Sukupuolen ja vanhenemisen vaikutus koronainfektioon

Tiziana Ciarambino, Ombretta Para, and Mauro Giordano

Saatteeksi

COVID-19-taudin vakavuudessa on havaittu sukupuolten välisiä eroja. Tämän katsauksen tarkoituksena on selvittää eroja COVID-19-infektion tuottamassa immuunivasteessa. Tutkimuskatsauksessa siteeratut tutkimukset on julkaistu PubMed-tietokannassa ennen 30. lokakuuta 2020.

Naisilla on miehiin verrattuna enemmän tulehdus-, virus- ja vasta-ainevälitteisiä immuunivasteita. Estrogeenin uskotaan lievittävän SARS-COV-2 -taudin oireita. Miehillä testosteroni heikentää rokotusvastetta ja lisää tulehduksellista sytokiinivastetta. Iäkkäillä potilailla ja erityisesti vanhemmilla naispotilailla immuunijärjestelmän toiminnallisen heikkenemisen on raportoitu kehittyvän asteittain.

Keskeiset huomiot:

- Naisilla on parempi vastustuskyky viruksille, bakteereille, sienille ja loisille kuin miehillä.
- Naisten luontaisen (innate) immuunijärjestelmän vaste patogeeneille on parempi kuin miehillä.
- Naisilla muodostuu vähemmän tulehdusvälittäjäaineita ja enemmän immuunijärjestelmän toimintaa säätteleviä ja tulehduksia hillitseviä molekyylejä.
- Naisten parempi suoja virus- ja mikrobi-infektioita vastaan johtuu X-kromosomista ja sukupuolihormoneista, jotka moduloivat luontaisen ja adaptiivisen immuunijärjestelmän toimintaa.
- COVID-19 infektioon sairastuneiden naisten korkeat

estrogeenipitoisuudet vähentävät vakavan sairauden ja kuolleisuuden riskiä luontaisen ja vasta-ainevälitteisen immuunijärjestelmän välityksellä.
- Miesten vakavan koronainfektion ja siihen liittyvän kuoleman riski on korkeampi kuin naisilla.
- COVID-19 infektion vakavuus assosioituu tulehdusta välittävien sytokiinien ja immuunisolujen pitoisuuksiin.

Johdanto

Maailman terveysjärjestö (WHO) määritteli uuden SARS-CoV-2-koronaviruksen aiheuttaman taudin pandemiaksi 11. maaliskuuta 2020. Tartunnan saaneiden ikä vaihtelee 4 viikon ikäisestä yli 90 vuoteen. Tartuntoja on kuitenkin havaittu vähän lapsilla ja imeväisillä. [1]

Miehillä esiintyvien tartuntojen osuus on 59–68% rekisteröidyistä tartunnoista [2]. Miesten koronakuolleisuus on naisia korkeampi. Yli 75-vuotiailla potilailla on usein iän heikentämä immuunijärjestelmä, minkä seurauksena he ovat alttiimpia infektioille ja niiden aiheuttamille komplikaatioille [3,4].

COVID-19-potilaiden kuolleisuus on naisilla 2,8% ja miehillä 4,7% [5]. Italiassa miespotilaiden osuus koronaan kuolleista on 65% kaikista koronainfektion aiheuttamista kuolemantapauksista. [6]. Miesten riski kuolla koronaan on 1,79-kertainen naisiin verrattuna [7]. Jokaista koronaan kuollutta naista kohden koronaan on kuollut 1,5-2 miestä [8].

Immuunivasteen laatu ja laajuus voivat vaihdella miehillä ja naisilla, ennen ja jälkeen naisen vaihdevuosien sekä iäkkäillä aikuisiin ja lapsiin verrattuna. Naisten immuunivaste on vahvempi ennen vaihdevuosia kuin vaihdevuosien jälkeen, mutta yleensä vahvempi kuin lapsilla ja miehillä [9].

COVID-19-infektion sukupuolieroihin vaikuttavat monet tekijät,

kuten genetiikka, elämäntapaerot, samanaikaiset sairaudet, hormonit, immuunijärjestelmä ja ikääntyminen [10,11].



Immuunivasteen erot sukupuolen mukaan

Sukupuolihormoneilla (testosteronilla ja estrogeenillä) on erilainen rooli immuunivasteissa [12]. Estrogeenireseptoreita (ERα ja ERβ) ekspressoidaan useissa immuunisoluissa (T- ja B-lymfosyytit, luonnolliset tappajasolut, makrofagit, dendriittisolut (DC) ja neutrofiilit).

Estrogeeni estää T- ja B -solujen lymfopoieesin (lymfosyyttien muodostumisen), aktivoi B -soluja ja vaikuttaa T -solujen kehitykseen. Estrogeeni säätelee useita sytokiinejä (kuten interleukiini (IL) -1, IL-10 ja interferoni-y (INFγ)), jotka osallistuvat immuunivasteteen säätelyyn. Vaikka estrogeenillä on immuunijärjestelmää stimuloivia rooleja, progesteroni ja androgeenit tukahduttavat immuunijärjestelmän ja estävät estrogeenin vaikutuksen alaisia reittejä.

Progesteroni lisää erityisesti IL-4:ää, vähentää IFN-y T-auttajasolutyypin 1 (Th1) vasteita ja vähentää T-solujen lisääntymistä sekä T-soluista riippuvaisia vasta-ainevasteita. CD8 T-soluissa progesteroni vähentää IFN-y:tä ja sytotoksisuutta.

> ***Keltarauhashormoni** eli **progesteroni** on naissukupuolihormoni, jota erittyy keltarauhasesta ja istukasta. Se muokkaa estrogeenin myötävaikutuksella kohdun limakalvoa kuukautiskierron lopulla ja raskauden aikana sikiön kasvulle sopivaksi.*

Androgeeneilla on immuunivastetta estävä vaikutus. Testosteroni voi altistaa miehet laajalle levinneelle COVID-19-infektiolle. Alhaiset seerumin T -lymfosyyttien tasot kasvattavat miesten ja erityisesti ikääntyneiden miesten riskiä sairastua vakavampaan koronainfektioon ja kuolla COVID-19-tautiin.

Sukupuolihormonit voivat vaikuttaa immuunisolujen toimintaan vaikuttamalla immuunisolujen määrään [12]. Ikääntyminen muuttaa sukupuoleen liittyvää immuuniprofiilia mm. hormonitasojen laskun vaikutuksesta [16].

> ***Androgeenit** eli **mieshormonit** ovat molemmilla sukupuolilla esiintyviä sukupuolihormoneihin kuuluvia steroidihormoneja, jotka aiheuttavat molemmille sukupuolille miehisinä pidettyjä piirteitä ja käynnistävät poikien sukupuolitunnusmerkkien kehittymisen. Androgeeneja muodostuu molemmilla sukupuolilla lisämunuaisen kuorikerroksessa. Naisilla myös munasarjat erittävät jonkin verran androgeenejä. Androgeeneillä on tärkeä anabolinen eli kehoa rakentava vaikutus läpi elämän.*

Immuunivasteen erot eri ikäisillä

Ikääntyminen vaikuttaa immuunivasteeseen. Myös immuunijärjestelmä vanhenee ikääntymisen vaikutuksesta

(immunosenesenssi). Yksi ikääntyvän immuunijärjestelmän piirre on kroonisesti heikko tulehdusta edistävä tila.

Yksi ikääntyvän immuunijärjestelmän keskeisistä muutoksista liittyy kroonisesti heikentyneeseen tulehdusta edistävään tilaan. Tämän vaikutus on suurempi naisilla kuin miehillä [17]. Ilardi et al. [18] havaitsi, että sukupuoli ja ikääntyminen ovat COVID-19-infektion riskitekijöitä. Erityisesti immuunijärjestelmän ikääntyminen on tärkeä tekijä ikääntyneiden COVID-19-alttiuden kasvulle sekä heikentyneille rokotusvasteille.

Fysiologiseen ikääntymiseen liittyy subkliininen, systeeminen ja krooninen matala-asteinen tulehdus, jolle on tunnusomaista akuutin vaiheen proteiinien (CRP, C-reaktiivinen proteiini) ja tulehdusta edistävien sytokiinien (TNF-α, IL-6 ja IL-8) lisääntyminen [21, 22, 23]. Ikääntymisen seurauksena ihmisillä havaitaan muutoksia solujen rakenteessa ja solujen toiminnassa [18,24].

Vanhemmilla naispotilailla (> 65 -vuotiaat) havaitaan lisääntynyt T- ja B -solujen esiintyvyys, kun iäkkäillä miehillä vasta-ainevälitteiseen immuniteettiin osallistuvien B-solujen ($CD19^+$) määrät olivat selvästi matalammat [26, 27].

Tutkimuksissa on havaittu iän vaikuttavan $CD27^+$ B-muistisolujen määrään [28]. Immunoglobuliini M (IgM) B-muistisolujen esiintymistiheys oli vähentynyt [29] tai ennallaan ikääntymisen seurauksena [30], mutta ikääntyminen liittyi selvästi heikompaan vasta-aineiden erityksen.

$CD8^+$ T-solut puhdistavat elimistöstä virustartunnan saaneita soluja [32] ja edistävät virusspesifisten vasta-aineiden [33] tuotantoa. Nämä immunologiset tekijät estävät solunulkoisia viruksia infektoimasta soluja [34]. Naiivien T -solujen määrä kuitenkin laskee ikääntyneillä. $CD8^+$ T-solujen vähenemistä havaittiin sekä miehillä että naisilla [35].

T-solujen väheneminen liittyy toiminnallisten epiteelisolujen asteittaiseen korvaamiseen rasva- ja arpikudoksella [36], kateenkorvan surkastumiseen (*involuutio*) ja T-solujen immunosenesenssiin (immuunijärjestelmän heikkenemiseen vanhenemisen seurauksena) [37].

Kaiken ikäisillä naisilla havaitaan miehiin verrattuna *tehokkaammin* toimiva kateenkorva [38]. Immunosenesenssiin liittyy myös: ikääntyneen immuunijärjestelmän vähentynyt luonnollisten tappajasolujen sytotoksisuus (NKCC), lyyttisen aktiivisuuden heikkeneminen ja sytokiini- ja kemokiinituotannon väheneminen [39].

Beyer et al. [40] raportoi, että 18–64 -vuotiaille naisille kehittyy vahvempi vasta-ainevaste pienemmällä rokoteannoksella. Naisten puolikkaasta influenssarokotusannoksesta saama immuunivaste vastaa miesten koko rokotusannoksesta saamaa vasta -ainevasetta.

