

Kohti tulehdustautien systeemibiologiaa

Allergeeni kohtaa epiteelin

Allergisia sairauksia esiintyy Suomessa paljon. Kaupunkilaisista aikuisista 10 %:lla on diagnosoitu astma, ja jopa 40 % lapsista voi olla herkistynyt ympäristön allergeeneille (Haahdela ym. 2008a, b). Allergia heikentää elämänlaatua ja aiheuttaa paljon kustannuksia. Tämän vuoksi Suomessa käynnistettiin viime vuonna kansallinen allergiaohjelma, joka korostaa käytännön siedätystä eli allergeeneille altistumista aiemman allergeenien välttämisen sijaan (Haahdela ym. 2008a, b).

Allergian perusmekanismien tutkimus on keskittynyt poikkeavan immunologisen vasteen ymmärtämiseen (Anderson 2008, Broide 2008). Toisin kuin terveillä verrokeilla, lyhyt allergenialtistus laukaisee allergikossa tulehdusvasteen, jonka oireita ovat mm. kutina ja punoitus (Kirveskari ym. 2001, Salmi ja Renkonen 2003). Hengitysteiden pintoja verhoavan epiteelin rooli allergiavasteen synnyssä on alkanut kiinnostaa tutkijoita (Vroiling ym. 2008). Toistaiseksi ei kuitenkaan tiedetä, miksi ja miten allergeenit pääsevät epiteelin läpi. Olemme käynnistäneet systeemibiologisen tutkimushankkeen, jossa selvitämme, mitä epiteelikudoksessa tapahtuu heti allergenialtistuksen jälkeen ennen kuin varsinainen tulehdusvaste syntyy.

Systeemibiologiassa hyödynnetään useita havaintolähteitä ja tiedon tasoja uuden tiedon löytämiseksi (Hautaniemi ym. 2006). Jotta systeemibiologiaa voidaan hyödyntää sairauksien synnyn selvittämisessä, tarvitaan usealla yhtäaikaaisella menetelmällä hankittua laaja-alaista tietoa solujen erilaisista tiloista. Esimerkkejä tästä ovat lähetti-RNA:n, proteiinien ja metaboliittien pitoisuuksien määritykset.

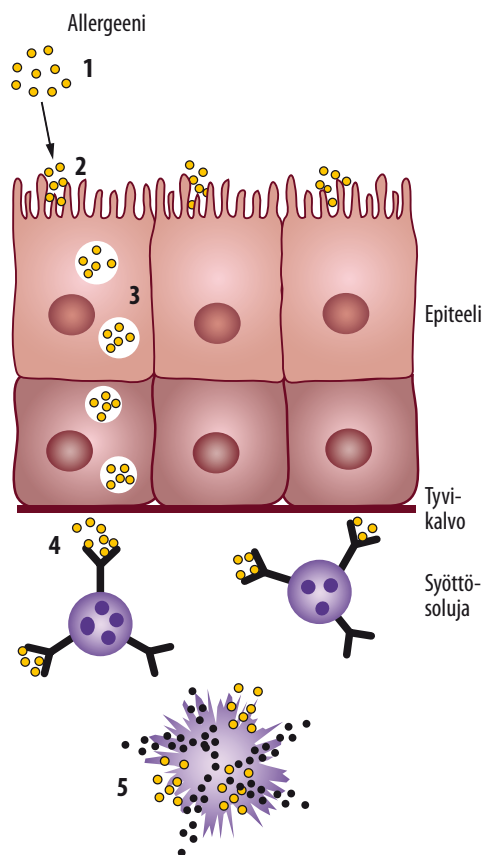
Tutkimustilanteessa aiheutettu akuutti allerginen reaktio soveltuu hyvin systeemibiologiseen työskentelyyn. Tutkimuksessamme selvitimme koivuallergeenin (Bet v 1) kulkua epiteelin läpi potilasnäytteistä mikroskopia-menettelmien, massaspektrometrian ja transkriptomiikan avulla ja jalostimme kerättyä tietoa tietokoneavusteisilla menetelmillä in silico.

