

Karita Haapasalo ja Seppo Meri

CRP ja komplementti kudosisvaurioiden tunnistuksessa ja tulehduksen säätelyssä

C-reaktiivinen proteiini (CRP) on akuutin vaiheen proteiini, jonka pitoisuus seerumissa suurenee nopeasti erilaisten tulehdistilojen, etenkin bakteeri-infektioiden ja kudosisvaurioiden yhteydessä. Useat CRP:n tehtävät ovat kuitenkin jääneet epäselviksi. Muiden pentraksiinien, kuten pentraksiini 3:n (PTX3) ja seerumin amyloidiproteiini P:n (SAP), tavoin CRP toimii yhteistyössä komplementtijärjestelmän kanssa ja auttaa tunnistamaan ja poistamaan vaurioituneita kudosisrakenteita, mikrobeja ja muita elimistöömme kuulumattomia vieraita rakenteita. CRP aktivoi komplementin klassista tietä mutta hillitsee liiallista tulehdusta estämällä oikotieaktivaatiota ja komplementin solukalvoa tuhoavan kompleksin muodostumista. Häiriöt näissä vuorovaikutuksissa voivat johtaa vauriomateriaalin poistumisen hidastumiseen tai komplementtivälitteisen tulehduksen pitkittymiseen. Näistä häiriöistä tavallisimpia on silmänpohjan ikärappuma. Myös ateroskleroosissa, vaskuliiteissa, glomerulonefriiteissa ja kertymätaudeissa komplementin toiminta on häiriintynyt. Näiden tautien syntyyn vaikuttavien mekanismien molekyyllitason selvittäminen on tärkeää, jotta tauteja voidaan ehkäistä ja hoitaa puuttumatta fysiologisiin puhtaanapito-toimintoihin tarpeettomasti.

Kudosisvaurioiden tunnistus ja korjaus ovat pitkän elämän perusedellytyksiä. Muiden järjestelmien ohella niihin osallistuvat myös pentraksiiniproteiinit, joihin kuuluvat C-reaktiivinen proteiini (CRP), seerumin amyloidiproteiini P (SAP) ja pentraksiini 3 (PTX3) ovat liukoisia hahmontunnistusmolekyylejä. Pentraksiinien nimi juontuu pentameerisesta perusrakenteesta, johon kuuluu viisi (kreikaksi penta) noin 200 aminohapon muodostamaa levymäistä alayksikköä. Lyhyet pentraksiinit, kuten CRP ja SAP, koostuvat yksinomaan näistä alayksiköistä. Pitkillä pentraksiineilla, PTX3–6:lla sekä hermopentraxiineilla (neuronal pentraxins, NPTX1 ja NPTX2), on samankaltaiset alayksiköt, vaikka ne eivät perusrakenteeltaan olekaan ryhmittyneet pentameerisesti, ja lisäksi niihin ovat kiinnittyneet N-terminaaliset alayksiköt (1).

Pentraxiineista CRP kuuluu akuutin vaiheen proteiineihin. Sen tuotanto maksassa lisääntyy erilaisissa tulehdus- ja kudosisvaurio-tilanteissa ja vähenee tilanteen korjautuessa. Siksi seerumin CRP-pitoisuuden mittaamista

käytetään yleisesti akuutin tulehdusreaktion ja kudosisvaurion indikaattorina. Pitoisuus suurenee erityisesti vaikeiden bakteeri-infektioiden yhteydessä, sillä ne aiheuttavat esimerkiksi virusinfektioita enemmän kudosisvaurioita.

Tulehdusreaktion käynnistyessä vaurioalueella aktivoituneet makrofagit vapauttavat interleukiini 1 beeta ja 6 (IL-1 β , IL-6) -tulehdusytokiineja, mikä lisää CRP:n synteesiä maksassa. Makrofagien reseptorit tunnistavat vaurioituneita kudosisrakenteita ja käynnistävät sytokiinin aktivoitumisen solunsisäisten inflammasomirakenteiden avulla. CRP vaikuttaa tulehduksen etenemiseen aktivoimalla komplementtijärjestelmän klassisen aktivaatioreitin.

Ensimmäinen havainto pentraxiinien ja komplementtijärjestelmän proteiinien välisistä yhteisvaikutuksista julkaistiin jo yli 35 vuotta sitten, kun komplementin ensimmäisen tekijän C1q:n kuvattiin sitoutuvan CRP:hen (2). Nykyään tiedetään myös SAP:n ja PTX3:n sitovan C1q:ta. Vaurioituneiden solujen pinnalla CRP ja PTX3 aktivoivat komplementtia sitoutuessaan solukalvoilta esiin työntyviin fosfoliini-

ryhmiin (KUVA 1) (3,4). Tätä tapahtuu myös niiden pneumokokkibakteerien pinnalla, joiden C-polysakkaridissa on fosfokoliinirakenne, mistä juontuu CRP:n alkuperäinen nimikin (5).

CRP:n päätehtävä ei kuitenkaan ole pneumokokkien vastainen puolustus, vaikka se voi-kin edistää joidenkin bakteerien fagosytoosia. Pentraksiineilla on keskeinen merkitys erityisesti vaurioituneiden omien rakenteiden tunnistuksessa. Komplementin aktivoituminen voidaan kohdistaa vieraisiin tai vaurioituneisiin rakenteisiin ja myös apoptoottisiin soluihin, jotka tätä kautta puhdistetaan elimistöstä (6). Voimakkaimman aktiivisuuden aiheuttavat nekroottiset solut. Pitkittänyttä, vähäistä CRP-pitoisuuden suurenemista voi aiheuttaa myös jatkuva kolesterolin ja muiden lipidien kertyminen verisuonten seinämiin sekä siihen liittyvä soluvaurio.

