

## Reuman puhkeamisen jäljillä

Reuma-lehti 2/2013

**Jami Mandelin tutkii immuunipuolustusjärjestelmän virheellistä toimintaa. Interleukiini-17 näyttää olevan keskeinen proteiinijoukko, kun nivelreuma puhkeaa. Jos sen virheellistä toimintaa voitaisiin estää sairauden alkuvaiheessa, kipu ja kudostuhot vähenisivät.**

**Interleukiini-1 -perhe** käsittää joukon pieniä proteiineja. Niitä nimitetään vähäisten molekyyliketjuissa havaittavien eroavaisuuksiensa vuoksi aakkosten kirjaimin seuraavasti: interleukiini-17-A...17-F.

Interleukiini-17-perhe on tieteellisesti kiinnostava terveyteen ja sairauteen vaikuttava proteiinien joukko. Tutkimuskirjallisuudessa ne määritellään potentiaalisiksi molekyyleiksi, jotka virheellisesti toimiessaan olisivat keskeisiä tekijöitä autoimmuunisairauksista mm. nivelreuman synnyssä.

Interleukiini-17-proteiini syntyy auttaja-T-solujen alaryhmä Th17:n toiminnan vaikutuksesta. Auttaja-T-solujen tehtävänä on auttaa immuunipuolustusjärjestelmän soluja toimimaan taudinaiheuttajia vastaan.

Interleukiini-17 on yksin heikko tekijä, mutta vahva yhdessä tiettyjen muiden proteiinien kanssa. Se on aina läsnä siellä, missä ilmenee nivelreuman oireita. Parhaiten tunnetaan sen toimintaa yhteistyössä TNF-alfa-proteiinin kanssa.

”Keskeisin ja jännittävin piirre interleukiini 17 -proteiinissa on sen kyky moninkertaistaa TNF-alfan sairautta aiheuttava toiminta”, kertoo filosofian tohtori Jami Mandelin, joka johtaa [Biomedicumissa](#) Helsingin yliopistossa tapahtuvaa interleukiini 17:n toimintaan liittyvää tutkimusprojektia.

Kyse on TNF-alfan vaikutuksesta syntyvien, sairautta aiheuttavien proteiinien tuotannon lisääntymisestä. Sairausproteiineja ovat esimerkiksi COX-2, CCC-20, interleukiini-6 ja matriksin metalloproteaasi -3. Näiden proteiinien tuotannon lisääntyminen ihmiskehossa pahentaa sairautta.

Mandelinin mukaan on mielenkiintoista tutkia, voiko kaikkiin sairautta pahentaviin proteiineihin vaikuttaa samanaikaisesti estämällä taustavaikuttajien, interleukiini-17:n ja TNF-alfan yhteistyötä. Jos tämäntapainen vaikuttaminen osoittautuu mahdolliseksi, avautuu mullistavia mahdollisuuksia autoimmuunitautien synnyn selittämiseen ja lääkehoitoon.

### **Siivoojasolujen toimintavirhe aloittaa sairaudet**

Koko sairastumisen taustalla on kuitenkin kysymys siitä, että sairautta stimuloivat proteiinit, tässä interleukiini-17 yhdessä TNF-alfan kanssa, pystyvät immuunipuolustusjärjestelmän solujen tasolla aiheuttamaan virheellisen toiminnan. Solut eivät enää jostain syystä tuekaan terveyttä vaan kehittävät sairautta.

Keskeinen asema immuunipuolustusjärjestelmässä on makrofageilla, jotka ovat elimiston siivoojia eli syöjäsoluja. Ne syövät vieraksi tunnistamiaan mikrobeja ja vierasaineita.

Mandelinin tutkimusryhmä on ottanut kohteekseen immuunipuolustusjärjestelmän soluista juuri syöjäsolut eli makrofagit ja kuinka vuonna 1993 löydetty auttaja-T-solujen alaryhmä Th17 toimii suhteessa makrofageihin.

Mandelinin hypoteesin mukaan niillä on vastaava merkitys makrofagien toimintaan kuin paremmin tunnetuilla auttajasoluilla, jotka tunnetaan nimillä Th1 ja Th2.

Auttaja-T-solujen alaryhmä Th17 löytyi, kun tutkijat löysivät ihmisestä sytokiineja, mm. interleukiini 17:n, joita ei voitu osoittaa aikaisemmin tunnettujen auttajasolujen Th1 tai Th2 tuotoksiksi (Th1 ja Th2 kuvattiin tieteellisessä julkaisussa ensimmäistä kertaa vuonna 1986). Th17 ja interleukiini 17 yhdistettiin toisiinsa 1990-luvun lopulla. Pian sen jälkeen yhteys kytkettiin autoimmuunisairauksiin, mm. nivelreumaan.