Keräsimme oireettomalla talvikaudella terveiltä ja allergisoituneilta henkilöiltä silmän sidekalvon ja nenäkuorikoiden epiteelisoluja sekä biopsianäytteitä ennen ja jälkeen in vivo tehdyn siitepölyaltistuksen. Lisäksi keräsimme näytteitä allergiakauden aikana luonnollisen altistuksen aiheuttaessa allergikoille kliinisiä oireita.

Osoitimme, että Bet v 1 -allergeeni tarttuu minuutissa allergisten potilaiden mutta ei terveiden henkilöiden silmän ja nenän epiteelin pintaan (KUVA). Lisäksi Bet v 1 -allergeeni pystyi tunkeutumaan vain allergikkojen epiteelisolujen sisään ja kulkemaan kaikkien epiteelikerrosten läpi ja tavoittamaan lopulta tyvikalvon alla olevat syöttösolut.

Elektronimikroskopia tutkimukset osoittivat monien kaveoliproteiinien paikantuvan lähes aina yhteen Bet v 1 -kasuumien kanssa (KUVA). Massaspektrometrianalyseissa löysimme allergikoilta joukon proteiineja, jotka tarttuivat allergeeniin. Koska suuri osa näistä tarttujista oli kaveoliproteiineja, havainto viittasi osaltaan kaveolien välittämään Bet v 1:n kuljetukseen allergisen potilaan epiteelikerrosten läpi (Joenväärä ym. 2009, Renkonen ym. 2009).

Tämän jälkeen keräsimme epiteelinäytteitä transkriptomiikkatutkimuksiin. Allergikon vaste koivun siitepölyn keväällä muutti satojen nenän epiteelisolun geenien ilmentymistä tal-



KUVA. Koivun siitepölyn allergeeni (Bet v 1) kohtaa epiteelikudoksen. Allergeenia on ilmassa (1) keväällä tai in vivo -altistuksen aikana. Jo minuutti altistuksen jälkeen (2) allergeenia nähdään kasaumina allergikkojen mutta ei terveiden henkilöiden epiteelin pinnalla. Aktiivinen kuljetusjärjestelmä siirtää allergeenia nopeasti kaveolien sisällä epiteelikerroksen

läpi (3). Tyvikalvon alla (4) allergeeni tarttuu syöttösolujen pinnalla oleviin anti-Bet v 1 IgE -vasta-ainisiin ja laukaisee allergisen reaktion (5) mm. vapauttamalla histamiinia ja muita tulehdusvälittäjäaineita syöttösoluista. Terveillä ei esiinny vastaavaa allergeeninkuljetusta epiteelikerroksen läpi.

vella otettuun näytteeseen verrattuna. Näistä geneistä monet liittyivät proteiinien kuljetukseen ja solun aktiivituksien säätelyyn. Yllättäen terveiden henkilöiden vaste koivun siitepölyn oli myös voimakas: sadat geenit muuttivat ilmentymistään talven ja kesän välillä. Näistä monet olivat immuunivasteeseen osallistuvien proteiinien genejä.

Lopuksi yhdistimme havaintomme suuressa tietokannassa ja pystyimme rakentamaan proteiini-proteiiniverkkoja, joiden osuutta allergisten tautien patogeneesissä voidaan nyt tutkia systeemitasolla (Joenväärä ym. 2009, Renkonen ym. 2009). Voisiko allergia johtua epiteelin puutteellisesta tai virheellisestä tavas-

ta puolustautua ulkopuolista altistusta vastaan? Tutkimuksissamme kuvasimme mekanismin, jonka avulla koivun siitepölyn Bet v 1 -allergeeni läpäisee allergikkojen epiteelin mutta ei terveiden epiteeliä. Vasta Bet v 1:n kuljetus allergikon epiteelin läpi syöttösoluille laukaisee allergisen reaktion. Samankaltaisia kuljetusmekanismeja hyödyntävät myös monet virukset ja bakteerit infektoita aiheuttaessaan ja infektoidessaan potilaita (Michel ja Bakovic 2007, Mercer ja Helenius 2008).