Komplementin tehtävät

Komplementtijärjestelmä koostuu noin 50 proteiinista, joiden tehtävänä on tunnistaa ja eliminoida elimistöömme tunkeutuvat mikrobit, vieraat rakenteet ja vioittuneet solut sekä muut ainekset (KUVA 2). Järjestelmään kuuluu monia reseptoreita, jotka tunnistavat aktivoituneita, kohteisiinsa kiinnittyneitä komplementitekijöitä sekä suojamolekyylejä, jotka estävät terveiden kudosten komplementtivaurioita.

Komplementti on keskeinen luontaiseen immunitettiin kuuluva järjestelmä, joka toimii ensimmäisenä puolustuksen osana tunkeutuvia mikrobeja vastaan. Se voi aktivoitua tunnistamalla vieraita rakenteita klassisen tai lektiinitien kautta taikka ilman mitään spesifistä tunnistuskohdetta oikotieaktivaation kautta, jos vieraan rakenteen pinnalta puuttuvat aktivaatiolta suojaavat tekijät. Aktivoituminen tapahtuu nopeasti, sillä se alkaa jo muutamissa sekunneissa tunnistuksen jälkeen.

Käynnistyttyään kohteen pinnalla komplementin aktivaatio etenee peräkkäisten reaktioiden sarjana ja tuottaa siihen kuuluvien proteiinien aktivoituneita tekijöitä, erityisesti C3b-molekyylejä, jotka tarttuvat kovalenttisesti kohteen pinnalle siten, että fagosyytit eli syöjä-solut voivat tunnistaa kohteen. Proteiineista

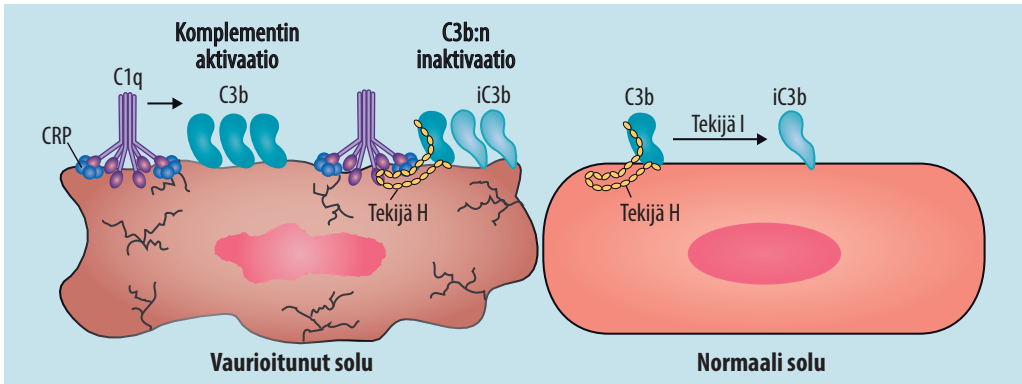
pillkkoutuneet pienemmät palaset (kuten C3a ja C5a) toimivat syöjäsolujen houkuttimina ja käynnistävät tulehdusreaktion tarttuessaan solupintojen spesifisiin reseptoreihin (C3aR, C5aR1 ja C5aR2). Nämä niin kutsutut anafylatoxiinit aktivoivat myös neutrofiilit ja makrofagit, jotta ne pystyvät fagosytoimaan tehokkaasti kohteensa. Lisäksi ne aktivoivat syöttösoluja vapauttamaan histamiinia, prostaglandiineja ja muita välittäjäaineita, jotka vaikuttavat verisuonten seinämien läpäisykykyyn ja supistavat hengitysteiden sileitä lihaksia.

Verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen aiheuttaa tulehdusalueen turvotusta ja kipua. Aktivaatiokaskadin edetessä loppuun komplementti tuhoaa kohteen muodostamalla solukalvon pinnalle solukalvoa tuhoavia komplekseja (membrane attack complex, MAC), jotka ovat tekijöistä C5b, C6, C7, C8 ja C9 koostuvia reikiä (7). Soluuhon tapahtuu osmoottisen lysysin ja tumallisissa soluissa metabolisen ”myrskyn” kautta, kun soluun virtaa kalsium- ja natriumioneja ja sieltä poistuu kaliumioneja. Myöhemmässä vaiheessa solun DNA vaurioituu.

Komplementin säätely ja tauti-assosiaatiot

Komplementtijärjestelmä voi pitkittyneesti aktivoituneena tai huonosti säädeltynä ylläpitää jatkuvaa lievää tulehdustilaa kudoksissa tai pahimmillaan johtaa terveidenkin kudosten vaurioitumiseen (8). Komplementin säätelyproteiinien tehtävänä on estää sen liiallista aktiivisuutta sekä suojata terveitä soluja ja kudoksia komplementin tuhoavaikutusta vastaan. Tärkein liukoinen säätelijä, tekijä H, hillitsee komplementin oikotieaktivaatiota sitoutumalla C3b-molekyyleihin ja inaktivoimalla niitä tekijä I:n välityksellä iC3b:ksi (9).