Wang et al. [41] osoitti, että vanhemmilla naisilla influenssarokotukset assosioituvat miehiin verrattuna alhaisempaan sairaalahoidon tarpeeseen ja kuolleisuuteen.

Miehillä havaittu ikääntymiseen liittyvä asteittainen testosteronipitoisuuden lasku voi edistää soluvaurioita ja tulehduksia [42].



COVID-19 ja immuunijärjestelmä

COVID-19-infektion kliiniset oireet voivat johtua synnynnäisen immuunivasteen ja viruksen aiheuttamien suorien sytopaattisten vaikutusten yhdistelmästä kun adaptiivinen immuunivaste ei pysty poistamaan virusta.

Vakavissa COVID-19-infektioissa potilailla on merkittävästi korkeampia tulehdusta edistävien sytokiinien ja kemokiinien pitoisuuksia plasmassa sekä samanaikaisesti heikentynyt T-solu- ja vasta-ainevaste [43]. Sytokiinien (esim. IL-6) määrän lisääntymisestä on päätelty, että luontaisen immuunijärjestelmän aiheuttama *”sytokiinimyrsky”* on tärkein syy COVID-19-infektion aiheuttamiin hengenvaarallisiin oireisiin, kuten hengityksen lamaantumiseen ja elimellisiin vaurioihin [44].

Myös immuunivasteen sääntelyn heikentyminen liittyy infektion vakavuuteen [45].

Taudin vakavuus assosioituu usein T-solujen pitoisuuden laskuun veressä [45]. Miehillä ikääntymiseen liittyvä tulehdusvaste (***inflamm-aging***) on yleensä voimakkaampi kuin naisilla.

Inflamm-aging/inflammaging: Tulehduksellinen ikääntyminen tarkoittaa kroonista matala-asteista tulehdusta, joka kehittyy iän myötä. Sen uskotaan nopeuttavan biologisen ikääntymisen prosessia ja pahentavan monia ikääntymiseen liittyviä sairauksia. Immuunijärjestelmä heikkenee ihmisen vanhetessa. Tämä vaikuttaa adaptiivisen immuunijärjestelmän toimintaa heikentävästi. Immuunijärjestelmän tuottamien lymfosyyttien määrä vähenee ja kypsien lymfosyyttien koostumus ja laatu muuttuvat. Kun adaptiivisen immuunijärjestelmän tehokkuus heikkenee, synnynnäisten (innate) immuunimekanismien aktivaatio lisääntyy. Tähän liittyy suurempi määrä luonnollisia tappajasoluja (NK) ja lisääntynyt tulehdusta edistävien sytokiinien tuotanto. Synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivaatio heikentää tulehduksen kehittymistä vanhuksilla. Tulehdus määritellään matala -asteiseksi, krooniseksi, kontrolloiduksi ja oireettomaksi tulehdukseksi, joka ilmenee ilman infektiota ja johtuu pääasiassa endogeenisistä signaaleista. Tulehdusvasteen ikääntymiseen liittyviä avainmolekyylejä ovat kohonneet tulehdusta edistävät sytokiinit, erityisesti IL-6, TNFα ja C-reaktiivinen proteiini (CRP). Tämä krooninen tulehdustila vaikuttaa haitallisesti terveyteen, edistää biologista ikääntymistä ja ikään liittyvien patologioiden kehittymistä. Inflamm-aging vaikuttaa mm. Alzheimerin taudin, ateroskleroosin, tyypin II diabeteksen ja kroonisten sydäntautien kehittymiseen ja niiden etenemiseen. On arveltu, että yksi syy tulehdusreaktion ikääntymiseen on vaurioituneista soluista kertyvien väärin sijoitettujen ja väärin toimivien *autoreaktiivisten molekyylien* kumuloituminen kehoon. Nämä molekyylit tunnistavat synnynnäisten immuunisolujen reseptorit, mikä johtaa niiden aktivoitumiseen ja edelleen tulehdukseen. Solukomponentteja, jotka voivat stimuloida synnynnäisiä soluja, ovat mikroRNA:t, mitokondrioiden DNA ja histonit. Ikääntyvät solut lisääntyvät vanhenemisen myötä ja erittävät tulehdusta edistävää kemikaalien sekoitusta, joka tunnetaan nimellä ikääntymiseen liittyvä eritysfenotyyppi (SASP). Tulehdusreaktion ikääntymiseen liittyy myös sytomegalovirusinfektio. Sytomegalovirus lisää useiden tulehduksellisten sytokiinien tuotantoa ja johtaa myös CMV -spesifisten T -solujen laajentumiseen. Muita mahdollisia tekijöitä, jotka voivat johtaa tulehdusreaktion ikääntymiseen, ovat aliravitsemus, muuttunut suoliston mikrobiomi, heikentynyt suoliston epiteelisuoja ja krooninen stressi, joita voi esiintyä missä elämänvaiheessa tahansa. Myös rasvakudos voi erittää sytokiinejä, joilla on tulehduksellisia ominaisuuksia.

Vanhenevien solujen kumuloituminen voi selittää tulehduksen lisääntymistä keuhkoissa [46]. COVID-19 vaikuttaa elinvaurioihin, ja se voi infektoida endoteelisoluja ja kiertää verenkierrossa elimistön läpi [47]. COVID-19-potilaiden keuhkoista on todettu vakavia endoteelivaurioita [48,49] Siten vanhentuneiden solujen lisääntynyt läsnäolo voi altistaa vakavan COVID-19: n kehittymiselle seuraavilla kahdella ehdolla:

- Heikentynyt immuunisolujen *poistuminen* [50].
- Kasvava viruskuorma

Naiset ja virusinfektiot

Naiset sairastuvat suhteessa useammin autoimmuunisairauksiin, kun taas miehet ovat alttiimpia tartuntataudeille [11]. Eroja havaitaan sairauksien vakavuuden ja esiintyvyyden suhteen [51]

Todennäköisesti naisten alttiuden vähentyminen virusinfektioille johtuu X-kromosomin ja sukupuolihormonien suojaavasta vaikutuksesta [51]. Immuunivaste virusinfektioille on erilainen naisilla ja miehillä [11]. Tutkimuksissa on havaittu, että naisilla on virusinfektioiden aikana suurempi tulehdus-, virus- ja humoraalinen immuunivaste kuin miehillä [52], Steroideilla voi olla ratkaiseva rooli tulehdussolujen toiminnassa ja immuunivasteen säätelyssä [53]. Steroidit säätelevät seuraavia toimia:

- Androgeenireseptoreihin vaikuttavia immuunitoimintoja hillitsevä rooli [54].
- Tukahduttaa immuunisolujen toimintaa vähentämällä tulehdusta ja edistämällä anti-inflammatorisia välittäjiä [54].

Nämä vasteet auttavat parantamaan virusten, kuten SARS-CoV-2, hävittämistä naispotilailla. Havainnot tukevat tutkimuksia, joissa naisilla todettiin miehiä korkeampia vasta -ainetasoja [55]. Testosteroni heikentää rokotusvastetta, kun taas

estrogeeni voi auttaa SARS-COV-2 -infektion torjunnassa [56-58].

ACE-2 ja sukupuolierot

SARS-CoV-2 infektoi soluja kiinnittymällä solujen ACE2-reseptoreihin. Angiotensiiniä tuottavan entsyymi 2 (ACE-2) on COVID-19-tartunnan ensisijainen reitti. Se sijaitsee X -kromosomissa. Naisilla voi olla enemmän ACE2-entsyymiä. Sitä ilmenee keuhkoissa, munuaisissa, sydänlihaksessa, ruoansulatuskanavassa ja lisääntymiselimissä.

Edelleen on epäselvää, miksi ACE-2:n suurempi ilmentyminen naispotilailla ei assosioidu vakaviin infektiotapauksiin ja huonompaan taudin ennusteeseen. ACE-2, joka edustaa infektioreittiä, aiheuttaa myös useita immunomoduloivia vaikutuksia, jotka voivat selittää vähemmän vakavia kliinisiä oireita.

ACE2-entsyymin vaikutukset eivät vaikuta pelkästään angiotensiini I:n konversioon, vaan myös immunomodulaatioon (immuunijärjestelmän säätelyyn) ja keuhkovaurioiden ehkäisyyn, joilla on naispotilaita suojaava vaikutus [59].



Mitä rokotuksista tiedetään?

Tehokas rokote on paras pitkäaikainen suoja COVID-19-infektiolta. Kaksi ensisijaista tekijää COVID -rokotteen tehokkuuden määrittämiseksi ovat seuraavat:

- Serokonversion määrittelemä suoja infektiolta. (Serokonversio tarkoittaa spesifisten vasta-aineiden kehittymistä veriseerumissa infektion tai immunisoinnin seurauksena. Kun serokonversio on tapahtunut, vasta-aineet voidaan havaita taudin verikokeissa.)
- Vakavia kliinisiä oireita estävä vaikutus.

Rokotukset ovat tarpeellisia tartuntaketjujen katkaisemiseksi ja epidemian tukahduttamiseksi. Ne täydentävät antiviraalista hoitoa virusten aiheuttamien epidemioiden hallinnassa. COVID-19-rokotteessa on keskeistä *isäntä-koronavirus-vuorovaikutus* ja suojaava immuunimekanismi [60].

Cocktail-rokotestrategia voi indusoida immuniteetin, joka suojaa isäntää S-ACE2-vuorovaikutukselta estämällä viruksen pääsyn isäntäsoluihin. Tämä voi suojata muita ei-

rakenteellisia adhesiiniproteiineja (esim. Nsp3) vastaan, mitkä edistävät solujen infektoitumista ja virusten lisääntymistä [61].

Rokotevaste sukupuolen mukaan:

331 kiinalaisen SARS-CoV-2-infektiota sairastavan potilaan tutkimus osoitti, että anti-SARS-CoV-2-immunoglobuliini G (IgG) -vasteet liittyivät sairauden vakavuuteen. Sairaudesta toipuneiden sukupuolijakauma oli: 35 % miehiä ja 65 % naisia [52]. SARS-CoV-2-vastaiset IgG-tiitterit olivat sukupuolen mukaan vastaavia potilailla, joilla oli lievä COVID-19-tauti. Vakavaa tautia sairastavilla naispotilailla oli parempi vasta -ainevaste kuin miehillä ja vasta -aineita syntyi naisilla taudin varhaisemmissa vaiheissa. Nämä tulokset ovat johdonmukaisia muiden tutkimusten kanssa, joissa naisilla havaittiin miehiä korkeampia vasta -ainetasoja (mukaan lukien enemmän toiminnallisia vasta -aineita) [62].

