

Ohutsuolen immunologia

Katri Kaukinen

Synnynnäinen immuunivaste **346** Hankinnainen immuunivaste **347** Limakalvon homeostaasin rikkoutuminen **349**

Ohutsuolen limakalvo altistuu päivittäin suurille määrille erilaisia antigeeneja, kuten ruuan partikkeille, bakteereille ja viruksille. Terve ohutsuoli toimii suodattimena, joka päästää läpi tarpeelliset ravintoaineet ja makromolekyylit, mutta estää samalla haitallisten antigeenien pääsyn ja leviämisen elimistöön. Tällaista antigeenivyöryä vastaan ohutsuoli puolustautuu fysikaalisten ja kemiallisten mekanismien lisäksi immunologisen puolustusjärjestelmän avulla. Terveille ihmisille kehittyä niin sanottu oraalinen toleranssi ruoka-aineita ja suoliston normaalia bakteeriflooraa vastaan. Tällöin suolen luumeniin tulleet aineet eivät enää saa aikaan paikallista tai systeemistä immunologista aktivoitumista, ja siten elimistö ei ylireagoi ravinnon antigeeneja kohtaan. Keliakiassa, kroonisissa tulehduksellisissa suolistosairauksissa ja allergisissa taudeissa tällaiset säätelymekanismit ovat häiriintyneet ja ohutsuolen limakalvon poikkeavalla immunologisella vasteella katsotaankin olevan keskeinen merkitys näiden tautien patogeneesissa.

Synnynnäinen immuunivaste

Synnynnäinen immuunivaste on ensimmäinen taudinaiheuttajan kohtaama elimistön puolustus-

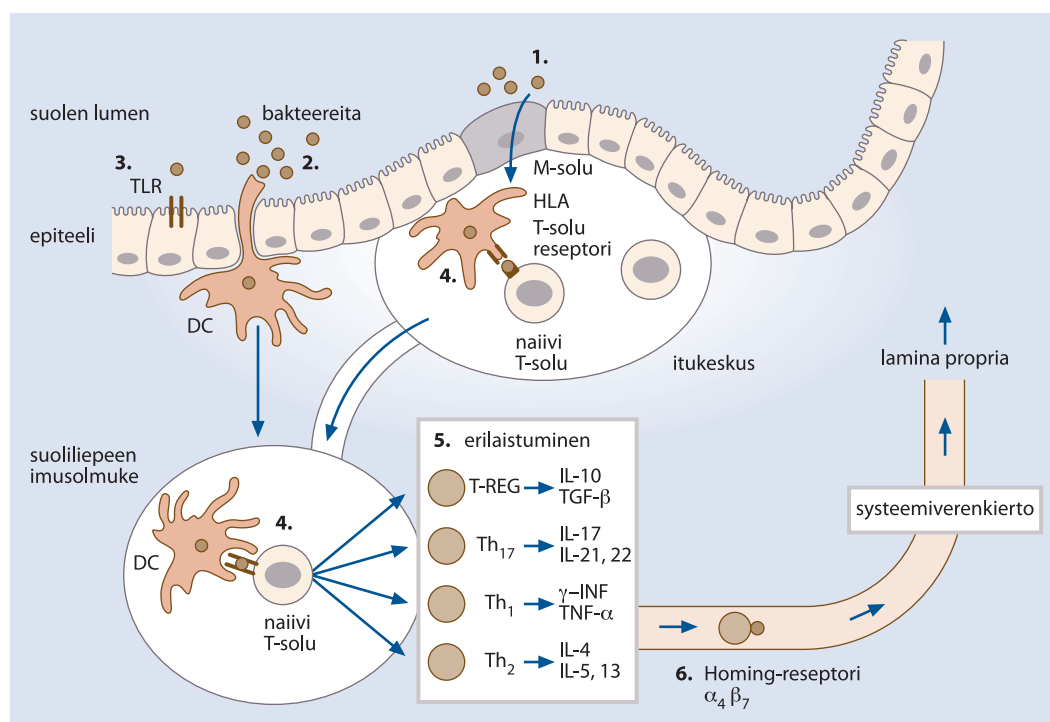
järjestelmä, joten sen tarkoituksena on reagoida nopeasti. Se reagoi aina samalla ja varsin karkealla tavalla elimistöön kohdistuvia hyökkäyksiä vastaan. Synnynnäinen immunitetti ei muodosta immunologisia muistijälkiä. Suolen limakalvon epiteelisolut ja niiden väliset tiiviit liitokset sekä solujen spesifit kuljettajaproteiinit ja ionikanavat muodostavat tiukasti kontrolloidun raja-aidan suolen luumenin sisällön ja elimistön välille. Mahahapot, suoliston ruuansulatusentsyymit ja sappihapot voivat tuhota ruuansulatuskanavaan päässeitä mikrobeja ja pilkkoa valkuaisaineita pienemmiksi molekyyleiksi vähentäen samalla näiden antigeenettisiä ominaisuuksia. Suoliston peristaltiikka, suolen normaali bakteerifloora ja epiteeliä peittävä limakerros puolestaan ovat tärkeitä ensilinjan puolustuksessa estämässä haitallisten mikrobien ja muiden antigeenien tarttumista epiteelisoluihin torjuen siten niiden pääsyn suolen luumenista elimistöön. Lisää apua limakalvon puolustukseen saadaan kryptien pohjilla sijaitsevien Panethin solujen erittämistä antibakteerisista aineista, lysotsyymistä ja defensiineistä. Limakalvon sisällä fagotsytoivat solut, luonnolliset tappajasolut, dendriittisolut ja komplementti eliminoivat suuren osan patogeeneista. Lisäksi eosinofiilit aktivoiduttuaan vapauttavat solunsisäisistä granuloistaan moninaisia sytotoksisia aineita ja immunomodulatorisia sytokiineja, jotka osallistuvat limakalvopuolustukseen erityisesti loisia vastaan.