Tekijä H on helminauhamainen molekyyli, joka koostuu 20 yksiköstä. Näistä neljä ensimmäistä (aminoterminaalisinta) on vastuussa proteiinin säätelyaktiivisuudesta ja kaksi viimeistä karboksiterminaalista yksikköä puolestaan tunnistaa solupintojemme siaalihappoja ja muita negatiivisesti varautuneita rakenteita. Tekijä H:n keskiosa, yksikkö seitsemän, tarttuu muun muassa solupintojen glykosaminoglykaa-



KUVA 1. CRP:n sitoutuminen vaurioituneen solun pinnalle. C1q tarttuu pinnalle sitoutuneisiin CRP-molekyyleihin, mikä johtaa komplementin aktivoitumiseen ja pinnan runsaaseen C3b-kuorrutukseen. Tekijä H:n sitoutuminen CRP:hen johtaa C3b-molekyylin inaktivoitumiseen (iC3b). Fagosyytit eli syöjäsolut syövät kohderakenteen tarttumalla reseptoreillaan C1q:hun ja suureen määrään iC3b-molekyylejä. Vaurioitumattomassa solussa ei tapahdu komplementin aktivaatiota. Tekijä H ja tekijä I (C3b-inaktivaattori) inaktivoivat pienen määrän satumanvaraisesti sitoutuneita C3b-molekyylejä (kuvassa vain yksi) nopeasti iC3b:ksi, jolloin aktivaatio ei pääse etenemään.

neihin, esimerkiksi endoteelisolujen heparaanisulfaattiin, ja useisiin liukoisiin molekyyleihin, kuten CRP:hen ja apolipoproteiini E:hen (8,10,11).

Tällä samalla alueella sijaitsee myös hyvin merkittävä tekijä H:n polymorfismi, jossa aminohappo numero 402 on joko tyrosiini tai histidiini. Näistä variantti histidiini 402 (402His) on merkittävin silmänpohjan ikäräppemälle (age-related macular degeneration, AMD) altistava geneettinen tekijä (12–16). Homotsygoottisena se suurentaa sairastumisriskin noin kymmenkertaiseksi. Silmänpohjan ikäräppäma on yleisin näkövammaisuutta aiheuttava tauti länsimaissa. Ikääntyvässä väestössä sen esiintyvyys on yli 10 %.

Komplementin oikotie tunnistaa vieraat rakenteet poissulkuperiaatteella: oikotie aktivoituu pinnoilla, joilta puuttuvat omien rakenteiden tunnusmerkit. Oman terveen rakenteen tunnistus perustuu tekijä H:n kykyyn sitoutua yhtäaikaaisesti pinnalla olevaan C3b:hen ja solupinnan siaalihappoihin tai muihin negatiivisesti varautuneisiin rakenteisiin (esimerkiksi glykosaminoglykaanit).

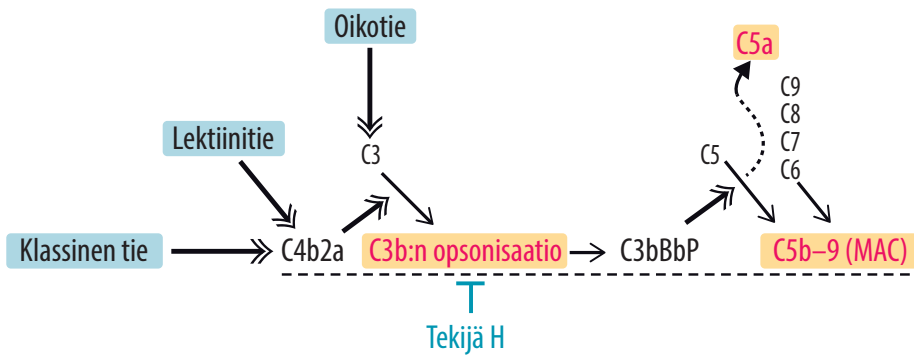
Tämän tunnistuskyvyn häiriintyessä esimerkiksi tekijä H -autovasta-aineiden tai tekijä H:ssa esiintyvien mutaatioiden myötä, väärin kohdistunut komplementin aktivaatio voi johtaa epätyypillisen hemolyyttis-ureemisen

oireyhtymän (HUS) kehittymiseen ja omien kudosten vaurioitumiseen (8,17,18). Tällöin komplementtituho kohdistuu verisuonten endoteelisoluja ja verisoluja vastaan.

Pentraksiinien ja komplementin vuorovaikutukset

Pentraksiineilla, kuten CRP:llä, on kaksoistehävä komplementtijärjestelmässä. Ne paitsi aktivoivat klassista tietä myös hillitsevät oikotieaktivaatiota sitomalla kohdepinnalle tekijä H:ta (KUVA 2). Tämä on erittäin tärkeä tehtävä, koska näin rajataan tulehdusreaktio vain sille alueelle, josta vaurioitunut kudos pitää poistaa. Samalla vaurioituneet kudokset leimautuvat iC3b-molekyyleillä, jotta syöjäsolut, ensi sijassa makrofagit, voivat tunnistaa ja syödä ne pois.