Voimakkaampi immuunivaste voi altistaa naiset herkemmin autoimmuunisairauksille. Vahvempi immuunivaste voi myös lisätä rokotteiden haittavaikutuksia [57]. Jotkut näistä eroista voivat liittyä hormonaalisiin eroihin, kuten estrogeeni- ja testosteronitasoihin [56].

On raportoitu, että testosteroni heikentää rokotusvastetta [58].

Päätelmä

Virusinfektioon liittyvä inflammaation lisääntyminen ikääntyneillä assosioituu ylireagoivaan immuunivasteeseen, joka kasvattaa vakavan sairauden, keuhko- ja muiden elinten vaurioiden sekä kuolleisuuden riskiä.

COVID-19-tutkimukset osoittavat, että immuunijärjestelmällä on ratkaiseva rooli taudin vakavuuden määrittymisessä. Korkeammat anti-S- ja anti-N-IgG- ja IgM-tiitterit assosioituvat

vakavampiin kliinisiin oireisiin ja potilaan ikään [63], mikä viitta vasta-aineiden mahdollisesti haitallisiin vaikutuksiin joillain potilailla.



Artikkelin lähdeaineisto

Lähde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188967/

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis 2020; 20(5): 533–553. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

2. Yu Y, Shi Q, Chen H. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. J Med Virol 2020; 92(7): 711–712. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

3. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al.. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res 2020;

116(10): 1666–1687. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

4. Li X, Geng M, Peng Y, et al.. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal 2020; 10(2): 102–108. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

5. https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics .

6. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/ .

7. Gebhard C, Regitz-Zagrosek VR, Neuhauser HK, et al.. Impact of sex gender on Covid-19 outcomes in Europe. Biol Sex Diff 2020; 11: 29. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

8. https://www.nytimes.com/2020/04/07/health/coronavirus-new-york-men.html .

9. Giefing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, et al.. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. Aging Cell 2015; 14(3): 309–321. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

10. Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, et al.. Clinical advances in sex-and gender-informed medicine to improve the health of all: A review. JAMA Int Med 2020; 180: 574–583. [PubMed] [Google Scholar]

11. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol 2016; 16(10): 626–638. [PubMed] [Google Scholar]

12. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. Trans R Soc Trop Med Hyg 2015; 109(1): 9–15. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

13. Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. Frontiers Immun 2018; 9: 2279. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

14. Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Editorial: Sex hormones and Gender differences in immune responses. Front Immunol 2019; 10: 1076. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

15. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, et al.. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? Andrology 2021; 9(1): 53–64. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

16. Márquez EJ, Chung CH, Marches R, et al.. Sexual-dimorphism in human immune system aging. Nat Commun 2020; 11(1): 751. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

17. Fink AL, Klein SL. Sex and gender impact immune responses to vaccines among the elderly. Physiology 2015; 30(6): 408–416. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

18. Ilardi A, Politi C, Ciarambino T. COVID-19: Could sex and age be a risk factor? Minerva Med. Epub ahead of print 20 July 2020. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06705-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

19. Molony RD, Malawista A, Montgomery RR. Reduced dynamic range of antiviral innate immune responses in aging. Exp Gerontol 2018; 107: 1305. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

20. Lord JM. The effect of ageing of the immune system on vaccination responses. Hum Vaccin Immunother 2013; 9(6): 1364–1367. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

21. Bartlett DB, Firth CM, Phillips AC, et al.. The age-related increase in low-grade systemic inflammation (Inflamm-aging) is not driven by cytomegalovirus infection. Aging Cell 2012; 11(5): 912–915. [PubMed] [Google Scholar]

22. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al.. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci 2000; 908: 244–254. [PubMed] [Google Scholar]

23. Hazeldine J, Lord JM. Immunesenescence: a predisposing risk factor for the development of COVID-19? Front Immunol 2020; 11: 573662. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

24. Ucar D, Marquez EJ, Chung CH, et al.. The chromatin accessibility signature of human immune aging stems from CD8(+) T cells. J Exp Med 2017; 214(10): 3123–3144. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

25. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, et al.. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. Cardiovas Res 2000; 116: 2197–2206. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

26. Hirokawa K, Utsuyama M, Hayashi Y, et al.. Slower immune system aging in women versus men in the Japanese population. Immun Ageing 2013; 10(1): 19. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

27. Ademokun A, Wu YC, Dunn-Walters D. The ageing B cell population: composition and function. Biogerontology 2010; 11(2): 125–137. [PubMed] [Google Scholar]

28. Veneri D, Ortolani R, Franchini M, et al.. Expression of CD27 and CD23 on peripheral blood B lymphocytes in humans of different ages. Blood Transfus 2009; 7(1): 29–34. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

29. Shi Y, Yamazaki T, Okubo Y, et al.. Regulation of aged humoral immune defense against pneumococcal bacteria by IgM memory B cell. J Immunol 2005; 175: 3262–3267. [PubMed] [Google Scholar]

30. Frasca D, Landin AM, Lechner SC, et al.. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced

cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. J Immunol 2008; 180: 5283–5290. [PubMed] [Google Scholar]

31. Frasca D, Nguyen D, Riley RL, et al.. Effects of aging on proliferation and E47 transcription factor activity induced by different stimuli in murine splenic B cells. Mech Ageing Dev 2003; 124(4): 361–369. [PubMed] [Google Scholar]

32. Channappanavar R, Fett C, Zhao J, et al.. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J Virol 2014; 88: 11034–11044. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

33. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. Immunol Res 2014; 59: 118–128. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

34. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. Nat Immunol 2018; 19(11): 1179–1188. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

35. Olson NC, Doyle MF, Jenny NS, et al.. Decreased naive and increased memory CD4(+) T cells are associated with subclinical atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis. PLoS ONE 2013; 8(8): e71498. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

36. Yang H, Youm YH, Sun Y, et al.. Axin expression in thymic stromal cells contributes to an age-related increase in thymic adiposity and is associated with reduced thymopoiesis independently of ghrelin signaling. J Leukoc Biol 2009; 85(6): 928–938. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

37. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, et al.. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. Blood 2000; 95: 2860–2868. [PubMed] [Google Scholar]

38. Clave E, et al.. Human thymopoiesis is influenced by a common genetic variant within the TCRA-TCRD locus. Science Translational Med 2018; 10(457): eaao296. [PubMed] [Google Scholar]

39. Mariani E, Pulsatelli L, Meneghetti A, et al.. Different IL-8 production by T and NK lymphocytes in elderly subjects. Mech Ageing Dev 2001; 122: 1383–1395. [PubMed] [Google Scholar]

40. Beyer WE, Palache AM, Kerstens R, et al.. Gender differences in local and systemic reactions to inactivated influenza vaccine, established by a meta-analysis of fourteen independent studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15(1): 65–70. [PubMed] [Google Scholar]

41. Wang CS, Wang ST, Chou P. Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community. Vaccine 2002; 20: 2494–2499. [PubMed] [Google Scholar]

42. Márquez EJ, Trowbridge J, Kuchel GA, et al.. The lethal sex gap: COVID-19. Immun Age 2020; 17: 13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

43. Huang C, Wang Y, Li X, et al.. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

44. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395: 1033–1103. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

45. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al.. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020; 71: 762–768. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

46. Parikh P, Wicher S, Khandalavala K, et al.. Cellular senescence in the lung across the age spectrum. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2019; 316: L826–L842. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

47. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020; 395: 1417–1141. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

48. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al.. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 120–112. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

49. Beacon TH, Su RC, Lakowski TM, et al.. SARS-CoV-2 multifaceted interaction with the human host. Part II: Innate immunity response, immunopathology, and epigenetics. IUBMB Life 2020; 72: 2331–2354. [PubMed] [Google Scholar]

50. Vukmanovic-Stejic M, Chambers ES, Suarez-Farinas M, et al.. Enhancement of cutaneous immunity during aging by blocking p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase-induced inflammation. J Allergy Clin Immunol 2018; 142(3): 844–856. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

51. vom Steeg LG, Klein SL. SeXX matters in infectious disease pathogenesis. PLoS Pathog 2016; 12(2): e1005374. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

52. Zeng F, Dai C, Cai P, et al.. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between gender. medRxiv preprint, 2020, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20040709v1 [PMC free article] [PubMed]

53. Vom Steeg LG, Attreed SE, Zirkin B, et al.. Testosterone treatment of aged male mice improves some but not all aspects of age-associated increases in influenza severity. Cell

Immunol 2019; 345: 103988. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

54. Bereshchenko O, Bruscoli S, Riccardi C. Glucocorticoids, sex hormones, and immunity. Front Immunol 2018; 9: 1332. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

55. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. Lancet Infect Dis 2010; 10(5): 338–349. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

56. Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, et al.. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. Ann Ist Super Sanita 2016; 52(2): 198–204. [PubMed] [Google Scholar]

57. Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, et al.. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. Semin Immunopathol 2019; 41(2): 239–249. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

58. Trigunaite A. Suppressive effects of androgens on the immune system. Cell Immunol 2015; 294: 87–94. [PubMed] [Google Scholar]

59. Bhatia K, Zimmerman MA, Sullivan JC. Sex differences in angiotensin-converting enzyme modulation of Ang (1–7) levels in normotensive WKY rats. Am J Hypertens 2013; 26(5): 591–598. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

60. Roper RL, Rehm KE. SARS vaccines: where are we? Expert Rev Vaccines 2009; 8: 887–898. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

61. Ong E, Wong MU, Huffman A, et al.. COVID-19 coronavirus vaccine design using reverse vaccinology and machine learning, 2020, https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.20.000141v2 [PMC free article] [PubMed]

62. Potluri T, Fink AL, Sylvia KE, et al.. associated changes in the impact of sex steroids on influenza vaccine responses in males and females. NPJ Vaccines 2019; 4: 29. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

63. Jiang HW, Li Y, Zhang HN, et al.. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/IgM responses of convalescents using a proteome microarray. medRxi preprint, 2020, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.20.20039495v1

Immuunijärjestelmän toimintamekanismit

Immuunipuolustus rakentuu kahden toisiaan täydentävän immuunijärjestelmän varaan. Nämä ovat adaptiivinen eli hankittu immuunijärjestelmä ja luontainen (synnynnäinen) immuunijärjestelmä.