Suoliston normaalin bakteeriflooran monet solurakenteet ja erittyvät metaboliitit vaikuttavat suoraan limakalvon immuunipuolustuksen solujen kypsymiseen. Puolustusjärjestelmistä on löydetty mekanismeja, joilla se erottaa elimistön omat bakteerit patogeeneista. Limakalvon homeostaasi ja merkittävä osa synnynnäistä immunitaettia mikrobeja vastaan perustuu epiteeli- ja dendriittisolujen sekä makrofagien kykyyn tunnistaa hahmontunnistusreseptorien välityksellä mikrobeissa olevia, mutta elimistölle vieraita, tiettyjä molekyyliarakenteita. Tällaisia molekyyliarakenteita ovat esimerkiksi gramnegatiivisten bakteerien lipopolysakkaridi, grampositiivisten bakteerien seinämän peptidoglukaani, bakteerien flagelliini, virusten kaksois- ja yksöiskierretty RNA sekä sienten seinämärakenteen glukaani. Suolen limakalvolla keskeisimpiä hahmontunnistusreseptoreita ovat Tollin kaltaiset reseptorit (Toll-like receptors, TLR) sekä intrasellulaariset NOD (nucleotide binding oligomerisation domain) -proteiinit. Kun immuunisolun hahmontunnistusreseptori kohtaa tietyn mikrobirakenteen, käynnistyy monipolvinen solunsisäinen reaktioketju, joka johtaa tulehdusvälittäjäaineiden, kuten NFκB:n, vapautumiseen. Tämä puolestaan vaikuttaa solun geenien luentaan, minkä seurauksena solu alkaa ilmentää lukuisia mikrobi-infektion torjunnan kannalta tärkeitä liukoisia molekyylejä, kuten defensiinejä, interferoneja ja interleukiineja. Hahmontunnistusreseptorien lukumäärä antigeenia tunnistavissa soluissa voi rajoittaa immunoaktivaation määrää. Kaiken kaikkiaan syntyneen immunoreaktion tavoitteena on ylläpitää suolen limakalvon epiteelin yhtenäisyyttä ja estää liiallisen tulehdusreaktion kehittymistä. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan osalla Crohnin tautia sairastavista potilailla on mutaatioita NOD2-geenissä, ja on arveltu, että viallinen NOD2-proteiini voi häiritä limakalvon puolustusreaktioita suoliston bakteereja vastaan johtaen limakalvon krooniseen tulehdukseen ja Crohnin taudin kehittymiseen.

