

Johdanto immunologiaan

Seppo Meri

Peruskäsitteitä 12 Immunologian historiaa 13

Immunologiset mekanismit ovat mukana useimpien tautien patogeneesissa.

On olemassa luontainen ja hankinnainen eli oppiva immunitetti.

Elegantit ja tehokkaat järjestelmät käyttävät hienoja ja tarkkoja tunnistuskeinoja

Immunologinen tutkimus on tuottanut paljon hyödyllisiä käytännön sovellutuksia, kuten rokotukset, tarkat mittausten menetelmät ja immunologiset hoidot

Kehon pitämiseksi puhtaana tauteja aiheuttavista mikrobeista on selkärangkaisille eläimille kehittynyt monitahoinen immuunijärjestelmä. Myös selkärangattomat eläimet torjuvat mikrobeja, tärkeimpänä keinonaan ravinnonotosta kehittynyt solunsyönti eli fagosytoosi. Termi ”immunologia” juontaa juurensa latinan termistä ”immunitas”, vapaus jostakin. Roomassa virkamiehillä oli vapauksia tietyistä velvollisuuksista. Heitä ei mm. voitu syyttää oikeudessa. Lääketieteessä immunologialla tarkoitetaan oppia puolustus- ja suojajärjestelmistä, jotka turvaavat meitä infektioitaudeilta.

Immunologian käsite on kuitenkin paljon laajempi, sillä samat mekanismit ja järjestelmät osallistuvat monin tavoin myös kehon sisäiseen puhtaanapitoon ja homeostaattisen tasapainon ylläpitoon. Immunologisissa järjestelmissä esiintyvät häiriöt, kuten puutokset tai liiallinen tai väärin kohdistunut toiminta, altistavat meitä infektioille tai aiheuttavat ns. immuunitauteja.

Immuunijärjestelmän hienouksiin kuuluu se, että sen solut ja molekyylit kykenevät erottelemaan omia ja vieraita rakenteita (ns. self-nonselv-diskriminaatio). Tunnistusrepertoaari on laaja, ja tunnistuksesta jää muistijälki. Immuunijärjestelmän eri osat ovat ohjelmoituneet toimimaan dynaamisesti tietyssä järjestyksessä ja aikataulussa siten, että syntyvät reaktiot ovat tarkoituksenmukaisia ja oikein kohdistuneita. Reaktioiden on myös oltava tarkoin säätyneitä niin, että ne muodostumisensa jälkeen on mahdollista myös sammuttaa.

Mikrobinvastainen puolustus voidaan jakaa karkeasti ns. luontaiseen (syntynnäiseen) immunitettiin (innate immunity) ja hankinnaiseen (oppivaan) eli adaptiiviseen immunitettiin. Luontaiselle immunitetille on tyypillistä, että sen reaktiot ovat nopeita ja toistuvat samankaltaisina. Järjestelmään kuuluvia osia ovat kudosten yleispuolustusmekanismit (suojaavat epiteelit, limakalvot, eritteet, monet entsyymit, happamuus jne.) ja spesifisemmin immuunijärjestelmään kuuluvat

molekyylit (komplementtijärjestelmä, tunnistusmolekyylit, mikrobeja tuhoavat peptidit, monet viestimolekyylit ja tulehduksenvälittäjäaineet), syöjäsolut (fagosyytit) ja myös joukko ns. luontaisia lymfosyyttejä (ILC-solut 1–3) ja luonnolliset tappajasolut (NK-solut). Luontaisen puolustuksen molekyyleillä on vain rajallinen kohderakenteiden tunnistusrepertoaari. Ne kykenevät karkeasti tunnistamaan ihmiskehelle vieraita toistokuvioita (kuten virusten RNA:ta tai bakteerien soluseinä-rakenteita ja lipopolysakkaridia) ja tiettyjä soke-rirakenteita (esim. mannaania). Koska luontainen immuuteetti toimii puolustuksen etulinjassa, sen on reagoitava nopeasti (taulukko 1.1). Komple-menttijärjestelmä ja fagosyytit voivatkin tuhota kohteensa minuuteissa siitä, kun immuunipuolus-tus on nämä tunnistanut. Kohteista ei jää muisti-jälkeä, ja niinpä reaktiot toistuvat stereotyyppisesti aina uuden kontaktin yhteydessä.