Tekijä H:n lisäksi pentraksiinit sitoutuvat tekijä H:n kaltaiseen molekyyliin, FHL-1:een (factor H-like protein 1) ja tekijä H:n sukulaisproteiineihin (factor H-related proteins, FHR1–5) (KUVA 3). FHL-1 on tekijä H:n geenin vaihtoehtoisesti pilkottu tuote (ensimmäiset seitsemän yksikköä 20:stä), jolla on voimakas komplementtia estävä vaikutus. FHR-proteiinit muistuttavat myös perusrakenteeltaan tekijä H:ta, mutta niiden merkitys oikotieaktivaation estäjänä on vähäinen, koska niistä puuttuvat oikotieaktivaatiota estävät yksiköt (19).



KUVA 2. Komplementin aktivaatioreitit. Komplementtijärjestelmä aktivoituu kaskadimaisesti kolmea aktivaatiotietä, jotka ovat klassinen tie, oikotie ja lektiinitie. Kaikki aktivaatioreitit päättyvät C3:n aktivaatioon ja lopputien C5b–9 MAC -kompleksin muodostumiseen. Tämä kompleksi tekee kohteeseen pieniä molekyyliä ja ioneja läpäisevän reiän. Klassinen tie aktivoituu C1q:n sitoutuessa esimerkiksi kohteeseen tarttuneisiin vasta-aineisiin tai pentraksiineihin. Oikotie puolestaan on jatkuvasti hiukan aktivoituneena C3:n spontaanin hydrolysoitumisen myötä jo liukoisessa tilassa. Estäjätekijöiden puuttuessa oikotie aktivoituu ja vahvistuu nopeasti minkä tahansa biologisen kohteen pinnalla. Tekijä H säätelee komplementin aktivaatiota sen alkuvaiheessa, kun C3b tarttuu kohteen pinnalle.

On mahdollista, että nämä proteiinit kilpailevat tekijä H:n kanssa sitoutumisesta joihinkin kohteisiin, esimerkiksi bakteereihin, ja siten edistävät komplementin aktivoitumista ja bakteerien eliminoitumista. Suurimmalla osalla patogeenisista bakteereista on tekijä H:ta sitovia proteiineja, joiden avulla ne suojautuvat komplementtivälitteiseltä tuholta. Evoluution myötä FHR-proteiinit ovat mahdollisesti näin seuloutuneet esiin turvaamaan bakteerienvastaista puolustustamme.

Pentraksiinien ja komplementin yhteisvaikutusten häiriöt tulehduksellisissa sairauksissa

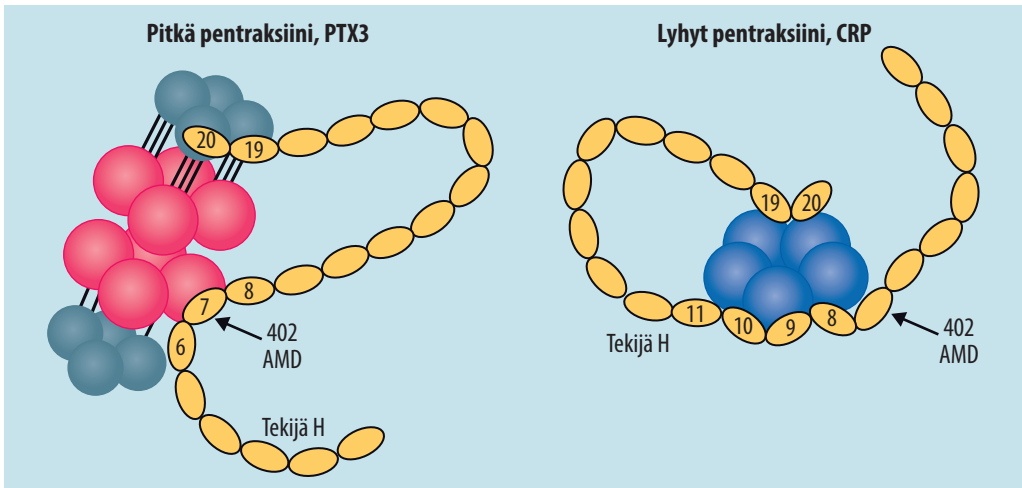
SAP ja CRP ovat aminohappojärjestyksiensä perusteella noin 51-prosenttisesti identtisiä. Molemmat pentraksiinit sitovat C1q-molekyyliä ja aktivoivat komplementin klassista tietä. CRP ja sitä suurikokoisempi PTX3 sitovat tekijä H:ta kohdistaaakseen oikotieaktivaation kudosaurioalueelle (KUVA 3). SAP puolestaan sitoo klassisen tien liukoista estäjää C4bp:tä ja siten todennäköisesti hillitsee komplementin klassisen tien aktivoitumista (20,21).

SAP:n merkitys ihmiselle on melko vähäinen, mutta hiirelle, jolla se korvaa CRP:tä, SAP-puutokset aiheuttavat systeemistä lupus erythematosusta (SLE) (22). Syynä on kyvyttömyys

käsitellä DNA-histoni- ja immuunikomplekseja. CRP-puutoksia ei tunneta, mutta PTX3-puutoksen on todettu altistavan *Aspergillus*-sienen aiheuttamille infektioille (23). CRP:ssä on poikkeuksellisen vähän geneettistä vaihtelua, mikä viittaa molekyylin tärkeisiin tehtäviin. Koodaavalta alueelta ei tunneta polymorfismeja, mutta säätelyalueen polymorfismilla on vaikutusta CRP-pitoisuuksiin ja niiden suurenemiseen akuutin vaiheen reaktion yhteydessä (24). Polymorfismi vaikuttaa siihen, etteivät lupus-potilaiden CRP-pitoisuudet suurene yhtä herkästi kuin muiden henkilöiden. Osalla SLE-potilaista on todettu myös CRP-vasta-aineita.