Hankinnainen immuunivaste

Jatkuva antigeenien keräily suolen luumenista elimistöön on tärkeää suoliston immunitaetin kehittymiselle. Epiteelisolujen edellä mainittujen hahmontunnistamisreseptorien lisäksi antigeenit voivat kulkeutua limakalvon sisälle niin sanottujen M-solujen kautta tai dendriittisolut voivat suoraan kerätä bakteereita epiteelisolujen välistä työntämiensä ulokkeiden avulla (ks. kuva 43.1). M-solut ovat erilaistuneita enterosyyttejä, jotka ovat adaptoituneet antigeenin vastaanottamiseen. Epiteelin alla olevissa limakalvon paikallisissa itukeskuksissa (Peyerin plakit) ja niistä edelleen laskusuunnassa olevissa suoliliepeen imusolmukkeissa antigeenia esittelevät solut, kuten dendriittisolut ja makrofagit, fagosytoivat, pilkkovat ja muokkaavat ohutsuolen limakalvon sisään päässeeseen vieraan antigeenin. Käsittelyn jälkeen nämä antigeeniset peptidit liittyvät solun pinnan HLA-luokka II:n molekyyleihin, minkä jälkeen ne esitellään naiiveille T-soluille, jolloin ne aktivoituvat ja erilaistuvat sytokiinin ohjaamina joko Th1-, Th2- tai Th17-soluiksi (efektorisolut: sytotoksiset ja auttaja T-solut) tai sääteleviksi T-soluiksi (regulatoriset T-solut). Tästä alkaa hankinnainen (adaptiivinen) immuunivaste, joka siis kohdistuu aina tiettyä spesifiä antigeenia kohtaan. Aktivoitujen lymfosyyttien pintaan tulee myös tunnistajamolekyylejä, niin sanottuja homing-reseptoreita (selektiinit, integriinit kuten α4-β7-integriini ja kemokiinireseptorit kuten CCR9), joiden avulla lymfosyytit kulkeutuvat suoliliepeen imusolmukkeista lymfakierron kautta verenkiertoon ja edelleen takaisin ohutsuolen limakalvon lamina propriaan (ks. kuva 43.1). Suoliston paikallinen verenkiero, suonien endoteeli ja endoteelin adheesiomolekyylit puolestaan toimivat eräänlaisena portinvartijana säädelleessään tulehdusolujen palaamista takasin suolen limakalvolle.

Lamina propriaan palanneet lymfosyytit huolettaivat elimistön immuunipuolustuksesta, ja onkin huomionarvoista, että suurin osa elimistön lymfosyyteistä sijaitsee ohutsuolen limakalvolla. Sytotoksiset lymfosyytit suojaavat elimistöä solunsisäisiä patogeeneja vastaan, ja ne voivat tuhota kohdesolujaan apoptoosin välityksellä. Lisäksi nämä voivat erittää sytokiineja, jotka



Kuva 43.1. Suolen limakalvon soluvälitteinen immuunivaste: 1) Antigeeni pääsee elimistöön suolen luumenista M-solujen kautta tai 2) dendriittisolujen poimimana epiteelisolujen välistä; 3) myös Tollin kaltaiset reseptorit (TLR) voivat tunnistaa bakteerirakenteita. 4) Itukeskuksissa ja suoliliepeen imusolmukkeissa antigeenia esittelevät solut (esim. dendriittisolut, DC) esittelevät antigeenin naiiville T-soluille. 5) Aktivoituneet solut erikoistuvat sytokiinin vaikutuksesta. 6) Niin sanottujen homing-reseptorien ansiosta aktivoituneet solut palaavat verenkierron kautta takaisin suolen limakalvoon, missä ne osallistuvat immuunipuolustukseen.

säätävät paikallista tulehdusreaktiota. Antigeenin aktivoimat auttaja T-solut puolestaan saavat aikaan B-solujen erilaistumisen plasmasoluiksi, jotka edelleen alkavat tuottaa vasta-aineita aktiivoinnin aiheuttanutta antigeenia kohtaan. Suolessa pääasiallinen immunoglobuliini IgA tuotetaan dimeerinä, ja se kuljetetaan suolen luumeniin polyimmunoglobuliiniinireseptorin avulla. Suolen luumenissa ja limakalvon pinnassa IgA kykenee sitomaan antigeeneja eliminoiden ne sekä estäen niiden kiinnittymisen ja kulkeutumisen epiteelisoluihin. Lisäksi IgA voi kuljettaa lamina propriassa sitomaan antigeeneja takaisin suolen luumeniin. Antigeenispesifiset IgA-luokan vasta-aineet ovat tärkeitä hankinnaisessa immuunipuolustuksessa, mutta viimeaikaisen tutkimuksen mukaan IgA:ta voidaan

tuottaa myös ilman T-solujen tukea ja IgA voi osallistua luonnolliseen limakalvopuolustukseen myös antigeenialtistuksen varhaisvaiheessa. Limakalvolla regulatoriset T-solut puolestaan vaimentavat sytotoksisten ja auttaja T-solujen reaktiivisuutta elimistön omia kudoksia kohtaan ja hillitsevät liiallisia T-solureaktioita kroonisissa infektioissa ehkäisten kudosaivurioiden muodostumista sekä osallistuen immunologisen toleranssin kehittymiseen. Intraepiteeliaalisten lymfosyyttien merkitys limakalvon immuunipuolustuksessa on huonommin tunnettu. On arveltu, että niillä on sytotoksisia vaikutuksia ja ne pystyvät erittämään sytokiineja sekä osallistumaan epiteelin uusiutumisen säätelyyn.

Hankitun immunitetin erikoispiirteensä on myös se, että kohdattuaan uuden taudinaiheut-

tajan se muodostaa kyseiselle antigeenille spesifisiä muistisoluja. Vaikka alun perin hankittu immunitetti kehittyy hitaasti, tutun taudinaiheuttajan hyökätessä elimistön kimppuun uudelleen saadaan nopea immunologinen reaktio immunologisen muistin takia. Jokaiselle ihmiselle kehittyy elämän myötä yksilöllinen puolustusjärjestelmä, joka ei periydy.