## **Genetiikka ja ympäristökijät vaikuttavat taustalla**

Ennen kuin syöjäsolut, makrofagit, menettävät kykynsä puolustaa ihmistä sairaudelta, on toki tapahtunut paljon. Reumasairaudet ovat monitekijäisiä, joten kovin monessa taustaselittäjässä on syytä ennen taudin puhkeamista.

Reumasairautta edeltävä tapahtumien ketju tulee ainakin kahdesta suunnasta: toisesta suunnasta vaikuttaa ihmisen genetiikan laukeaminen antaen taudille mahdollisuuden päästä esille, toisesta suunnasta vaikuttavat ympäristökijät. Genetiikka ja ympäristökijät muodostavat oman sairastumiseen johtavan kentän.

Reumasairauksien genetiikasta tiedetään jo paljon, vaikka niiden syntyyn ei vaikutakaan jokin määritelty geenivirhe. Jo kauan on tiedetty, että nivelreumaa sairastavilla on tiettyjen kromosomi 6:ssa sijaitsevien geenien yliedustusta. Reumagenetiikan keskeisin tutkimuskohde on kromosomi 6:ssa sijaitseva HLA-alue.

Ympäristökijät ovat myös mielenkiintoisia sairastumisen aihettajia. Ihmisen itsensä sisällä vaikuttavat ympäristökijät ovat todennäköisiä selittäjiä tautien synnyssä. Esimerkiksi dosentti **Oili Kaipiainen-Seppänen**on epidemiologisissa tutkimuksissaan selittänyt nivelreuman hienoista vähenemistä siten, että vähenevään suuntaan vaikuttaisivat tuberkuloosi- ja helikobakteerien väheneminen populaatiossa.

## **Interleukiini-17 ilmestyy varmuudella kuvaan mukaan sairauden alussa**

Paljon on siis jo tapahtunut ihmiskehossa ennen nivelreumaan sairastumista. Sairastuminen on aikajanalla se kohta, jolloin sairauteen voi käytännössä ensimmäistä kertaa puuttua. Terveelliset ja kohtuulliset elintavat auttavat ihmistä pysymään terveenä, mutta eivät lopultakaan takaa terveyttä.

Jami Mandelin kertoo, että interleukiini-17 näyttää olevan keskeinen toimija erityisesti silloin, kun nivelreuma puhkeaa. Jos juuri sairauden alkuvaiheessa pystyttäisiin iskemään estämällä interleukiini-17:n toimintaa, voitaisiin kudostuhoa estää. Sekin on vielä selvittämättä, miten virheellinen prosessi käynnistyy, alkaako se esimerkiksi siten, että ensin kudoksessa jotain hajoaa ja sen jälkeen alkaa autovasta-aineiden syntyminen, vai tapahtuuko kaikki juuri

päinvastoin, jolloin autovasta-aineet syntyvät kaikkein ensimmäisinä.

Mandelinin tutkimusryhmä on tutkinut, mihin soluihin interleukiini-17 -proteiinit vaikuttavat. He ovat löytäneet seuraavat solut, joiden toiminnassa sillä on merkitystä:

- sidekudossolut eli fibroblastit
- verisuonten pintasolut, joiden läpäisevyys tulehdussoluille lisääntyy interleukiini-17:n toiminnan vuoksi.
- Sekä jo edellä mainitut makrofagit.

## **Interleukiini-17 ja kivun synty**

Interleukiini-17 -proteiinin lähin kumppani on TNF-alfa-proteiini. Yhdessä niiden arvioidaan olevan vahvoja tekijöitä mm. nivelreuman synnyssä. Tätä teoreettista mallia on käytetty hyödyksi kehitettäessä nivelreumaan tehokkaasti vaikuttavia biologisten lääkkeiden ryhmää TNF-alfan estäjiä. Kun lääke estää TNF-alfaa, jää interleukiini-17 yksinäiseksi eikä pysty toimintaan.

Interleukiini-17 on varteenotettava ehdokasmolekyyli myös MS-taudin syntyä koskevassa teoreettisessa tutkimuksessa. Molekyylin toimintaa on testattu hiirimallilla.

Nivelreumaan liittyy kipu, jonka taustalla on COX-2:n määrän nousu. Nousuun vaikuttavat yhdessä TNF-alfa ja interleukiini-17. Tätä kipumekanismia on tutkimuksessa lähestytty siten, että on etsitty menetelmiä vaikuttaa interleukiini-17:n toimintaan ja sen kautta kipua aiheittävän COX-2:n toimintaan.

## **Lääketutkimuksen tavoitteena ihmisproteiineihin vaikuttaminen**

Jos lääketutkimuksessa onnistutaan kehittämään lääkeaine, jolla vaikutetaan suoraan ihmisproteiiniin, pystytään lääkkeellä vaikuttamaan suoraan taudin syntyvaiheeseen, ikään kuin katkaisemaan taudin kierre ennen sen syntymistä.