Selkärankaisille eläimille on kehittynyt hie-novarasempi, spesifinen kyky tunnistaa kohde-rakenteita eli antigeeneja. Tämän hankinnaisen (adaptiivisen) immuuteetin pääosat ovat B-lym-fosyyteistä kehittyneiden plasmasolujen tuottamat vasta-aineet ja T-lymfosyytit, joiden pinnalla on antigeenisia peptidejä spesifisesti tunnistavia T-solureseptoreja. Ensimmäisen antigeenikon-taktin yhteydessä vie spesifisen immuunivasteen muodostuminen oman aikansa (1–2 viikkoa), mutta seuraavassa kontaktissa reaktiot tapahtuvat nopeammin ja voimakkaampina. Tähän perustuu hankinnainen immuuteetti eli suoja saman mik-robin aiheuttamaa uusintainfektiota vastaan. Näin esimerkiksi tuhkarokko sairastetaan vain kerran. Paitsi sairastettu infektio myös rokotus voi antaa suojan infektiota vastaan. Tuhkarokko onkin rokottamalla saatu lähes hävitettyä Suomesta.

Adaptiivisen immuunivasteen monimuotoisuus ja tarkentuminen ajan myötä perustuvat B-solujen vasta-ainegeenien ja T-solureseptorigeenien palas-ten uudelleen järjestäytymiseen (rekombinaatio), B-solujen somaattisiin mutaatioihin ja kohteita parhaiten tunnistavia reseptorimolekyylejä kan-tavien solujen valintaan (selektioon). Järjestelmä on joustava ja muokkautuva. Kokonaisuudessaan vasta-aineet ja T-solut muodostavat monimuotoi-sen tunnistusvalikoiman, joka kehittyy kullekin yksilölliseksi. Adaptiivisen immuunijärjestelmän

Taulukko 1.1. Luontaisen ja hankinnaisen immuuteetin eroja.

Luontainen eli synny-näinen immuuteetti (innate immunity)	Hankinnainen (oppiva) eli adaptiivinen immuuteetti (adaptive immunity)
Komponentit	
Fagosyytit	B-solut (vasta-aineet)
Komplementti	T-solut
Toistokuvioita tunnistavat (pattern recognition) hahmontunnistus-molekyylit	
Yleispuolustus-mekanismit	
Ominaisuudet	
Nopea	Hidas
Epäspesifinen, karkea erottelu	Spesifinen
Suppea tunnistus-valikoima	Laaja tunnistusvalikoima (diversiteetti)
Toistuu samankaltaisena	Aiempi kontakti tehostaa reaktiota (oppiminen)
Ei muistia	Muisti
Ei muokkaudu (genomin määrä)	Muokkautuu (geenien uudelleen järjestäy-tyminen, somaattiset mutaatiot)

keskeiset ominaisuudet ovat näin ollen spesifisyys (tarkkuus), diversiteetti (monimuotoisuus) ja muisti. Plastisuudessaan ja monitahoisuudessaan immuunijärjestelmää voi oikeastaan verrata vain keskushermoston toimintaan.

Luontainen ja hankinnainen immuunijärjes-telmä eivät toimi toisistaan erillään. Luontainen immuunijärjestelmä kohtaa yleensä ensimmäisenä kehoon tunkeutuvan mikrobin tai vaurioituneen kudusrakenteen. Syöjäsolut fagosytoivat omat rakenteet, ja nämä päätyvät kierrätykseen, mutta vieraat rakenteet prosessoituvat soluissa ja kulkeu-tuvat imusuonia pitkin varsinaisen imukudoksen imusolmukkeisiin, joissa tapahtuu niiden esittely

lymfosyyteille. Kun oppiva immuunijärjestelmä on reagoinut vieraisiin rakenteisiin, syntyy antigeeneille spesifisiä vasta-aineita ja T-soluja. Tämän jälkeen puolestaan luontaisen järjestelmän mekanismit (ns. efektorimekanismit), esim. komplementti ja valkosolut, ryhtyvät tuhoamaan vasta-aineiden tunnistamaa kohdemikrobia tai toteuttamaan muita tehtäviä, joihin ne ovat ohjelmoituneet. On tärkeää huomata, että immuunireaktioita sekä edeltää että seuraa tulehdusreaktio. Nopeasti alkava luontaisen immuunijärjestelmän aikaansaama tulehdusreaktio toisaalta on tarpeen immuunireaktion käynnistämiseen, ja toisaalta immuunijärjestelmän aktivaation yksi tärkeimmistä seurauksista on tulehdusreaktio. Spesifisten tunnistusmolekyylien (vasta-aineet ja T-solureseptorit) reagoitua kohteidensa kanssa vapautuu välittäjämolekyyliä (sytokiineja ja kemokiineja) sekä aktivoituu tulehdussoluja, komplementtijärjestelmä ja muita tulehduksen välittäjämekanismeja. Vapautuvien tai syntyvien eri välittäjämolekyylien (mediaattoreiden) toiminnan seurauksena välittyy viestejä kudosten muille soluille. Näin esimerkiksi verisuonet laajenevat, niiden läpäisevyys lisääntyy ja hengitysteiden sileälihakset voivat supistua. Seurauksena ovat tulehdusreaktiolle (inflammaatiolle) tyypilliset punoitus, turvotus, kipu ja kuumotus.