Hankittu immuunijärjestelmä

Adaptiivisen immuunijärjestelmän toiminta perustuu immunologiseen muistiin ja imusoluihin eli lymfosyytteihin. Imusolut ovat valkosoluihin (*leukosyytteihin*) kuuluvia soluja, jotka osallistuvat elimistön immuunivasteeseen ja pitävät yllä immuunijärjestelmän toimintaa. Imusolut erikoistuvat luuytimen kantasoluista ja niillä on kaksi pääluokkaa: B- ja T-lymfosyytit. Sekä B-, että T-soluilla on huomattava merkitys adaptiivisessa immuunijärjestelmässä ja autoimmuunitautien patogeneesissä.

Adaptiivinen eli hankittu immuunijärjestelmä kehittää immunologisen muistin kohtaamistaan taudinaiheuttajista eli patogeeneistä. Näin hankittu immuunijärjestelmä mukautuu ja

kehittyy ensimmäisistä elinvuosista alkaen lähes koko elämän ajan.

Adaptiivisen immuunijärjestelmän vahvuus on siinä, että se tallentaa kohtaamiensa taudinaiheuttajien spesifin rakenteen immunologiseen ”solumuistiin”, jolloin se tunnistaa taudinaiheuttajan herkemmin, toimii nopeammin ja aggressiivisemmin, kun solumuistissa oleva tunnistettu taudinaiheuttaja uhkaa seuraavan kerran elimistöä. Tämä mekanismi mahdollistaa immuniteetin kehittämisen eri taudinaiheuttajia vastaan.

Rokotuksissa hyödynnetään adaptiivista immuunijärjestelmää

Rokotuksissa hyödynnetään tätä adaptiivisen immunijärjestelmän mekanismia siten, että taudinaiheuttamiskyvyltään keikennetyt virukset, bakteerit tai niiden rakenne esitellään adaptiiviselle immuunijärjestelmälle, joka tuottaa vereen sellaisia lymfosyyttejä, jotka ”muistavat” niille esitellyn taudinaiheuttajan. Näin immuunijärjestelmä oppii aktivoitumaan taudinaiheuttajaan ja ihminen saa immuniteetin kyseistä taudinaiheuttajaa vastaan.

Antigeenin esittely dendriittisolujen kautta voi tulevaisuudessa vahvistaa rokotteiden tehoa. Tavalliset rokotteet tarjoavat tehokkaan suojan useita taudinaiheuttajia vastaan. Tämä suoja perustuu siihen, että rokotteet stimuloivat hyvin B-lymfosyyttejä ja indusoivat siten tehokkaasti vasta-ainetuotantoa. Kroonisen infektion, kuten HIV-infektion, aikana suojaavan immuunivasteen muodostuminen edellyttää todennäköisesti myös sytotoksisten T-solujen aktivaatiota. Liittämällä rokotteisiin adjuvantiksi esimerkiksi dendriittisolujen kasvutekijää (GM-CSF) tai stimuloivaa sytokiinia (esim. IL-12) voidaan lisätä sytotoksista T-soluvastetta rokotteeseen. Elävän (heikennetyn) viruksen käyttö rokotteena on toinen strategia, jolla rokoteantigeenit voidaan kohdentaa sytotoksisia T-soluja stimuloiviksi. Kolmas vaihtoehto on käyttää rokotteena

puhdistettua DNA:ta, joka proteiinisynteesin kautta aikaansaa ohimenevän antigeenin esittelyn dendriittisolussa.

Terveillä koehenkilöillä on saatu aikaan tehokkaat rokotevasteet käsittelemällä heistä eristettyjä dendriittisoluja eri antigeeneillä ja injektoimalla ne takaisin elimistöön. Erityisen kiinnostavia ovat olleet syövän immunologinen hoito ja syöpärokotteet. Immuunivasteen herättäminen syöpäkudosta vastaan edellyttää tuumorispesifisten antigeenien olemassaoloa. Tuumoriantigeenejä tunnetaan runsaasti eri syövissä, ja niiden tiedetään syntyvän mutaatioiden, sikiöaikaisen proteiinien aberrantin ilmenemisen tai tiettyihin syöpiin liittyvien virusinfektioiden seurauksena.

Menetelmän peruskaava on yksinkertainen: Sairastuneen dendriittisoluja viljellään yhdessä tuumoriantigeenin kanssa ja ruiskutetaan takaisin syöpää sairastavan elimistöön. Näiden menetelmien eläinkokeet ovat antaneet lupaavia tuloksia. Syövän immunologinen hoito dendriittisolupohjaisten syöpärokotteiden avulla vaatii toisaalta vielä runsaasti lisätutkimuksia.

Luontainen immuunijärjestelmä

Hankitun immuunijärjestelmän rinnalla toimii synnynnäinen eli **luontainen immuunijärjestelmä**. Luontaisen immuunijärjestelmän aktivaatio ei edellytä aiempaa kontaktia mahdollisen patogeenin kanssa, vaan se reagoi patogeeneihin yleisellä tasolla, eli se tunnistaa tietyt mikrobiryhmät tunnusomaisten yleisten rakenteiden perusteella.

Luontainen immuunijärjestelmä ei ylläpidä pitkäkestoista immuniteettia spesifeille taudinaiheuttajille, kuten hankittu immuunijärjestelmä.

Ennen hankitun immuunijärjestelmän kehittymistä, lapsen puolustautuminen taudinaiheuttajia vastaan tapahtuu luontaisen

immunijärjestelmän avulla sekä mm. äidinmaidosta saatavien vasta-aineiden välityksellä. Ihmisen luontaista immuunijärjestelmää tukevat myös mm. seuraavat epäspesifiset puolustuskeinot:

- Terve iho ja ihon alhainen pH ehkäisevät mikrobien kasvua.
- Liman tuotto ja värekarvat (ruoansulatuskanavassa, hengitysteissä ja sukuelinten alueella); lima pysäyttää mikrobien ja muiden partikkelien liikkumisen ja suojaa näin elimistöä taudinaiheuttajilta.
- Aivastus- ja yskärefleksi poistaa liman mukana myös elimistöä uhkaavia mikrobeja.
- Mahan hapan pH suojaa elimistöä ravinnon mukana tulevilta mikrobeilta tappaen lähes kaikki patogeenit. Ruoansulatuskanavassa on ravintoaineita pilkkovia entsyymejä, jotka tuhoavat myös mikrobeja.
- Nestevirtaus elimistön eri osissa rajoittaa mikrobien kasvua; esim. kyynelneste pitää silmän pinnan puhtaana myös mikrobeista. Syljessä ja kyynelnesteessä on bakteereja hajottavaa lysotsyymia ja muita vastaavia proteiineja.
- Normaalimikrobisto: Iholla ja suolistossa elää normaaliflooraksi kutsuttu mikrobilajisto, jonka lajit eivät aiheuta ihmisellä sairauksia, vaan estävät muiden hyödyllisten ominaisuuksiensa ohella tautia aiheuttavien bakteerien pääsyä elimistöön.

Fagosyytit ja fagosytoosi

Luonnollisen immuniteetin puolustusmekanismeihin kuuluu soluja (fagosyytteja), jotka kykenevät fagosytoimaan eli nielemään elimistöön pyrkiviä taudinaiheuttajia.

Fagosyytit jaetaan kahteen pääluokkaan rakenteensa perusteella. Nämä ovat

- Monosyytit

- Granulosyytit (basofiiliset, neutrofiiliset ja eosinofiiliset)

Monosyytit ja granulosyytit ovat sellaisia veren valkosoluja, joilla on kyky siirtyä verenkierrosta verisuonen seinämän läpi kudosnesteeseen. Tämä tapahtuu tulehduspaikalta leviävien, valkosoluja houkuttelevien aineiden eli kemokiinien avulla.

Sekä monosyytit (kudoksissa kypsyviä monosyyttejä kutsutaan **makrofageiksi**) että granulosyytit tunnistavat taudinaiheuttajan tai sen erittämän tuotteen mikrobien pinnassa olevien yleisten rakenteiden perusteella. Esimerkiksi bakteerien soluseinä eroaa rakenteeltaan ihmisen omien solujen solukalvoista; näin fagosytoivat solut osaavat erottaa taudinaiheuttajat elimistön omista rakenteista.

Fagosyytit eivät tunnista yksittäisiä mikrobilajeja, eikä niillä ole immunologista muistia, kuten adaptiivisella immuunijärjestelmällä. Fagosyytit reagoivat taudinaiheuttajiin seuraavalla tavalla:

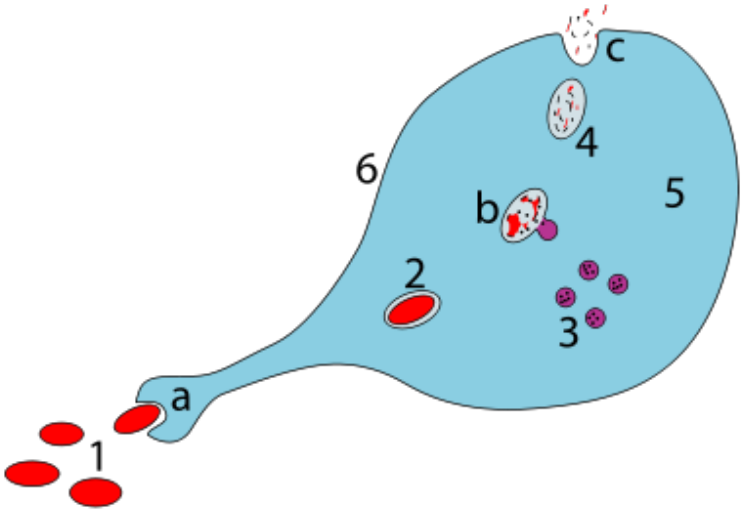
1. fagosyytti tunnistaa taudinaiheuttajan pinnallaan olevien reseptoriproteiinien avulla
2. fagosyytin pintaan muodostuu kuoppa, johon fagosytoiva (tuhottava) mikrobi painuu
3. fagosyytti sulkee mikrobin kokonaan sisäänsä ja tuhoaa mikrobin pumppaamalla sitä ympäröivän kalvon sisälle pH:ta laskevia vetyioneita
4. kalvon sisäpuolen pH:n laskun seurauksena eräät entsyymit aktivoituvat ja alkavat hajottaa mikrobin proteiineja, nukleiinihappoja ja muita rakenteita.