Limakalvon homeostaasin rikkoutuminen

Terveellä limakalvolla sekä synnynnäisen että hankitun immunitetin proinflammatoriset mekanismit puolustavat elimistöä taudinaiheuttajia vastaan estäen suolen lumenin sisäisten antigeenien ekstensiivisen pääsyn syvemmälle limakalvoon. Suolen normaali bakteerifloora ja erinäiset anti-inflammatoriset puolustusmekanismit osaltaan rajoittavat immuunivastetta ja kudosvauriota. Limakalvon efektorisolujen (sytotoksiset ja auttaja T-solut) ja regulatoristen T-solujen toiminta on tasapainossa ja suoliston immunologinen homeostaasi kunnossa.

Limakalvon tulehtuessa tämä tasapaino järkyttyy. Taustalla voi olla isännän geneettisestä syystä oleva poikkeava immuunivaste. Tällaisia ovat esimerkiksi immunoglobuliinien puutostilat tai edellä mainittu Crohnin taudissa todettu NOD2-geenin virhe. Toisaalta liiallinen altistuminen patogeenisille mikrobeille tai toksineille voi ylikuormittaa limakalvon kyvyn puolustautua jopa henkilöllä, jolla on täysin normaali immuunijärjestelmä. Mikrobilääkekuurit saattavat muuttaa normaalin bakteeriflooran antamaa limakalvosuojaa, jolloin patogeenit pääsevät lisääntymään suolessa ja etenemään limakalvolla. Myös erinäiset ruuan antigeenit (esim. vehnän gluteeni) ja elimistön stressitila voivat johtaa limakalvoesteen häiriintymiseen, epiteelin tiivisliitosten rikkoutumiseen ja limakalvon lisääntyneeseen läpäisevyyteen. Tulehdusvasteen osa-alueiden poikkeavuudet voivat johtaa siihen, että limakalvon suojaavat ja korjaavat puolustus-

mekanismit ovat suhteessa vähäisemmät kuin tulehdusta edistävät reaktiot ja lopputuloksena voi olla limakalvon krooninen tulehdustila.

Suolen immunologisten mekanismien tutkimus on tällä hetkellä vilkasta maailmanlaajuisesti. Tarkoituksena on kehittää suoliston kroonisiin tulehdustauteihin, esimerkiksi Crohnin tautiin, haavaiseen paksunsuolitulehdukseen, keliakiaan ja ruoka-allergioihin, uusia hoitomuotoja, kuten oraalin siedätyshoito, antigeenin rakennetta muokkaava tai tulehduksen välittäjäaineiden vaikutusta estävä lääkehoito. Taulukossa 43.1 on esitetty mahdollisia kohteita puuttua suoliston immunologiaan. Tällä hetkellä näihin hoitomuotoihin liittyy vielä useita avoimia kysymyksiä. Aihetta lähestytään myöhemmin tarkemmin erikseen kunkin taudin kohdalla.

Taulukko 43.1. Mahdollisia kohteita puuttua limakalvon tulehdusreaktioon. Monet vaikutusmekanismeista ovat vielä hypoteeseista.

Kohde	Vaikutusmekanismi
Antigeeni	Eliminoidaan patogeeninen bakteerikanta (mikrobilääke, probiootti), pilkotaan antigeeni vaarattomaksi (gluteeni protei-naaseilla).
Limakalvoeste	Epiteelin läpäisevyyden korjaus (zonuliini)
Antigeenia esittävän solun ja T-solun kontakti	Estetään luontaisen immunitetin reaktioketjun etene-minen (NF-κB-inhibiittori), manipuloidaan T-solun kostimulatorisia molekyylejä ja estetään T-soluaktivaatio (CTLA-vasta-aine).
Sytokiinien reseptorit	Proinflammatoristen syto-kiinien vähentäminen (anti TNFα, anti IL12) ja lisätään anti-inflammatorisia sytokiineja.
Solujen takaisin-paluu limakalvolle (homing)	Estetään T-solujen takaisin-paluu (homing) ja solujen tarttuminen endoteelisoluihin (anti CCR9).
Inflammatoriset välittäjäaineet	Estetään inflammatoriset reaktioketjut.

Kirjallisuutta

- Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nature Review Immunol* 2010; 10: 735–44.
- Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity* 2008; 28: 740–50.
- Hill D A, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 623–67.
- Mowat A M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Review Immunol* 2003; 3: 331–41.
- Tsuji N M, Kosaka A. Oral tolerance: intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T-cells. *Trends Immunol* 2008; 29: 532–540.
- Turner J R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Review Immunol* 2009; 9: 799–809.