Tämä uusi näkökulma ohjaa uudenlaisten viruslääkkeiden kehittämistä. Tutkimuksen tavoitteena on, että vaikkapa pandemioina eteneviä viruksia vastaan (mm. sikainfluensa, lintuinfluensa) löytyisi lääke, jolla vaikutetaan suoraan ihmissoluun siten, että virus ei pääse tunkeutumaan ihmiseen.

Lääkkeen kehittämiseksi on löydettävä proteiini, jota ihmissolu ei tarvitse, mutta josta virus on riippuvainen aiheuttaessaan sairautta.

*(Lähde: National Geographic, Virus kukistetaan muuttamalla sen elinympäristöä, 21.1.2010.)*

Tällä uudella strategialla tuotettu viruslääke on HIV:n nujertamiseen kehitetty Maraviroc, joka salpaa HIV-viruksen tarvitseman reseptorin. Ilman tämän reseptorin apua HIV-virus ei pysty tunkeutumaan ihmisen immuunipuolustusjärjestelmään.

Teoriassa reumalääkkeiden kehittämisessä tavoitteena voisi olla ihmisproteiini interleukiini-17:n toimintaa estävän lääkemolekyylin keksiminen. Lääke vaikuttaisi perussairauteen ja kipuun jo koko prosessin alkupäässä. Lääkityksen avulla esimerkiksi kipua tuottavan COX-2:n tuotanto vähenisi.

Potilaalle ei siis tarvitsisi enää antaa perinteisiä kipua ja tulehdusta lievittäviä lääkkeitä ja lääkekuormitus vähenisi.

Nykyiset kipu- ja tulehduskipulääkkeet vaikuttavat kivun tuottamisen lopputulemaan, eli COX-2:n vaikutuksesta syntyviin prostaglandiineihin, jotka ärsyttävät hermoja ja siksi aiheuttavat kipuaistimuksen.

Monella lääketehaalla on kehitteillä biologisia lääkemolekyylejä, joilla vaikutetaan interleukiini-17:n toimintaan. Pisimmällä olevat molekyylit ovat jo suurissa rekisteröintitutkimuksissa, joilla pyritään osoittamaan lääkeaineiden teho esimerkiksi nivelreumassa, psoriaasissa ja muissa tulehduksellisissa reumasairauksissa.

Jos nämä tutkimukset onnistuvat osoittamaan lääkkeiden tehon, saavat ne myyntiluvan ja niitä voidaan alkaa käyttää taudin hoidossa.

Interleukiinien perheeseen vaikuttavia biologisia reumalääkkeitä on jo olemassa. Interleukiini-6:n vaikutusta estävä ja siten tulehdusreaktiota katkaiseva uudehko lääkemolekyylit on tosilitsumabi. Interleukiini-1:n toimintaan vaikuttava, jo pitkään käytössä ollut reumalääke on anakinra, joskaan siitä ei ole koskaan tullut runsaasti käytetty lääke nivelreuman hoitoon.

## Jami Mandelin

**Kuka:** Tutkija [Biomedicumissa](#) Helsingissä, jossa hän johtaa omaa tutkimusryhmäänsä.

**Mitä:** Väitteli filosofian tohtoriksi vuonna 2005 solu- ja molekyylibiologian alan tutkimuksellaan, joka käsitteli elimistön puolustusreaktion aiheuttamaa tekoniivelten irtoamista.

**Muuta:** Mandelin sai Suomen Reumaliiton tutkimusrahaston suuren apurahan makrofaagien toiminta koskevaan tutkimushankkeeseensa.

## Sytokiinit

**Mitä:** Sytokiinit ovat pieniä proteiinimolekyylejä joiden tehtävä on vastustuskykyjärjestelmän eli immuunipuolustusjärjestelmän ohjaus.

**Muuta:** Immuunijärjestelmää ohjailevat sytokiinit voidaan jakaa toimintansa mukaan pääasiallisen luonteen perusteella viiteen pääryhmään:

- tuumorinekroositekijät
- interferonit
- interleukiinit
- hematopoieettiset kasvutekijät
- muut kasvutekijät

## Interleukiinit

**Mitä:** Interleukiinit ovat proteiineja ja peptidejä, jotka auttavat valkosoluja kommunikoimaan. Ne ovat sytokiinien alalaji. Peptidit ovat proteiineja pienempiä aminohappoketjuja. Tällä hetkellä tunnetaan 35 erilaista interleukiinia, joista esimerkiksi interleukiini-17 jakautuu muutamaa lähellä toisiaan olevaan alatyypin.

**Muuta:** Interleukiineja tuottavat monet elimistön solut, pääasiassa kuitenkin auttaja-T-solut, monosyytit, makrofagit ja endoteelisolut. Interleukiinit edistävät T- ja B-solujen lisääntymistä sekä ovat tärkeä osa immuunivasteessa. Ne edistävät tulehdusreaktiota.

Teksti Ulla Palonen-Tikkanen

[Sivun alkuun](#)

[Takaisin](#)