Makrofagi

Makrofagit, eli ”suursyömärit” ovat elimistön syöjäsoluja, jotka syövät vieraiksi tunnistettuja mikrobeja ja vierasaineita. Makrofagin solulimassa on atsurofiilisia jyväsiä. Nämä sisältävät fagosytoosin toiminnan kannalta

tärkeitä lysomaalisia entsyymejä ja myeloperoksidaaseja. Kun makrofagi syö patogeenin, se joutuu fagosomin sisälle, joka sitten fuusioituu lysosomin kanssa. Fagolysosomin sisällä entsyymit ja toksiset peroksidit sulattavat patogeenin.

Makrofagit voivat sulattaa yli 100 bakteeria ennen kuolemistaan hajoamistuotteisiin. Makrofagit kehittyvät veressä kiertävistä monosyyteistä ja asettuvat kudoksiin ja niitä on erityisen runsaasti lymfaattisissa kudoksissa, kuten imusolmukkeissa. Makrofagit tuhoavat tehokkaasti solunsisäisiä mikrobeja, mutta niillä on tärkeä tehtävä myös soluvälitteisessä immuunipuolustuksessa, jossa ne toimivat antigeenia esittelevinä soluina (APC).



Makrofagi syömässä patogeenia:
a. Syöjäsolu nielaisee patogeenin fagosytoosilla. Fagosytoottinen vesikkeli eli fagosomi muodostuu.
b. Lysosomit fuusioituvat fagosomin kanssa muodostaen fagolysosomin; patogeeni pilkotaan entsyymeillä.
c. Jätteet poistuvat tai assimiloidaan (ei kuvassa).
Osat:
1. Patogeenit
2. Fagosomi

3. Lysosomit
4. Jätteet
5. Sytoplasma
6. Solukalvo

Antigeeni

Antigeeni on mikä tahansa molekyyli, joka aiheuttaa elimistössä immuunivasteen. Antigeenit ovat usein proteiineja tai polysakkarideja, joita esiintyy esimerkiksi bakteerien tai virusten pintarakenteissa. Imusoluilla on antigeenireseptori, jonka avulla ne tunnistavat tietyn antigeenin. Antigeenien avulla elimistö tunnistaa sen, onko solu oma tai elimistölle vieras. Vasta-aineet tarttuvat antigeeniin. Antigeeni aiheuttaa elimistössä vasta-ainevälitteisen tai soluvälitteisen immuunireaktion. Jos elimistön muistisoluissa on tieto taudinaiheuttajasta, käynnistyvää vastetta kutsutaan sekundaarivasteeksi (adaptiivinen immuniteetti), jossa vaste on nopeampi ja tarkempi. Jos antigeeni on tuntematon, elimistö käyttää muita menetelmiä tunkeutujan tuhoamiseen (primaarivaste, luonnollinen immuniteetti). Primaarivasteen jälkeen immuunipuolustuksen käyttöön jää muistisoluja, jotka muistavat kyseisen antigeenin, joten sen tuhoaminen seuraavalla kerralla on nopeampaa. Elimistön omat solut tunnistetaan samalla menetelmällä.

Komplementti

Komplementti on luontaisen immuunijärjestelmän osa, joka koostuu joukosta veressä ja kudosnesteissä esiintyviä taudinaiheuttajia tunnistavia ja tuhoavia proteiineja. Komplementin proteiinit toimivat tavallaan ketjureaktiona, jossa ensimmäisen proteiinin aktivointi johtaa seuraavan aktivoitumiseen, joka edelleen aktivoi kolmannen proteiinin jne. Kun tämä ketjureaktio käynnistyy, sitä on vaikea pysäyttää. Se myös kasvaa edetessään tehokkaammaksi, sillä

jokainen aktivoituneista proteiineista kykenee aktivoimaan useita seuraavan vaiheen proteiineja.

Klassinen aktivaatio

Bakteerin pinnalla on tunnistettu antigeeni, johon immunoglobuliini on kiinnittynyt. Immunoglobuliinin FC-osaan kiinnittyy C1q-entsyymi, johon taas kiinnittyy C1r- ja C1s-entsyymit. Komplementin ensimmäinen entsyymi C1 muodostuu siis osista C1q, C1r:t ja C1s:t. Osat aktivoivat toisiaan ja syntyy C1. Tämän rakenteen säilyttämiseksi tarvitaan Ca^{2+}-ioni.

C1 pilkkoo C4→ C4a ja C4b. C4b kiinnittyy bakteerin pinnalle Mg^{2+}-ionin avulla. C1 pilkkoo myös C2-→ C2a ja C2b. C2b kiinnittyy C4a:n. Näin muodostuu C3-ja C5-konvertaasi eli aktiivinen entsyymi, joka pilkkoo C3 ja C5.

C4a/C2b-entsyymi siis pilkkoo C3→ C3a ja C3b. C3b sitoutuu bakteerin pinnalle ja siihen liittyy C5. C4a/C2b-entsyymi pilkkoo liittyneen C5-→ C5a ja C5b.

C5b kiinnittyy bakteerin pinnalle ja houkuttelee sinne C6, C7, C8 ja C9:t. Nämä muodostavat MACin (engl. Membrane Attack Complex) eli reiän bakteerin solukalvoon. Tästä seuraa lyysis eli bakteerin tuhoutuminen.

Komplementin klassisen reitin aktivoivat siis immunoglobuliinit, joista voimakkaimpia ovat IgG1, IgG3 ja IgM. Myös immunokompleksit, DNA-histonikompleksit ja C-reaktiivinen proteiini (CRP) aktivoivat reittiä.

Lähde: Wikipedia

Hankittu immuunijärjestelmä ja sen toiminta

Hankitun immuunijärjestelmän spesifinen tunnistuskyky perustuu siihen, että lymfosyyttien solukalvolla olevat reseptorit ovat patogeenejä tunnistavilta osiltaan hyvin monimuotoisia. Tietyn antigeenin ilmaannuttua elimistöön, vain ne lymfosyytit aktivoituvat, joiden solukalvolla oleva reseptori tunnistaa kyseisen antigeenin.

Hankittu immuniteetti tunnistaa mikrobit yksittäisinä spesifeinä lajeina niissä olevien yksityiskohtaisten ja yksilöllisten rakenteiden perusteella. Hankittu immuniteetti on immuunivasteen kannalta täsmällisempi kuin luontainen immuunijärjestelmä, mutta molemmat immuunijärjestelmät tukevat ja täydentävät toisiaan.

Immunologinen muisti

Immuunipuolustuksen toimivuuden kannalta tärkeää on tehokas puolustautuminen toistuvasti elimistöön pyrkiviä taudinaiheuttajia vastaan. Käytännössä tämä tapahtuu immunologisen muistin avulla: immuunijärjestelmä muistaa elimistöön aiemmin tunkeutuneet patogeenit ja mikäli sama mikrobi kohdataan uudelleen, immunologinen reaktio käynnistyy nopeasti ja on paljon tehokkaampi kuin ensimmäisellä kerralla.

Kun patogeeni pääsee elimistöön ensimmäistä kertaa, muodostuvaa immunologista reaktiota kutsutaan primaarivasteeksi. Saman patogeenin tunkeuduttua elimistöön uudelleen primaarivasteen jälkeen, immunologinen reaktio on sekundaarivaste, jolloin immuunivaste käynnistyy nopeammin ja poikkeaa primaarivasteesta myös mm. erittyvien vasta-aineiden tyypin osalta. Sekundaarivasteen taustalla on muistisoluiksi kutsutun solutyypin kehittyminen.

Kun humoraalisen immuunivasteen käynnistyessä B-lymfosyyteistä

kypsyy plasmasoluja, osa niistä muuntuu samanaikaisesti muistisoluiksi. Muistisoluilla on pinnallaan saman antigeenin tunnistava reseptori, mutta sen sijaan, että ne poistuisivat imusolmukkeista verenkiertoon ja edelleen tulehduspaikalle, ne jäävät imukudokseen. Muistisolut ovat pidemmälle kypsyneitä kuin naiivit B-solut, ja tämän vuoksi ne pystyvät käynnistämään sekundaarivasteen tehokkaasti siinä tapauksessa, että sama antigeeni ilmestyy uudestaan imusolmukkeeseen APC-solujen mukana.

T- ja B-lymfosyyttien toiminnan erot

B-lymfosyytit (B-solut) tunnistavat **solunulkoisessa** tilassa vapaina (liukoisina) olevia antigeenejä B-solun ulkokalvoon kiinnittyneen B-solureseptorina toimivan **immunoglobuliinimolekyylin** avulla. B-solut osallistuvat vasta-ainevälitteiseen immuniteettiin.

T-lymfosyytit tunnistavat vain sellaisia antigeenejä, jotka ovat kiinnittyneet johonkin elimistön omaan proteiiniin. Näitä T-solujen toiminnan kannalta välttämättömiä elimistön omia proteiineja kutsutaan **MHC-molekyyleiksi**, ja ne jaetaan kahteen pääluokkaan: MHC I ja MHC II.

T-solujen tyypit määräytyvät sen mukaan, kumpaan MHC-tyyppiin sitoutuneita antigeenejä ne osaavat tunnistaa.

- **Sytoksiset T-solut** tunnistavat antigeenin osana MHC I-kompleksia. Sytoksiset T-solut voidaan tunnistaa solun pinnalla olevan CD8-proteiinin avulla ($CD8^+$).
- **Auttaja T-solut** tunnistavat MHC II-molekyyliin kiinnittyneen antigeenin. Auttaja-T-solut eroavat sytoksisista T-soluista, sillä niiden pinnalla on CD4-proteiinia ($CD4^+$).

T-solut (eli T-lymfosyytit)

T-lymfosyytti on *valkosolun eli leukosyytin alatyyppi*; T-lymfosyytti on imusolu, jolla on keskeinen merkitys **soluvälitteisessä immuunipuolustuksessa**.

T-solut erotetaan muista lymfosyyteistä, kuten B-soluista ja luonnollisista tappajasoluista (NK cells) T-solun pinnalla olevan **T-solureseptorin** (TCR) avulla. Nimitys T-solu tulee kateenkorvaa tarkoittavasta sanasta: thymus. Suurin osa T-soluista kehittyy kateenkorvassa.

T-solureseptorit (TCR)

T-lymfosyyttien pinnalla on tunnusomainen T-solureseptori, jonka tehtävä on tunnistaa antigeenin pilkkoutunut peptidifragmentti MHC-molekyylien **antigeeniä-esittelevän-solun** (APC) pinnalla.