Immunologian ymmärtämiseksi on syytä tutkia myös mikrobeja. Mikrobin erilaisuuden ja rakenteiden monimuotoisuuden takia täytyy immunologisen järjestelmän kyetä reagoimaan monin eri tavoin. Mikrobin ja immuunijärjestelmän vuorovaikutusten tutkiminen on erityisen tärkeää mm. rokotteita kehiteltäessä. Parhaimmat täsmärokotteet saavat aikaan immuunireaktion mikrobin tärkeimpiä taudinaiheuttajamolekyyliä (usein toksiineja, koronarokotteissa tarttumista välittävää S-proteiinia) kohtaan. Lääketieteen saavutuksista rokotukset ovat toistaiseksi merkittävimmät.

Rokotteiden kehittämisen lisäksi immunologiassa on tärkeä merkitys mm. solujen ja elinten siirroissa, immunologisten kudosaurioiden mekanismien ymmärtämisessä sekä varsinaisten immuunitautien, monien tulehduksellisten yleissairauksien ja nykyään myös syöpien hoidossa. Adaptiivisen immunitietin jättämiä muistijälkiä hyödynnetään infektiotautien diagnostiikassa

määrittämällä seerumista vasta-aineita mikrobeja kohtaan. Vasta-aineiden määrät, tyypit ja sitomisvoimakkuudet kertovat sairauden aiheuttaneen mikrobin luonteesta ja ajankohdasta, jolloin mahdollinen infektio on sairastettu. Immunologisia menetelmiä käytetään myös monissa bioteknisissä sovelluksissa esim. aineiden mittaamiseen tai osoittamiseen kudoksista. Immunologisten periaatteiden ja tekniikoiden hallitsemisesta on näin hyötyä paitsi lääketieteessä myös monilla muilla oppialoilla.

Peruskäsitteitä

Immunologiaosion lukemisen helpottamiseksi on seuraavassa esitelty tavallisimpia alan käsitteitä.

Adjuvantti = aine, joka vahvistaa spesifistä immuunivastetta. Immuunivastetta epäspesifisesti stimuloivina aineina käytetään mm. tuberkuloosibakteerin kasvatusliemestä eristettyjä proteiineja, alumiinihydroksidia tai tiettyjä lipidirakenteita.

Affiniteetti = kahden rakenteen välinen sidosvoima. Affiniteetiksi sanotaan esimerkiksi antigeenisen epitopin (tai hapterenin) ja vasta-aineen sitomiskohdan välistä sidosvoimaa.

Antigeeni = rakenne tai molekyyli, joka sitoutuu vasta-aineeseen tai T-solun antigeenireseptoriin

Aviditeetti = vasta-aineiden ja kohderakenteiden välinen nettosidosvoima eli kokonaisaffiniteetti

Epitoppi = se osa antigeenia, johon vasta-aineen tai T-solureseptorin yksi sitomiskohta tarttuu

Haptereni = ”pieni antigeeni”. Kemikaali, joka liittynään isompaan rakenteeseen toimii antigeenisena determinanttina. Haptereni on yksinään liian pieni stimuloimaan vasta-ainemuodostusta. Esimerkiksi lääkeaine (penisilliini) tarttuessaan punasolun pintaan voi aikaansaada vasta-ainevasteen. Haptereja kohtaan voidaan saada aikaan vasta-aineita, kun hapterenit sidotaan isompaan kantajaproteiiniin (carrier).

Idiotyyppi = antigeenisen epitoopin kolmiulotteinen peilikuvarakenne vasta-aineessa tai T-solureseptorissa (esim. vasta-aineen yhden käsivarren osan rakenne, joka sitoo epitooppia). Anti-idiotyyppi puolestaan on idiotyyppin peilikuva eli antigeenista determinanttia muistutava rakenne, joka saadaan aikaan esim. silloin kun immunisoidaan vasta-aineilla.