Reduktionistinen eli yhteen molekyyliin ja sen vaikutuksiin perustuva tutkimustapa on saamassa rinnalleen systeemitason tutkimustavan. Viimeksi mainitun etuna on mahdoli-

suus löytää täysin uusia tautien patogeneettisiä mekanismeja, joiden ei etukäteen olisi voinut olettaa osallistuvan esimerkiksi allergisen reaktion käynnistymiseen. Tällaisten laaja-alaisten tutkimusprojektien suurimpana haittana ovat analyysimenetelmien kalleus sekä valtavan tietomäärän hallintavaikeudet. Monissa tutki-

musryhmissä ja bioalan yrityksissä on jo tiedostettu tarve hallita ja hyödyntää suuria tietomääriä, mutta ratkaisut ovat vasta kehitteillä. Systeemitason sovelluksia tullaan varmasti näkemään lisää sairauksien monimutkaisten syiden selvittelyssä. ■



SANNA TOPPILA-SALMI, LT, kliininen opettaja, erikoislääkäri
Tampereen yliopisto
ja TAYS, silmä-, korva- ja suusairauksien vastualue



RISTO RENKONEN, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti,
Transplantaatiolaboratorio
PL 34, 00014 Helsingin yliopisto
ja HUSLAB

SIDONNAISUUDET

SANNA TOPPILA-SALMI: Luennoinut ylähengitystiesairauksista seuraavien lääketieteellisuuden tilaisuuksissa: ALK-Abelló, AstraZeneca ja Schering-Plough.

RISTO RENKONEN: Toimii systeemibiologian ohjelmistoyritys Mediceal Oy:n toimitusjohtajana.

KIRJALLISUUTTA

- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107–19.
- Broide D. New perspectives on mechanisms underlying chronic allergic inflammation and asthma in 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:475–80.
- Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M. Finnish Allergy Programme 2008-2018—time to act and change the course. *Allergy* 2008(a);63:634–45.
- Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M, Allergiatioryhmä. Kansallinen allergiaohjelma 2008–2018

- aika muuttaa suuntaa. *Suom Lääkäril* 2008(b);63:9–21.
- Hautaniemi S, Vallenius T, Mäkelä T. Systeemibiologia syöpätutkimuksessa. *Duodecim* 2006;122:2484–90.
- Joenväärä S, Mattila P, Renkonen J, ym. Caveolar traffic through nasal epithelium of birch pollen allergen Bet v 1 in allergic patients. *J. Allergy Clin Immunol* 2009 (painossa).
- Kirveskari J, Vesaluoma MH, Moilanen JA, ym. A novel non-invasive, in vivo technique for the quantification of leukocyte rolling and extravasation at sites of inflammation in human patients. *Nat Med* 2001;7:376–9.

- Mercer J, Helenius A. Vaccinia virus uses macropinocytosis and apoptotic mimicry to enter host cells. *Science* 2008;320:531–5.
- Michel V, Bakovic M. Lipid rafts in health and disease. *Biol Cell* 2007;99:129–40.
- Renkonen J, Mattila P, Lehti S, ym. Birch pollen allergen Bet v 1 bind to and travels through conjunctival epithelium in allergic patients. *Allergy* 2009 (painossa).
- Salmi M, Renkonen R. Valkosolun tie tulehduspaikalle. *Duodecim* 2003;119:781–91.
- Vroiling AB, Fokkens WJ, van Drunen CM. How epithelial cells detect danger: aiding the immune response. *Allergy* 2008;63:1110–23.