T-solureseptorit sisältävät sekä muuttumattomia, että muuttuvia alueita. Kaikki T-solureseptorit sisältävät TCR-CD3-kompleksin, mutta T-solureseptorin muuttuva alue määrittelee sen, mihin antigeeniin erityinen T-solu voi reagoida.

$CD4^+$ auttaja-T-solujen pinnalla on T-solureseptori, joka on herkkä luokan II MHC-proteiineille. Näitä luokan II MHC-proteiineja esiintyy yleensä vain spesifien antigeeniä-esittelevien-solujen (APC) pinnalta.

$CD8^+$ sytoksisten-T-solujen pinnalla on reseptori, joka osaa tunnistaa luokan I MHC-proteiineihin kiinnittyneitä antigeenejä.

Antigeeniä-esittelevät-solut (APC) ovat pääsääntöisesti dendriittisoluja, makrofageja tai B-soluja. Dendriittisolut ovat ainoa soluryhmä, joka esittelee aina luokan II MHC-proteiineja.

T-solureseptorin rakenne

T-solujen solureseptorit muodostuvat kahdesta erillisestä glykoproteiiniketjusta. T-solujen reseptoreista n. 95 % muodostuu TRA:n ja TRB:n koodaamista alfa- ja beetaketjuista ja n. 5 % T-solureseptoreista muodostuu gamma- ja deltaketjuista, joita koodaa TRG ja TRD.

Kaikilla T-solujen alaryhmillä on oma tehtävänsä osana toimivaa immuunijärjestelmää. Suurin osa ihmisen T-soluista on T-solureseptorien alfa- ja beeta-proteiiniketjurakenteen mukaan nimetty alfa-beeta-T-soluiksi (αβ T cells), eli niiden solureseptorit muodostuvat yhdestä alfa- ja yhdestä beeta-ketjusta. Alfa-beeta-T-solut toimivat osana adaptiivista immuunijärjestelmää.

Erikoistuneiden gamma-delta-T-solujen T-solureseptorit muodostuvat yhdestä gamma- ja yhdestä deltaketjusta. Gamma-delta-T-soluja on lähinnä suoliston limakalvojen lymfosyyteissä, eli ne ovat tavallisesti osa **intraepiteelilymfosyyttejä** (IEL).

Gamma-delta-T-solujen reseptorit ovat muuttumattomia, mutta ne voivat tehokkaasti esitellä antigeenejä muille T-soluille. Niitä pidetään osana luontaista immuunijärjestelmää (innate immune system).

T-solujen tyypit

Efektori-T-solut

Efektori-T-solujen kategoria ovat laaja, sillä se sisältää useita T-solutyyppejä, kuten auttaja-, tappaja- ja säätelijä T-solut.

T-auttaja-solut

T-auttaja-solut (Th) auttavat muita valkosoluja

immunologisissa prosesseissa, kuten B-solujen erikoistumisessa plasmasoluiksi ja muisti B-soluiksi sekä sytotoksisten T-solujen ja makrofagien kehityksessä ja aktivaatiossa.

Th-solut aktivoivat muita T-soluja erittämällä solujen välisen viestinnän mahdollistavia sytokiinejä ja näin Th-solut säätelevät tai vaimentavat immuunivastetta.

Täysin kehittyneet T-auttaja-solut tunnetaan myös (positiivisina) $CD4^+$ T-soluina, koska niiden pinnalla on CD4-proteiinia.

$CD4^+$ T-solujen reseptoreilla on herkkyys luokan II MHC-proteiineille. CD4-proteiineja on mukana T-solujen kateenkorvassa tapahtuvassa kehityksessä (maturaatio), ja niiden avulla $CD4^+$ T-solujen herkkyys määräytyy luokan II MHC-proteiineille.

T-auttaja-solujen aktivaatio tapahtuu luokan II MHC-molekyylien antigeenejä-esittelevien solujen (APC [*antigen-precenting-cell*]) pinnalla esittelemien antigeenipeptidien avulla.

Sytokiinit

Kun T-auttaja-solut aktivoituvat, ne jakautuvat nopeasti ja erittävät sytokiinejä, jotka säätelevät ja auttavat aktiivista immuunivastetta. Immuunijärjestelmää ohjaavat sytokiinit ovat proteiinirakenteisia solujen välisen viestinnän välittäjäaineita, jotka voidaan edelleen jakaa toimintansa perusteella viiteen pääryhmään:

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

T-auttaja-solujen merkitys käytännössä

T-auttaja-solujen merkitystä voidaan havainnollistaa HIV:lla, joka infektoi ensisijaisesti $CD4^+$ auttaja-T-soluja. HIV:n myöhemmissä vaiheissa toimivien $CD4^+$ T-solujen puutoksen seurauksena on AIDS (*Acquired ImmunoDeficiency Syndrome*).

MHC (major histocompatibility complex)

MHC on yksi eniten tutkituista genomin alueista, koska sen lokus-variantit assosioituvat vahvasti autoimmuunitauteihin, infektioihin sekä moniin tulehduksellisiin sairauksiin. Lue aihetta sivuava tutkimus tästä >>

MHC-proteiinit ovat MHC-geeniperheen koodaamia solujen solupinnan glykoproteiineja, jotka toimivat immunologisessa puolustuksessa sitoen antigeeninä toimivan proteiinin pilkkoutumisen seurauksena syntyneitä peptidifragmentteja ja kuljettaen niitä antigeeniä esittelevän solun (APC) pinnalle, jossa ne esitellään T-soluille yhdessä muiden stimulatoristen signaalien kanssa.

Tämän seurauksena aktivoituneet efektori-T-solut tunnistavat saman peptidi-MHC-kompleksin kohdesolunsa pinnalla, mikä voi sytoksisten T-solujen tapauksessa olla mikä tahansa infektoitunut elimistön solu, auttaja-T-solujen tapauksessa B-solu, sytoksinen T-solu, infektoitunut makrofagi tai dendriittisolu itse. (Lähde: Solunetti)

MHC-proteiineihin sitoutuvat antigeenit ovat aina lyhyitä peptidejä. Luokan I MHC-proteiineihin kiinnittyvät peptidit voivat olla 8-10 aminohapon mittaisia, kun taas luokan II MHC-peptideissä on jopa 25 aminohapon mittaisia peptidejä.

- **Peptidit ovat proteiineja pienempiä, tavallisesti alle viidestäkymmenestä aminohaposta koostuvia**

aminohappoketjuja

- **Proteiinit ovat isoja molekyylejä, jotka tavallisesti koostuvat vähintään viidestäkymmenestä aminohappotähteestä, mutta ne voivat koostua jopa yli tuhannesta aminohappotähteestä**
- **Aminohapot ovat proteiinien rakenteen perusosia**
- **Proteiineissa aminohapot sitoutuvat toisiinsa kovalenttisin amidi- eli peptidisidoksin**
- **Entsyymit ovat proteiineja, jotka katalysoivat kemiallisia reaktioita**

Dendriittisolu (DC) on tärkein antigeeniä esittelevä solu

Dendriittisolut ovat yleiseen immuunijärjestelmään kuuluvia soluja, jotka ilmentävät pinnallaan monia reseptoreja (mm. TLR ja NOD-proteiineja), joiden avulla ne tunnistavat ja fagosytoivat kohtaamiaan patogeenejä. Eri kudoksista on löydetty lukuisia erilaisia dendriittisoluja. Useimmat niistä ilmentävät pinnallaan joko myeloidisten tai lymfaattisten solujen tyyppirakenteita.

Ei ole täysin selvää, mistä kantasoluista ja miten eri kudosten monet dendriittisolutyypit kehittyvät. Myöskään jaottelu myeloidisiin ja lymfaattisiin dendriittisoluihin ei ole täysin yksiselitteistä. Tyypillistä dendriittisolun kehityksessä on luuytimessä muodostuneen ja sieltä verenkiertoon vapautuneen esiasteen muuntuminen myöhemmin kudoksessa tai imusolmukkeessa ns. epäkypsäksi dendriittisoluksi, joka on normaalitilassa dendriittisolun tavallisin olomuoto. Dendriittisolun kypsymisestä (aktivaatiosta) huolehtivat lähinnä patogeenit ja tulehduksen välittäjäaineet.

Ulkoisesti ja toiminnallisesti muuntautumiskykyiset dendriittisolut ohjaavat etenkin T-lymfosyyttien ja osittain

myös B-lymfosyyttien toimintaa. Immuunijärjestelmän toiminnan säätelyyn osallistuvat dendriittisolut muodostuvat luutytimen myeloidisista ja lymfaattisista kantasoluista, esiintyvät veressä usein epäkypsinä esiasteina ja siirtyvät verestä kudoksiin. Kudosten dendriittisolut tunnistavat patogeeneille ominaisia rakenteita, muokkaavat niistä antigeenejä ja kypsyttyään vaeltavat imusolmukkeisiin, jossa ne aktivoivat niihin kertyneitä lymfosyyttejä.

Dendriittisolujen muuntautumiskyky ja tieto siitä, kuinka dendriittisolut tunnistavat pintareseptoreiden avulla taudinaiheuttajia sekä toimivat sillanrakentajina luontaisen ja adaptiivisen immuunivasteen välillä on keskeinen kiinnostuksen kohde, kun pohditaan ratkaisua moniin immuunijärjestelmämme toimintaa koskeviin kliinisiin ongelmiin, kuten rokotusvasteiden parantamiseen, elinsiirteiden hyljintäreaktioiden hoitoon, autoimmuunitautien patogeneesiin ja syöpätautien immuuniterapia.

Dendriittisoluilla on keskeinen rooli adaptiivisen immuunivasteen alkutahtien antajana ja tästä vasteesta huolehtivien T- ja B-lymfosyyttien toiminnan ohjeistajina, mutta dendriittisolut toimivat myös lähetin ja tunnustelijan roolissa, sillä ne hankkivat ensimmäisinä hematopoieettisen järjestelmän soluina ihon ja limakalvojen epiteelissä ja niitä syvemmissä kudoksissa kosketuksen elimistöömme tunkeutuviin taudinaiheuttajiin ja kuljettavat tiedon niistä imusolmukkeisiin.

Kateenkorvassa dendriittisolut ohjaavat T-lymfosyyttien esiasteita. Edelleen dendriittisolut ohjaavat imusolmukkeissa aktivoimiaan T-lymfosyyttejä auttaja-T-soluiksi, tappaja-T-soluiksi tai regulatorisiksi T-soluiksi.