CRP-pitoisuuden mittaamista seerumista käytetään Suomessa ja monissa muissa maissa yleisesti akuutin tulehdusreaktion voimakkuuden ja kudosaurion indikaattorina. Seerumin CRP-pitoisuus suurenee nopeasti äkillisten tulehdustilojen ja kudosaurioiden yhteydessä (20). CRP-pitoisuus voi bakteerin aiheuttamassa yleisinfektiossa nousta moninkertaisesti viitearvojen yläpuolelle (yli pitoisuuden 100 mg/l, sepsiksen yhteydessä jopa yli pitoisuuden 500 mg/l).

Lievempi CRP-pitoisuuden suureneminen voi yhtä lailla johtua bakteeri-infektiosta, virusinfektiosta tai kudosauriosta. Kudosaurion aiheuttamaa CRP-pitoisuuden suurenemista voidaan erheellisesti luulla infektion aiheutta-



KUVA 3. Tekijä H ja pentraksiinit. Tekijä H on helminauhamainen proteiini, joka koostuu 20 yksiköstä, joista kussakin on noin 60 aminohappoa. PTX3 ja CRP sitovat tekijä H:tä yksiköiden 6–8 ja 19–20 välityksellä. Polymorfismi Tyr402His tekijä H:n alayksikössä seitsemän altistaa silmänpohjan ikärappeuman synnylle.

maksi. Steriili kudosaivario esimerkiksi sydänleikkauksen yhteydessä suurentaa CRP-pitoisuuden huippuunsa kahdessa vuorokaudessa, minkä jälkeen pitoisuus pienenee 2–4 vuorokauden kuluessa (25). Infektio tai muu komplikaatio voi hidastaa CRP-pitoisuuden pienemistä tai suurentaa sitä uudestaan. CRP-pitoisuuden suureneminen uudelleen voi olla infektion merkki ja edellyttää siten jatkotutkimuksia.

CRP-pitoisuuden suurenemiseen vaikuttaa komplementin aktivoimien makrofagien vaste tulehdukseen, missä keskeistä on soluissa olevien inflammasomien aktiivisuus. Solujen sisäisissä virusinfektioissa vaste kääntyy vähemmän tulehdukselliseen suuntaan (IL-18, IFN- α) kuin bakteeri-infektiossa, jossa vaste voi laajemman kudosaivaron vuoksi olla hyvinkin tulehdusvoittainen (IL-1 β , IL-6) (26). Siksi CRP-pitoisuus suurenee bakteeri-infektioiden yhteydessä usein voimakkaammin. Makrofagit fagosytoivat iC3b-molekyyleillä leimatut vauriorakenteet iC3b-reseptoriensa välityksellä (komplementtiresseptorit CR3 eli CD11b/18 ja CR4 eli CD11c/18). Tekijä H:n lisäksi CRP sitoo myös tekijöitä FHL-1, FHR-4 ja FHR-5 joko viiden alayksikön pentameerisena (CRP) tai yhden alayksikön monomeerisena molekyylinä (mCRP), joita kumpaakin esiintyy ihmiselimistössä (27–30).

Vielä ei kuitenkaan ole tarkkaa tietoa siitä,

mikä on FHR- ja CRP-molekyyliden vuorovai-
kutusten merkitys komplementin aktivaatiossa tai sen säätelyssä (31). Pääperiaate on kuitenkin selkeä: CRP tunnistaa kudosaivarioalueen ja käynnistää sen poissiivouksen komplementin avulla. Ensiksi aktivoituu klassinen tie C1q:n välityksellä, ja myöhemmässä vaiheessa rekrytoituu tekijä H, jotta voisi muodostua fagosytoosille tärkeää iC3b-ligandia.

Suurikokoista PTX3-molekyylä syntyy paikallisesti eri kudoksissa ja solutyypeissä, kuten fibroblasteissa, monosyyteissä, makrofageissa, dendriittisoluiissa ja neutrofileissa (3). PTX3 voi opsonoida komplementin avulla bakteereita, sieniä ja vaurioituneita soluja. Komplementitekijöistä se sitoo C1q:ta, fikoliineja 2 ja 3 sekä mannoosia sitovaa lektiiniä (MBL). Näin se voi aktivoida komplementtia sekä klassisen että lektiinitien kautta (32). PTX3 sitoo myös FH-, FHL-1, FHR1- ja FHR5-proteiineja, joista komplementin oikotieaktivaatiota estävät ainakin FH ja FHL-1 sekä pienessä määrin myös FHR5 (33).