Immunogeeni = molekyyli, joka saa aikaan immuunivasteen

Immuuni = suojassa esim. mikrobi-infektiolta

Komplementti = veressä oleva ryhmä proteiineja, joiden tehtävänä on tappaa bakteereita ja aiheuttaa tulehdusreaktio. Komplementti täydentää (eli komplementoi) vasta-aineiden laukaistua tuhoaktiota.

Opsonisaatio = mikrobien päällystäminen vasta-aineilla tai komplementtitekijöillä, jolloin mikrobit on helpompi fagositoida. Fagosyyttien pinnalla on reseptoreja mikrobien päällystykseseen osallistuville opsoniineille.

Resistenssi = vastustuskyky

Toksiini = myrkky, esim. jäykkäkouristusbakteerin tetanustoksiini. Toksoidi on inaktivoitu toksiiini, esim. kuumentamalla tai formaliinilla inaktivoitu tetanustoksiini.

Virulenssi = taudinaiheuttamiskyky

Immunologian historiaa

Infektiaudit ovat merkittävästi muokanneet ihmiskuntaa ja sen kohtaloita. Pidemmässä perspektiivissä on mikrobien ja immuunijärjestelmän vuorovaikutus vaikuttanut myös eläin- ja eliökunnan evoluutioon. Immunologia, oppi vastustuskyvystä mikrobeja kohtaan, on saanut alkunsa satunnaisista havainnoista, kun sairastettujen infektioiden huomattiin tuovan suojan myöhempiä infektioita vastaan.

Aikoinaan, ja edelleenkin joissakin kulttuureissa, infektiota on pidetty jumalien tai pahojen voimien rangaistuksena. Vaikeilta infektiolta välttyivät synnittömät tai muuten kelpoisesti käyttäytyvät yksilöt. Kreikassa Peloponnesoksen sotien aikaan (n. 430 eKr.) huomattiin, että ruton

aiemmin sairastaneet ihmiset eivät yleensä saaneet tautia toistamiseen. Heitä opittiinkin pitämään turvallisimpina sodassa loukkaantuneiden potilaiden hoitajina. Isorokkoon (aiheuttajana variolavirus) sairastuneiden potilaiden iho hilsettä on käytetty isorokon ehkäisyyn Kiinassa jo varhain. Voltairin mukaan Turkissa tätä ns. variolaatiota käytettiin tytöille estämään rokonarpien kehittymistä. Variolaatiosta hengissä selvinneitä, sileäihoisia tyttöjä myytiin myöhemmin ottomaanien haaremeihin. Eurooppaan tieto variolaatiosta välittyi, kun Britannian Turkin-suurlähettilään vaimo (Lady Mary Wortley Montagu) antoi käsitellä lapsensa isorokkovirusta sisältävällä materiaalilla.

Varsinaisen rokotuksen läpimurron käynnisti Edward Jenner Englannissa 1798. Oli tiedossa, että karjanhoitajat ja lypsäjät, jotka olivat sairastaneet lehmärokon, eivät sairastuneet isorokkoon. Jenner päätteli, että lehmärokon aiheuttamien rakkuloiden materiaalilla voisi tarkoituksellisesti immunisoida ihmisiä. Näin ollen hän raaputti kahdeksanvuotiaan pojan ihoon lehmärokkorakkulan sisältöä. Kun poikaan myöhemmin (nykytiikan mukaan hyvin kyseenalaisesti) yritettiin tartuttaa isorokkoa, huomattiin, että hän ei saanut tautia. Tästä kehittyi ja levisi rokottaminen eli vaksinaatio (vacca = lehmä, vaccinia = lehmärokkoviruksen ja isorokkoviruksen kaltainen virus), jolla isorokko tautina on saatu eliminoitua.

Lehmärokkoviruksen aikaansaama suoja isorokkoa vastaan perustuu samankaltaisia pintarakenteita tunnistavien vasta-aineiden ja lymfosyyttien syntyyn. Näiden kahden viruksen antigeenit siis muistuttavat toisiaan, ja niillä on yhteisiä epitooppeja. Vastaavasti jäykkäkouristus- tai kurkkumätäbakteerien toksiieneista inaktivoituilla toksoideilla voidaan saada aikaan suoja infektioiden erittyvien toksiinien tuho vaikutuksia vastaan.