Eri dendriittisoluilla on toiminnallisia eroja, jotka ovat immuunijärjestelmän kannalta merkityksellisiä. Imusolmukkeissa T-lymfosyyttialueella sijaitsevat ns. interdigitoivat dendriittisolut ovat erilaistuneet T-soluaktivaatioon, kun

taas B-solufollikkekeissa sijaitsevat follikulaariset dendriittisolut ovat välttämättömiä suuriaffiinisten vasta-aineiden muodostukselle.

Eri patogeenit voivat aktivoida eri dendriittisoluja. Myeloidiset ja lymfaattiset dendiittisolut eroavat toisistaan jossain määrin myös stimuloimansa T-soluvasteen osalta. Myeloidiset dendiittisolut ohjaavat Th1-auttajasolujen kautta immuunivastetta varsinkin sytotoksisten T-solujen suuntaan ja lymfaattiset Th2-auttajasolujen kautta varsinkin vasta-ainevälitteisen immuniteetin suuntaan, joskin tähän vaikuttavat oleellisesti liukoiset välittäjäaineet.

Myös epäkypsän ja kypsän dendriittisolun toiminnassa on eroja: antigeeninesittely kypsästä dendiittisolusta aikaansaa todennäköisemmin kunnollisen immuunivasteen, kuin esittely epäkypsästä dendriittisolusta, mikä johtaa telpommin immunologiseen toleranssiin kyseistä antigeeniä kohtaan.

Dendriittisolujen pintareseptorit tunnistavat patogeenejä

Dendiittisolut toimivat siltana synnynnäisen ja adaptiivisen immuunijärjestelmän välillä. Synnynnäisellä immuunijärjestelmällä tarkoitetaan fagosytoivia soluja (monosyytit, makrofagit, granulosyytit), luonnollisia tappajasoluja (NK-solut) ja komplementtijärjestelmää. Mös dendriittisolut ovat osa synnynnäistä immuunijärjestelmää.

Epäkypsille dendriittisoluille on ominaista vilkas endosytoosi, ja ne kykenevät fagosytoimaan patogeenejä mm. mannoosireseptoriensa avulla. Dendriittisolujen pinnalla on TL-reseptoreja (toll-like receptors, TLR 1-10). Näiden reseptorien avulla dendriittisolut kykenevät endosytoimaan muiden fagosytoivien solujen tapaan mikrobeja ja tappamaan niitä lysosomeissa.

Dendriittisolut pilkkovat fagosytoimiensa patogeenien proteiineja peptidifragmenteiksi, jotka sitoutuvat solun MHC-proteiineihin, ja siirtyvät solun pinnalle. Kun tällaisia

patogeeniperäisiä peptidifragmentteja esittelevät dendriittisolut siirtyvät paikallisiin imusolmukkeisiin, ne aktivoivat siellä olevia adaptiivisen immuunijärjestelmän T-soluja. Aktivoituneet dendriittisolut erittävät myös sytokiinejä, jotka vaikuttavat muodostuvan immuunireaktion luonteeseen.

Aktivoitunut dendriittisolu pyrkii luomaan kontaktin antigeenispesifisyydeltään sopivan T-lymfosyytin kanssa sekä varmistamaan tämän aktivaation. Tätä kutsutaan **antigeenin esittelyksi**. Sopiva T-lymfosyytti löytyy, kun sen T-solureseptorit tunnistavat dendriittisolun esittelemän antigeenin riittävällä affiniteetilla. Tämän jälkeen T-lymfosyytti herää toimintaan: se jakaantuu monistaen itsestään yhtenäisen T-solukloonin, joka vähitellen kypsyy vasta-aine- tai soluvälitteisen immuniteetin auttaja- tai toteuttajasoluiksi dendriittisolun ohjeistamana. Aina ei käy näin: Dendriittisolu voi myös lamata antigeenin tunnistaneen T-lymfosyytin. Joskus dendriittisolun aktivoima T-lymfosyytti saattaa ohjelmoitua kuolemaan tai lamaantua toiminnallisesti (anergia). Antigeenin esittely voi myös käynnistää T-lymfosyytin erilaistumisen immuunivastetta aktiivisesti hillitseväksi regulatoriseksi T-soluksi. Kaikkia niitä tekijöitä, jotka määräävät antigeenin esittelyn aikaansaaman T-soluvasteen luonteen, ei täysin tunneta.

Patogeenin aktivoima dendriittisolu voi aktivoida T-lymfosyytin

Osa dendriittisolujen aktivoimista T-soluista siirtyy infektiopaikalle tuhoamaan mikrobeja, osa jää lymfaattisiin elimiin mm. aktivoimaan uusia T-soluja sekä avustamaan vasta-aineita tuottavien B-solujen aktivaatiossa.

Fagosytoituaan jonkin patogeenin epäkypsä dendriittisolu aktivoituu ja alkaa tuottaa sytokiinejä (välittäjäaineita, joihin kuuluvat mm. IL-1, IL-6, IL-12, IFN-α/β, IFN-γ), jotka puolestaan aktivoivat muita lähialueen soluja, mm. makrofageja

ja verisuonten endoteelisoluja. Tällä on suuri merkitys tulehdusreaktion käynnistymisessä. Dendriittisolu pilkkoo patogeenistä antigeenejä, joiden esittelyn jälkeen dendriittisolu on valmis aktivoimaan T-lymfosyytin. Tässä voidaan havaita silta luontaisen ja adaptiivisen immuunijärjestelmän välillä.

Päästäkseen naiivien T-solujen luo dendriittisolut ovat kehittäneet kyvyn aistia ympäröivän soluvälinesteen kemotaktisia signaaleja ja liikkua kasvavaa pitoisuusgradienttia kohti. Muun muassa CCL19- ja CCL21-kemokiinien vaikutuksesta dendiittisolut osaavat kemokiinireseptorien välityksellä muuttaa solutukirankaansa siten, että koko solu liikkuu kohti imusolmukkeita, joissa on T-soluja.

Dendriittisolujen mahdolliset terapeuttiset sovellukset ovat kasvavan mielenkiinnon kohteina, sillä perustutkimuksen tasolla on saatu lupaavia tuloksia dendriittisolumanipulaatioiden tehosta infektiotautien, kuten hepatiitin ja HIV-infektion ja toisaalta syöpätautien ja hyljintäreaktoiden hallinnassa, sekä osin myös autoimmuunitautien hoidossa.

Dendriittisolut ja autoimmuunitaudit

Dendriittisolut pystyvät indusoimaan voimakkaita immuunivasteita ja myös säätelemään niitä, mistä syystä ne ovat tärkeitä immunologisen toleranssin ylläpidossa. Omia kudoksia tuhoavan haitallisen immuunivasteen hillitseminen voisi periaatteessa olla mahdollista kohdeantigeenin esittelyllä dendriittisoluista, joiden olomuoto on toleranssia suosiva.

Eläinkokeissa tähän päästään esimerkiksi liittämällä kohdeantigeeni sellaisen endosytoosi-reseptorin ligandiin, jota vain epäkypsät dendriittisolut ilmentävät (Mellman ja Steinman 2001). Kypsymistä ja siten simulaatiokykyä estäviä

välittäjäaineita (esim. IL-10, TGF-β) voidaan hyödyntää pyrittäessä kohdeantigeeniin kohdistuvan immuunivasteen hillitsemiseen (Hackstein ym. 2001). Samoin lymfosyyttien solukuolemaa aiheuttavien reseptorien, kuten Fas-reseptorin ligaatiota voidaan hyödyntää immuunivasteen hillitsemisessä (Matsue y. 1999). Solukuolemareseptorien ligandien ja regulatoristen sytokiinien (IL-10, TGF-β) hyödyntäminen geneettiseen manipulaatioon kn vilkkaan tutkimuksen kohteena dendriittisolujen muovaamisessa toleranssia suosiviksi (Lobell ym. 1999) ja siten haitallisia immuunireaktioita hillitseviksi.

Dendriittisolujen toiminnan ja sen säätelyn ymmärtäminen on avaamassa uudenlaisia mahdollisuuksia adaptiivisen immuunivasteen tehostamiseksi ja hillitsemiseksi.

Dendriittisolujen tärkeimmät ominaisuudet ja toiminnot

Ominaisuus	Toiminto
Kyky enosytoida patogeenejä ja hajottaa niitä lysosomeissa	Osa synnynnäistä luonnollista immuunijärjestelmää
Kyky siirtyä kudoksesta imusolmukkeeseen patogeenin enosytoinnin jälkeen	Kudokseen tunkeutuneen patogeenin tuominen adaptiivisen immuunijärjestelmän ulottuville
Kyky stimuloida naiiveja T-soluja imusolmukkeissa	Tärkeä rooli uuden immuunivasteen käynnistämisessä ja sillanrakentajana synnynnäisen ja adaptiivisen immuunijärjestelmän välillä

Kyky lamata T-soluaktivaatiota imusolmukkeissa ja kyky ”valikoida” kateenkorvassa kypsyvistä T-soluista soveltuvimmat	Tärkeä rooli immunologisen toleranssin muodostamisessa ja ylläpidossa

Lähteet: Solunetti, Dendriittisolu – immuunivasteen kapellimestari >>

Immunologisen reaktion eteneminen

Tavallisesti adaptiivinen immuunivaste käynnistyy vasta luontaisen immuniteetin aktivaation jälkeen sen tulehduspaikalla sekä ympäröivän alueen imusuonissa aikaansaamien muutosten seurauksena.

Hankitun immuunijärjestelmän vaste käynnistyy aina auttaja-T-solujen välityksellä. Immuunivasteen etenemiseen vaikuttaa se, onko kyseessä solunulkoinen patogeeni, jolloin immuunivaste etenee humoraalisena, vai solunsisäinen patogeeni, jolloin käynnistyy soluvälitteinen immuunipuolustus.

Primaari- ja sekundaarivaste

Primaarivaste käynnistyy, kun tuntematon taudinaiheuttaja pääsee elimistöön ensimmäistä kertaa. Primaarivasteen aikana immuunijärjestelmä ”tutustuu” antigeeniin ja kehittää antigeenille vasta-aineita. Osa B-soluista”tallentaa” elimistöä uhkaavan antigeenin yksilöllisen rakenteen. Nämä muisti-B-solut jäävät imukudokseen, jossa ne toimivat immunologisena muistina jopa koko ihmisen eliniän.