Useat tulehdukselliset komplementtivalitteiset taudit, kuten epätyypillinen HUS, tyypin II membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti eli tiivissaostumatauti (MPGN II eli dense deposit disease, DDD), C3-glomerulonefriitti (C3GN) ja silmänpohjan ikärappeuma liittyvät oikotieaktivaation yliaktiivisuuteen tai koh-

Ydinasiat

- ▶ CRP:n tehtävä on tunnistaa vaurioituneita kudokseteitä ja käynnistää niiden poissiivous.
- ▶ Vauriorakenteet siivoutuvat pois komplementin ja syöjäsolujen avulla.
- ▶ CRP aktivoi komplementin klassista tietä mutta hillitsee sen oikotietä.
- ▶ CRP:n pitoisuuden suureneminen korreloi- tuu kudovaurion kokoon.

distumiseen väärä rakenteita kohtaan. DDD ja C3GN johtuvat liiallisesta komplementin aktivaatiosta tai säätelyhäiriöstä liuostilassa, joka voi johtaa munuaisvaurioon. Näitä voivat aiheuttaa autovasta-aineet, kuten C3-nefriittitekijä (vasta-aine C3-konvertaasientsyymiä vastaan) ja tekijä H -vasta-aine, tekijä H:n puutos, komplementin toimintaa häiritsevät monoklonaaliset paraproteiinit tai muutokset FHR-proteiineissa.

Epätyypilliselle HUS:lle altistavat tekijä H:n mutaatiot yksiköissä 19–20 ja silmänpohjan ikärappeumalle puolestaan altistaa yksikön seitsemän variantti. Nämä yksiköt myös sitoutuvat pentraksiineihin (KUVA 3) (15,34–36). Vaikka sekä CRP että PTX3 sitovat tekijä H:ta, silmänpohjan ikärappeumaan liittyvä polymorfinen 402His-variantti vaikuttaa kuitenkin vain CRP:n sitoutumiseen (37,38). Tämä viittaa siihen, että näillä kahdella pentraksiinilla on hieman erilaiset tehtävät komplementtijärjestelmän säätelyssä.

Silmänpohjan ikärappeuma on tulehdusperäinen tauti, joka alkaa tulehdus- ja näköpigmenttijätteen kertymisellä silmänpohjan tärkeimpään tarkaan näkemisen alueeseen eli verkkokalvon makulaan. Tämä todennäköisesti johtuu komplementin kyvyttömyydestä tunnistaa ja merkitä tätä materiaalia ja sitä seuraavista häiriöistä solujen siivousmekanismeissa, autofagiassa ja inflammasomien toiminnassa. Tehokas luontainen immunitaetti suojaa meitä infektiolta ja pyrkii poistamaan ja kierrättämään kehoon kertyviä jätteitä (39).

Silmänpohjan ikärappeumaan vahvasti liittyvä tekijä H:n 402His-variantti vaikuttaa ratkaisevalla tavalla tekijä H:n yhteisvaikutukseen sekä CRP:n että jossain määrin solupintojen, verisuonten ja sidekudoksen glykosaminoglykaanien kanssa. Vajavainen yhteisvaikutus estää oikotiesäätelyn kohteen pinnalla ja häiritsee vaurioituneiden materiaalien poissiivousta. Silmänpohjaan kertyvää näköpigmenttijätettä ei poistu riittävästi, jolloin sitä kertyy suureneviksi näköä sumentaviksi läiskiksi.

Tautia sairastavan henkilön silmänpohjaan kehittyä sekundaarisesti inflammasomivälitteinen tulehdusreaktio ja vaikeammassa tautimuodossa eli silmänpohjan kosteassa ikärappeumassa verisuonten uudismuodostusta (12–14). Aikaa myöten seurauksena on sokeutumisen. Näillä potilailla todetaan runsaasti komplementin aktivaatiotuotteita silmänpohjan vaurioalueilla (40).

Vastaavanlaisia tulehdusvaurioita havaitaan useissa muissakin tulehdusperäisissä taudeissa, kuten valtimonkovettumistaudissa ja komplementtivälitteisissä munuaistulehduksissa (etenkin DDD:ssä), mikä viittaa näiden tautien osittain samankaltaiseen etiologiaan. Tekijä H:n lisäksi myös muihin komplementtitekijöihin ja FHR-molekyyleihin liittyy geneettistä yhteyttä silmänpohjan ikärappeumaan (41,42).

Epätyypillinen HUS on verisuonten seinämiä, verihutaleita ja verisoluja vaurioitava harvinainen tulehdustauti, johon liittyvät trombosytopenia, mikroangiopaattinen verisuonivaurio ja hemolyyttinen anemia. Useimmiten se johtaa ensiksi munuaisten glomerulusten vaurioitumiseen. Tyypillinen HUS liittyy tavallisesti enterohemorragisen *Escherichia coli* (EHEC) -bakteerin aiheuttamaan infekioon. Epätyypillistä HUS:aa sairastavista potilaista 60 % puolestaan kantaa jonkin komplementtitekijän, esimerkiksi FH:n, tekijän I tai B, kofaktorikalvoproteiinin (membrane cofactor protein, MCP) tai C3:n taikka hyytymisjärjestelmän estäjän trombo-moduliinin mutaatiota. Noin 40 %:lle tapauksista ei ole selvitettyä syytä, vaikka potilaiden taudinkuva on sama kuin komplementtigeenien mutaatiota kantavien potilaiden (43).

Usein taudin puhkeamista edeltää infektio. Epätyypilliseen HUS:aan liittyvät tekijä H:n

yksiköissä 19 ja 20 esiintyvät mutaatiot, jotka estävät tekijä H:n sitoutumista solupinnoille tai C3b-molekyyleihin (44). Osa näistä mutaatioista, samoin kuin näitä alayksiköitä vastaan syntyneet vasta-aineet, vaikuttaa myös tekijä H:n ja PTX3:n väliseen yhteisvaikutukseen (34).