Systemaattinen rokote- ja immunologiatutkimus alkoi 1800-luvun loppupuolella. Tällöin rokotteita kehitti mm. Louis Pasteur, joka keksi käyttää immunogeenina heikennettyjä (attenuated) tai kuumennettuja taudinaiheuttajia, mm. vanhennettuja kolera- ja pernaruttobakteereja tai rabiesvirusta. Rokotteiden vaikutusmekanismeihin saatiin ensivaistusta, kun Emil von Behring ja Shibasaburo Kitasato totesivat, että suojavai-

Taulukko 1.2. Fysiologian ja lääketieteen Nobelin palkinnot immunologisesta tutkimuksesta.

1901	Emil von Behring	Saksa	Antitoksiiniseerumit, difteriavasta-aineet
1905	Robert Koch	Saksa	Soluvälitteinen immuteetti tuberkuloosia vastaan
1908	Elie Metchnikoff Paul Ehrlich	Venäjä Saksa	Fagosytoosin ja antitoksiinien merkitys immuuni-puolustuksessa
1913	Charles Richet	Ranska	Anafylaksia
1919	Jules Bordet	Belgia	Komplementtiviliteinen bakteriolyysi
1930	Karl Landsteiner	Yhdysvallat Itävalta	Ihmisen veriryhmät
1951	Max Theiler	Etelä-Afrikka	Keltakuumerokote
1957	Daniel Bovet	Sveitsi	Antihistamiinit
1960	F. Macfarlane Burnet Peter Medawar	Australia Iso-Britannia	Hankinnainen immuunitoleranssi
1972	Rodney R. Porter Gerald M. Edelman	Iso-Britannia Yhdysvallat	Vasta-aineiden rakenne
1977	Rosalyn R. Yalow	Yhdysvallat	Radioimmunoanalyysin (RIA) kehittäminen
1980	George Snell Jean Dausset Baruj Benacerraf	Yhdysvallat Ranska Yhdysvallat	Kudostyyppiantigeenit (major histocompatibility complex, MHC)
1984	Cesar Milstein Georges F. Köhler	Iso-Britannia Saksa	Monoklonaaliset vasta-aineet
	Niels K. Jerne	Tanska	Idiotyyppi-anti-idiotyyppiverkostot
1987	Susumu Tonegawa	Japani	Geenien uudelleen järjestäytyminen vasta-ainetuotannossa
1991	E. Donnall Thomas Joseph Murray	Yhdysvallat Yhdysvallat	Kudossiirännäisten immunologia
1996	Peter C. Doherty Rolf M. Zinkernagel	Australia Sveitsi	Soluvälitteisen immuteetin spesifisyys, MHC-restriktio
2008	Françoise Barré-Sinoussi Luc Montagnier	Ranska Ranska	Immuunikatoviruksen löytäminen
	Harald zur Hausen	Saksa	Papilloomavirus kohdunkaulasyövän aiheuttajana
2011	Jules Hoffmann Bruce Beutler Ralph M Steinman	Ranska Yhdysvallat Kanada	Tollin kaltaiset reseptorit Dendriittisolut
2018	James P. Allison Tasuku Honjo	Yhdysvallat Japani	Syöpien immunoterapia
2016	Yoshinori Onsumi	Japani	Autofagia
2023	Katalin Kariko Drew Weissman	Unkari Yhdysvallat	mRNA:n muokkaus COVID-19-rokotteeksi

kus voidaan siirtää immunisoitujen eläinten seerumin välityksellä. Tästä havainnosta lähti käyntiin vasta-ainetutkimus ja syntyi serologia, oppi seerumin vasta-aineista ja muista immunologisista tekijöistä. Von Behring sai löydöksistään lääketieteen ja fysiologian ensimmäisen Nobelin palkinnon v. 1901. Veren ja imukudosten solujen erittäin tärkeä merkitys immuniteetin kehittymissä kävi ilmi myöhemmissä tutkimuksissa.

Immunologien menestys Nobelin palkinnon saajina on jatkunut koko viime vuosisadan ajan (taulukko 1.2).

Kirjallisuutta

- Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Lontoo: Saunders Elsevier, 2021
- Delves, P J, Martin, S J, Burton, D R, Roitt I M. Roitt's essential immunology. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2017. (www.roitt.com)
- Flajnik M E, Singh N J, Holland S M. Paul's fundamental immunology. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer, 2022.
- Murphy K, Weaver C, Berg L. Janeway's immunobiology. New York: W.W. Norton & Co, 2022.