Sekundaarivaste käynnistyy, kun muistisolu, jolla on primaarivasteessa kohtaamalleen antigeenille herkistynyt reseptori, kohtaa primaarivasteen jälkeen imusolmukkeessa antigeeniä-esittelevien-solun (APC) esittelemän haitallisen

antigeenin. Tunnistettuaan taudinaiheuttajan, muistisolu käynnistää nopeasti aggressiivisen sekundaarivasteen haitallista antigeenia vastaan. Sekundaarivasteessa immuunijärjestelmä ryhtyy valmistamaan antigeenin vasta-aineita hyvin nopeasti.

Primaari- ja sekundaarivasteen yleiset erot

Primaarivaste	Sekundaarivaste
Elimistön ensimmäinen kontakti antigeeniin.	Toinen ja sitä seuraavat kontaktit antigeeniin.
Antigeeniin reagoivat naiivi B-solut ja T-solut.	Antigeeniin reagoivat muistisolut.
Immuunireaktion viive on pitkä (4-7 päivää), joskus viikkoja tai kuukausia.	Immuunireaktio käynnistyy nopeammin (1-4 päivässä) muistisolujen ansiosta.
Vasta-aineiden määrä korkeimmillaan 7-10 päivää infektion alettua.	Vasta-aineiden määrä korkeimmillaan 3-5 päivää infektion alettua.
Immuniteetin kehittyminen vie kauemmin.	Immuniteetti kehittyy nopeammin.
Ensimmäinen vasta-aine on IgM. Vähäisiä määriä IgG:tä.	Tärkein vasta-aine on IgG. Vähäisiä määriä IgM. Myös muita vasta-aineita, kuten IgA ja IgE esiintyy.
Tuotetun vasta-aineen määrä riippuu antigeenistä. Yleensä vasta-aineita on vähän.	Vasta-aineita kehittyy 100-1000 kertainen määrä primaarivasteeseen verrattuna.
Vasta-aineiden määrä laskee nopeasti.	Vasta-aineiden määrä pysyy korkeana pidempään.
Vasta-aineen affiniteetti antigeeniin on vähäisempi.	Vasta-aineilla suurempi affiniteetti antigeeneihin.

Primaarivaste on selkein imusolmukkeissa ja pernassa.	Sekundaarivaste on selkeintä luuytimessä, pernassa ja imusolmukkeissa.

http://www.microbiologynotes.com/differences-between-primary-and-secondary-immune-response/

Hankitun immuunivasteen käynnistyminen

Adaptiivisen immuniteetin käynnistymisen olennaisin tapahtuma on antigeenejä esittelevien solujen (APC) ja auttaja-T-lymfosyyttien välinen reaktio. APC-solut ovat erikoistuneita luontaiseen immuniteettiin kuuluvia syöjäsoluja; useimmiten dendriittisoluja, mutta myös muut solutyypit voivat toimia antigeeniä esittelevinä soluina.

Syöjäsolujen tapaan APC-solut fagosytoivat kudoksissa kohtaamansa mikrobit, ja pilkkoessaan mikrobia säsällään ne kiinnittävät osia siitä itse tuottamaansa proteiiniin, MHC II-molekyyliin. Tämä antigeenin (mikrobista irrotettu osa) ja solun oman proteiinin muodostama kompleksi kuljetetaan APC-solun ulkokalvolle, josta muut solut voivat sen havaita.

APC-solu kohtaa mikrobin yleensä elimistön siinä kudoksessa, mihin mikrobi on tunkeutunut. Aktivoituessaan APC-solu siirtyy lymfan eli imunesteen mukana imusolmukkeisiin, jossa varsinainen hankitun immuniteetin käynnistyminen tapahtuu. Imusolmukkeessa on naiiveja (kypsyneitä, mutta aktivoitumattomia) lymfosyyttejä odottamassa aktivoitumiseen johtavaa signaalia, ja APC-solun saapuminen tuottaa tällaisen signaalin. Auttaja T-lymfosyytit omaavat muiden imusolujen tapaan pinnallaan reseptorin, jonka avulla ne tunnistavat spesifisiä antigeenejä, ja juuri auttaja-T-solujen reseptorille on tunnusomaista, että ne tunnistavat antigeenin vain silloin, kun se on liitetty osaksi MHC-II-molekyyliä. APC-solut aktivoivat imusolmukkeessa ne auttaja-T-solut, joiden pintareseptori tunnistaa juuri kyseisen antigeenin. Auttaja-T-solujen aktivoituessa ne kypsyvät lopulliseen

muotoonsa ja alkavat tuottaa muita immuunijärjestelmän soluja stimuloivia sytokiinejä eli solunulkoiseen tilaan vapautuvia pienikokoisia proteiineja.

Humoraalinen eli vasta-ainevälitteinen immuunivaste

Humoraalinen eli vasta-ainevälitteinen immuunivaste on adaptiivisen immuniteetin osa, joka tuhoaa taudinaiheuttajia, kuten bakteereita ja näiden erittämiä toksiineja solunulkoisessa tilassa.

Jos APC-solun pinnalla oleva antigeeni on peräisin bakteerista tai muusta solunulkoisessa tilassa vapaana olevasta taudinaiheuttajasta, imukodoksessa aktivoituvat auttaja-T-solut kuuluvat alaluokkaan 2 (Th2), ja niiden tuottamat sytokiinit saavat ensisijaisesti aikaan B-lymfosyyttien kypsymisen.

Tärkein Th2-solujen tuottama sytokiini on interleukiini 4, mutta reaktioon osallistuu useita muitakin sytokiineja. Th2-solujen tuottamien sytokiinien aiheuttama stimulus kypsyttää naiivit B-lymfosyytit lopulliseen muotoonsa, jolloin niistä tulee plasmasoluja.

Plasmasolut poistuvat imusolmukkeesta lymfakierron kautta verenkiertoon, jonka mukana ne kulkeutuvat tulehduspaikalle. Kypsä plasmasolu tuottaa vasta-aineita eli liukoisessa muodossa olevia immunoglobuliineja, joiden antigeenin tunnistava osa on samanlainen kuin A-solun pintareseptorina toimivan immunoglobuliinin: vasta-aineet siis tunnistavat saman antigeenin, joka on alun perin aikaansaanut immuunivasteen käynnistymisen.

Vasta-aineen sitoutuessa taudinaiheuttajan pintaan patogeenin kyky tarttua elimistön rakenteisiin ja aikaansaada sille ominaiset vaikutukset estyvät. Näin vasta-ainevälitteinen immuniteetti neutraloi taudinaiheuttajan.

Patogeenin ja vasta-aineen muodostamaa kokonaisuutta kutsutaan immunokompleksiksi, ja syöjäsoluista erityisesti eosinofiiliset granulosyytit ovat erikoistuneet niiden lopulliseen tuhoamiseen fagosytoosin avulla.

Soluvälitteinen immuniteetti

Soluvälitteinen immuniteetti on kehittynyt torjumaan sellaisten taudinaiheuttajien hyökkäyksiä, jotka lisääntyvät elimistön omien solujen sisällä käyttäen niitä isäntinään ja hyödyntäen niiden molekyylejä sekä ulkokalvon tarjoamaa suojaa immuunijärjestelmää vastaan. Tällaisia solunsisäisiä loisia ovat tyypillisesti kaikki virukset, mutta myös eräät bakteerit (esim. tuberkuloosia aiheuttava Mycobacterium tuberculensis ja klamydiaa aiheuttavat bakteerit), sekä alkueläimet, kuten malariaa aiheuttavat Plasmodium-suvun loiset, jotka lisääntyvät solujen sisällä.

Jos antigeeniä esittelevän solun mukana imukudokseen esiteltäväksi tuotava antigeeni on peräisin tällaisesta patogeenistä, aktivoituvat tyypin 1 auttaja-T-solut (Th19), jotka tunnistavat kyseisen antigeenin. Tärkein tämän auttaja-T-solutyypin tuottama sytokiini on TNF-α (tuumorinekroositekijä alfa), ja tämäntyyppisten sytokiinien erittymisen seurauksena kypsyvät kyseisen antigeenin tunnistavat sytoksiset T-lymfosyytit eli tappaja-T-solut.

Myös tappaja-T-solujen lopulliseen kypsymiseen liittyy niiden monistuminen, muutokset proteiinintuotannoissa ja siirtyminen imukudoksesta lymfakierron ja verenkierron välityksellä tulehduspaikalle. Solunsisäisten taudinaiheuttajien ongelma immuunijärjestelmälle on se, että taudinaiheuttaja viettää suurimman osan elinkierrostaan elimistön omien solujen sisällä, ja siksi puolustusjärjestelmän on tuhottava koko infektoitunut solu päästäkseen patogeenistä eroon.

Elimistön kaikissa omissa soluissa muodostetaan luokan I MHC-molekyylejä (MHC I), ja solun infektoituessa sen pinnalle

kulkeutuu vähitellen patogeenin osia MHC I-molekyyliin kiinnittyneenä samaan tapaan kuin MHC II:een antigeenia esittelevien solujen tapauksessa.

T-solut kehittyvät kateenkorvassa, josta naiivit T-solut levittäytyvät kaikkialle elimistöön ja imusolmuihin. Naiivilla tarkoitetaan sitä, että nämä T-solut eivät vielä ole altistuneet antigeeneille, joihin ne on ohjelmoitu reagoimaan. Tappaja-T-solut tunnistavat saastuneet solut näiden pintamolekyylien perusteella, ja tuhoavat ne erittämällä niiden sisälle ja läheisyyteen erilaisia myrkyllisiä yhdisteitä.

Pysy terveenä talvellakin – Varmista vitamiinien saanti Monivitamiinin avulla

Suomen Terveysravinnon monivitamiini on korkealaatuinen pohjoismainen ravintolisä, jonka ainesosista voidaan käyttää yhteensä jopa yli 100 EU:n virallisesti hyväksymää terveysväittämää. Monivitamiinilla on positiivisia vaikutuksia mm. lihaksistoon, immuunijärjestelmään, ihoon, hiuksiin sekä kynsiin, painonhallintaan ja psykologisiin toimintoihin.

Tilaa 10kk annos (300 kapselia) Monivitamiinia vain 35,70€ + Terveyopas-lehti kaupanpäälle. Yksi kapseli sisältää jopa 19 eri vitamiinia sekä hivenainetta. Tilaa nyt!