Valtimonkovettumistaudin ja ateroskleroosin synnylle eräänä tärkeänä tekijänä pidetään LDL-lipoproteiinien ja rasvojen kertymistä ja modifikaatioita, jotka aiheuttavat lievää tulehdusta, CRP-pitoisuuden suurenemista ja pidemmälle edetessään vaahtosolujen muodostumista valtimon seinämään. Suonen seinämän ylikuormittuminen ja lievä tulehdustila johtavat valtimon seinämien kovettumiseen ja verenpaineen nousuun. Pahimmillaan tauti voi johtaa sydämen verenkierron ja toiminnan häiriintymiseen (45).

Ateroskleroosilla ja silmänpohjan ikärappelulla on osittain samoja geneettisiä, patologisia ja histologisia piirteitä, esimerkiksi CRP:n ja komplementtitekijöiden kertyminen tulehdusalueelle (46). Lievästi suurentuneen CRP-pitoisuuden (herkkä CRP-määritys, hsCRP) tiedetään korreloivan ateroskleroosiriskiin (47). Osassa tutkimuksia, mutta ei kaikissa, on todettu silmänpohjan ikärappelumaan liittyvän tekijä H:n 402His-variantin liittyvän ateroskleroosiinkin.

Suomalaisessa genomilaajuudessa tutkimuksessa tekijä H:n geenivariantin osoitettiin liittyvän voimakkaasti yhteen merkittävimmistä ateroskleroosin riskitekijöistä, matriksin metalloproteiinaasi 8:n (MMP8) suureen pitoisuuteen (46). Tekijä H:lla tiedetään myös olevan merkitystä kolesterolin poistamisessa makrofaageista in vitro, mutta CRP:n osuutta tässä mekanismissa ei vielä täysin tunneta (48).

Lopuksi

Pentraksiinien ja komplementtitekijöiden vuorovaikutuksista on kertynyt tietoa jo useiden vuosikymmenien ajalta. Uusimmat tutkimukset viittaavat siihen, että CRP toimii osana komplementtijärjestelmää ohjaamalla sen eri vaikutuksia akuutin tulehduksen ja kudosaivurion yhteydessä. Komplementin säätelytekijöiden mutaatiot ja polymorfismit vaikuttavat pentraksiinien ja komplementtitekijöiden väliin vuorovaikutuksiin. Häiriintyneillä yhteisvaikutuksilla voi olla merkitystä tulehdusperäisten tautitilojen synnyssä.

Näiden mekanismien molekyylytason selvittäminen vaatii lisätutkimuksia, mutta jo nyt voidaan päätellä, että CRP on hyödyllinen proteiini, johon itseensä lääkkeellisen vaikuttamisen ei pitäisi olla itsetarkoitus. CRP-pitoisuuden määrittäminen säilyy hyödyllisenä kudosaivurion suuruuden, infektion vakavuuden ja potilaan tilan arvioinnin indikaattorina. ■

KARITA HAAPASALO, FT, dosentti

Bakteriologian ja immunologian osasto, Haartman-instituutti, Medicum, Helsingin yliopisto

SEPPO MERI, LT, professori

Bakteriologian ja immunologian osasto, Haartman-instituutti, Medicum, Helsingin yliopisto
HUSLAB, HUS, Helsinki

SIDONNAISUUDET

Karita Haapasalo: Luento-/asiantuntijapalkkio (Thermo Fisher Scientific, Pharmia Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Thermo Fisher Scientific)

Seppo Meri: Apuraha (Huslab), luento-/asiantuntijapalkkio (Labquality, Blueprint Genetics, Alexion, MSD, Pfizer, Roche), muut sidonnaisuudet (lisenssitulo tai tekijänpalkkio Duodecim)

VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

SUMMARY

The role of C-reactive protein and complement in the recognition of tissue injury and inflammation control

C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein, whose concentration will increase rapidly after tissue injury and during infections. The actual functions of CRP have, however, often remained a mystery. Similarly to other pentraxins, like PTX3 and SAP, CRP collaborates with the complement system to recognize and promote removal of injured tissue components, microbes and other foreign structures. CRP activates the classical pathway of complement but regulates excess inflammation by inhibiting the alternative and terminal complement pathways. Disturbances in the interaction between pentraxins and complement may predispose to delayed clearance of tissue injury and prolonged complement-mediated inflammation. Examples of related diseases include age-related macular degeneration (AMD), kidney disorders, atherosclerosis and various forms of vasculitis or angiopathy. In these diseases it is important to clarify the underlying molecular mechanisms so that the diseases can be prevented and treated without excessively disturbing the normal physiological clearance mechanisms.

