sitoutuu kovalentisti gluteeniin, tulee sekin immuunireaktion kohteeksi jouduttuaan gluteenin mukana antigeenia esitteleviin soluihin. Immuuniaktivaatio johtaa T-soluvälitteiseen ohutsuolen epiteelisolukerroksen vaurioitumiseen ja joskus myös kudostyypin muuttamiseen iholla, suun limakalvolla, hampaissa tai keskushermostossa. Vasta-aineita syntyy sekä gluteenia että kudostransglutaminaasia kohtaan. Nivelreumassa kudosten kollageenin ja solujen vimentiniin sitrullinoituminen johtaa neoantigeenien muodostumiseen ja immuunireaktioon niitä vastaan. Erilaisia posttranslationalisia muutoksia voi olla kymmeniä.

Jos jotain hyötyä autoimmunitetistä voi katsoa olevan, niin sellaista on sen tarjoama mahdollisuus diagnosoida tarkasti monia, joskus varsin monimuotoisiaakin tauteja. Kuten Toivosen ym. artikkelissa (tässä numerossa) todetaan, autovasta-aineilla voidaan tunnistaa noin 80 erilaista tautia, esimerkiksi tyypin 1 diabetes, keliakia ja nivelreuma. Yhteensä erilaisia autoimmuunitauteja tunnetaan satakunta ja uusia tauteja tai aiempien variantteja löydetään aika ajoin. ■



SEPPO MERI, professori
Bakteriologian ja immunologian osasto,
Translationaalisen immunologian
tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto
Klininen Mikrobiologia,
Diagnostiikkakeskus, HUS

KIRJALLISUUTTA

1. Vaarala O, Seppänen M, Eklund K, ym. Immuunisairaudet. Kirjassa: Immunologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2024.
2. Mäkimattila S, Valma Harjutsalo V. Tyypin 1 diabetes ja muut autoimmuunisairaudet. Duodecim 2021;137:2419–25.
3. Hietaharju A, Tienari P. Autoimmuunienkefaliitit. Duodecim 2021;137:1933–40.
4. Kisielow, P. How does the immune system learn to distinguish between good and evil? The first definitive studies of T cell central tolerance and positive selection. Immunogenetics 2019;71:513–8.
5. Bouchard LJ, Hyry H, Meri S. Perinnöllinen angioödeema. Duodecim 2012;128:2547–54.
6. Kaartinen K, Martola L, Meri S. Epätyypillinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä. Duodecim 2017;133:539–47.
7. Grönholm J, Seppänen M. Immuunivajeiden mekanismit – uuden äärellä. Duodecim 2020;136:2591–600.
8. Hänninen A, Lahesmaa R, Knip M. Tyypin 1 diabetes ja autoimmuuniteetin yhteys ympäristöömme. Duodecim 2017;133:1728–34.
9. Heikkilä N, Kekäläinen E. Kateenkorvaa kliinikolle, sopivina suupaloina. Duodecim 2020;136:2116–23.
10. Kekäläinen E, Tuovinen H, Joensuu J, ym. A defect of regulatory T cells in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Immunol 2007;178:1208–15.
11. Cook HT, Botto M. Mechanisms of disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:330–7.
12. Salmi T, Lindfors K, Kurppa K, ym. Keliakia. Duodecim 2017;133:1681–8.