KIRJALLISUUTTA

1. Osera C, Pascale A, Amadio M, ym. Pentraxins and Alzheimer's disease: at the interface between biomarkers and pharmacological targets. *Ageing Res Rev* 2012;11:189–98.
2. Volanakis JE, Narkates AJ. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers and complement. *J Immunol* 1981;126:1820–5.
3. Bristow CL, Boackle RJ. Evidence for the binding of human serum amyloid P component to Clq and Fab gamma. *Mol Immunol* 1986;23:1045–52.
4. Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, ym. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1997;272:32817–23.
5. Abernethy TJ, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: I. distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med* 1941;73:173–82.
6. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, ym. Structural recognition and functional activation of FcgammaR by innate pentraxins. *Nature* 2008;456:989–92.
7. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058–66.
8. Kaartinen K, Martola L, Meri S. Epätypillinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä. *Duodecim* 2017;133:539–47.
9. Pangburn MK. Cutting edge: localization of the host recognition functions of complement factor H at the carboxyl-terminal: implications for hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2002;169:4702–6.
10. Blackmore TK, Sadlon TA, Ward HM, ym. Identification of a heparin binding domain in the seventh short consensus repeat of complement factor H. *J Immunol* 1996;157:5422–7.
11. Giannakis E, Jokiranta TS, Male DA, ym. A common site within factor H SCR 7 responsible for binding heparin, C-reactive protein and streptococcal M protein. *Eur J Immunol* 2003;33:962–9.
12. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, ym. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–4.
13. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, ym. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419–21.
14. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, ym. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–9.
15. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, ym. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7227–32.
16. Kivinen N, Koskela A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Silmänpohjan ikäräppeuman patogeneesi – autofagian ja inflammatorien vuoropuhelua. *Duodecim* 2017; 133:641–6.
17. Pangburn MK, Schreiber RD, Müller-Eberhard HJ. Formation of the initial C3 convertase of the alternative complement pathway. Acquisition of C3b-like activities by spontaneous hydrolysis of the putative thioester in native C3. *J Exp Med* 1981;154:856–67.
18. Hyvärinen S, Meri S, Jokiranta TS. Disturbed sialic acid recognition on endothelial cells and platelets in complement attack causes atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2016;127:2701–10.
19. Jozsi M, Meri S. Factor H-related proteins. *Methods Mol Biol* 2014;1100:225–36.
20. Goodman AR, Cardozo T, Abagyan R, ym. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:191–202.
21. Garcia de Frutos P, Dahlback B. Interaction between serum amyloid P component and C4b-binding protein associated with inhibition of factor I-mediated C4b degradation. *J Immunol* 1994;152:2430–7.
22. Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805–12.
23. Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, ym. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002;420:182–6.
24. Russell AI, Cunningham Graham DS, Shepherd C, ym. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004;13:137–47.
25. Aronen M. Value of C-reactive protein in detecting complications after closed-heart surgery in children. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;24:147–51.
26. Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk FL, ym. IL-1beta/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005973.
27. Hakobyan S, Harris CL, van den Berg CW, ym. Complement factor H binds to denatured rather than to native pentameric C-reactive protein. *J Biol Chem* 2008; 283:30451–60.
28. Csincsi AI, Szabo Z, Banlaki Z, ym. FHR-1 binds to C-reactive protein and enhances rather than inhibits complement activation. *J Immunol* 2017;199:292–303.
29. Csincsi AI, Kopp A, Zoldi M, ym. Factor H-related protein 5 interacts with pentraxin 3 and the extracellular matrix and modulates complement activation. *J Immunol* 2015;194:4963–73.
30. Mihlan M, Hebecker M, Dahse HM, ym. Human complement factor H-related protein 4 binds and recruits native pentameric C-reactive protein to necrotic cells. *Mol Immunol* 2009;46:335–44.
31. Jozsi M, Tortajada A, Uzonyi B, ym. Factor H-related proteins determine complement-activating surfaces. *Trends Immunol* 2015;36:374–84.
32. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, ym. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol* 2010;28:157–83.
33. Kopp A, Strobel S, Tortajada A, ym. Atypical hemolytic uremic syndrome-associated variants and autoantibodies impair binding of factor h and factor h-related protein 1 to pentraxin 3. *J Immunol* 2012;189:1858–67.
34. Richards A, Buddles MR, Donne RL, ym. Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18-20, a domain important for host cell recognition. *Am J Hum Genet* 2001;68:485–90.
35. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Smith JL, ym. Variations in the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Genet* 2006;43:582–9.
36. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141–212.
37. Deban L, Jarva H, Lehtinen MJ, ym. Binding of the long pentraxin PTX3 to factor H: interacting domains and function in the regulation of complement activation. *J Immunol* 2008;181:8433–40.
38. Laine M, Jarva H, Seitsonen S, ym. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. *J Immunol* 2007;178:3831–6.
39. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol* 2013;13:438–51.
40. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, ym. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835–46.
41. McRae JL, Duthy TG, Griggs KM, ym. Human factor H-related protein 5 has cofactor activity, inhibits C3 convertase activity, binds heparin and C-reactive protein, and associates with lipoprotein. *J Immunol* 2005;174:6250–6.
42. Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, ym. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:1173–7.
43. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood* 2017;129:2847–56.
44. Neumann HP, Salzmann M, Bohnert-Iwan B, ym. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet* 2003;40:676–81.
45. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, ym. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
46. Machalinska A, Kawa MP, Marlicz W, ym. Complement system activation and endothelial dysfunction in patients with age-related macular degeneration (AMD): possible relationship between AMD and atherosclerosis. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:695–703.
47. Assadpour Piranfar M. The correlation between high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) serum levels and severity of coronary atherosclerosis. *Int Cardiovasc Res J* 2014;8:6–8.
48. Nissilä E, Hakala P, Leskinen K, ym. Complement factor H and apolipoprotein E participate in regulation of inflammation in THP-1 macrophages. *Front Immunol* 2018;9:2701.