

## Uutta sytokiineista

Olli Silvennoinen ja Mikko Hurme

Sytokiinit ovat elimistön puolustusreaktioiden keskeisiä säätelijöitä, ja kaikkien immuunijärjestelmän solujen erilaistuminen, kasvu ja toiminnallinen säätely on sytokiinin ohjauksen alaista. Genomiprojektien siivittämä sekvenssitiedon nopea karttuminen on johtanut lukuisten uusien sytokiinin löytämiseen. Tutkimusala on siirtymässä postgenomiselle aikakaudelle, jonka suurimpia haasteita tulevat olemaan yksittäisten sytokiinin ja niiden muodostamien säätelyverkostojen biologisten vaikutusten selvittäminen ja toimintamekanismien kartoitus molekyylitasolla. Viimeaikaiset havainnot ovat tarkentaneet kuvaamme sytokiinivasteen spesifisyyden määräytymisestä signaalinsiirtoon erikoistuneiden proteiinien ja solutyypispesifisesti ilmentyvien proteiinien yhteistoiminnan pohjalta. Myös sytokiinin osuudesta tautien patogeneesissä on kertynyt uutta tietoa.

Sytokiini on yleisnimitys yli sadalle pienimolekyyliselle liukoiselle valkuaisaineelle, jotka toimivat elimistön kaikkien solujen toimintoja ohjaavan monimutkaisen säätelyjärjestelmän viestinviejinä. Immuunijärjestelmän kannalta keskeisimmät sytokiiniryhmät ovat interleukiinit (IL), interferonit (IFN), tuumorinekroositekijä alfa (TNF- $\alpha$ ), ja solutyypispesifiset kasvutekijät, esimerkiksi granulosityttikasvutekijä (G-CSF) ja erytropoietiini (EPO). Sytokiinin tuotanto lisääntyy mm. infektioissa ja immuunivasteen aikana, mikä johtaa elimistön puolustusreaktion voimistumiseen. Näistä toiminnoista huolehtivat pääasiassa ns. proinflammatoriset sytokiinit (esim. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) (taulukko 1). Tulehdusreaktioita hillitseviä sytokiineja kutsutaan anti-inflammatorisiksi sytokiineiksi, ja niistä keskeisimpiä ovat IL-4, IL-10 ja TGF- $\beta$ . On kuitenkin muistettava, että eri sytokiinit toimivat ajallisesti ja paikallisesti tarkan säätelyn alaisina hierarkkisinä säätelyverkostoina. Joskus säätely pettää, ja sytokiinin ylituotanto toimiikin laukaisevana tai välittävänä mekanismina useissa sairauksissa. Tämä biologinen kahtiajakoisuus muodostaa myös perustan sytokiinin

hoitosovelluksille. Tiettyjen sytokiinin terapeutinen käyttö perustuu niiden biologisiin vaikutuksiin kuten EPO:n käyttö punasolujen tuotannon stimuloimisessa ja IFN- $\alpha/\beta$  tiettyjen syöpäsolujen kasvun estäjänä. Toisaalta autoimmuunisairauksissa, allergioissa, sepsissä sokissa ja tietyissä syövissä sytokiinin toiminnan estämisen voisi ajatella olevan tehokas hoito. Toistaiseksi parhaat tulokset tällä saralla on saavutettu TNF- $\alpha$ :n toiminnan estäjillä nivelreumassa ja tulehduksellisissa suolistosairauksissa.

Vaikka uusia sytokiineja on löydetty runsaasti viime vuosiin asti, sytokiinitutkimus on selvästi siirtymässä postgenomiselle aikakaudelle. Pääpaino tutkimuksessa on kohdistunut sytokiinin biologisiin vaikutuksiin elimistössä ja näiden vaikutusten molekylaarisiin mekanismeihin. Sytokiinin vaikutukset elimistössä ovat hyvin monimuotoisia ja yksittäinen sytokiini vaikuttaa tyypillisesti useisiin eri solutyyppeihin, joissa sen aikaansaamat vasteet voivat olla jopa täysin vastakkaiset. Sytokiinin signalointireittejä ja toimintamekanismeja koskevan tiedon kertyessä on käynyt yhä selvemmäksi, että biologisten vaikutusten erot pohjautuvat eri sig-

**Taulukko 1.** Pro- ja anti-inflammatoriset sytokiinit.

---

*Proinflammatoriset*

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-17 A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17F, IL-18, IL-23, IL-27, IFN- $\gamma$

*Anti-inflammatoriset*

IL-4, IL-10, IL-13, IL-25, TGF- $\beta$ , IL-1Ra, IL-18BP

---

nalointiproteiinien vuorovaikutuksiin. Näiden mekanismien selvittäminen on tutkimuksen keskeinen tavoite, ja signaalintiverkostojen selektiiviset säätelykohdat voivat osoittautua hyödyllisiksi kohdemolekyyleiksi lääkekehittelyyn.

## Uusia sytokiineja

Primaarisekvenssin ja geenituotteiden rakennemallinnuksen avulla todettujen homologioiden perusteella on viime vuosina löydetty suuri joukko uusia sytokiineja, ja tätä kirjoitettaessa interleukiiniperheeseen kuuluu 29 sytokiinia (taulukko 1). Rakenteellisesti läheiset sytokiinit signaloivat myös tyypillisesti samankaltaisten ja osittain yhteistenkin reseptoriketjujen välityksellä. On käynyt kuitenkin ilmeiseksi, että sytokiinien ja reseptorimolekyylien selektiivinen ilmentyminen eri soluissa toimii yhtenä tärkeänä biologisen vasteen määrääjänä. Uusien sytokiinien toiminnallinen kartoitus on vasta alkuvaiheessa, ja on mahdollista, että luettelon loppupään sytokiinien nimistö tulee vielä muuttumaan (Schrader 2002).

IL-10-perhe on kasvanut nopeasti, ja siihen kuuluvat tätä nykyä IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 sekä joukko viraalisia IL-10-homologeja. IL-10-perheen sytokiinien reseptorimolekyylit (toistaiseksi tunnettuja IL-10R1, IL-10R2, IL-20R2, IL-22R1, IL-22BP) muistuttavat rakenteeltaan ja signaalintominaisuuksiltaan interferonireseptoreja (Kotenko 2002). IL-10 kuuluu Th2-sytokiineihin, ja se toimii anti-inflammatorisesti vähentäen Th1-sytokiinien tuotantoa ja vaikutuksia. IL-10-perheen uusien sytokiinien biologiset vaikutukset ovat vielä tutkimuksen alaisia, mutta eri sytokiinien ja niiden reseptorimolekyylien ilmentymisessä on merkittäviä eroja solutyypin välillä. Immuunijärjestelmän solut ovat IL-10-perheen uusien jäsenten pääasial-

lisia tuottajia, mutta niiden vaikutuskohteet sijaitsevat immuunijärjestelmän ulkopuolella. IL-20:n yliexpressio siirtogeenisissä hiirissä johtaa psoriaasityypisiin ihomuutoksiin, ja IL-22 indusoi akuutin vaiheen proteiinin tuotantoa maksassa (Fickenscher ym. 2002). Toinen nopeasti kasvanut sytokiiniperhe on IL-17-perhe, jonka jäsenet eroavat rakenteellisesti muista sytokiineista, ja toimivat yleensä proinflammatorisesti. Poikkeuksena on IL-17E (nykyinen nimitys IL-25), joka toimii anti-inflammatorisesti indusoimalla IL-4:n, IL-5:n ja IL-13:n tuotantoa (Fort ym. 2001). IL-17-sytokiinien reseptorimolekyylit poikkeavat muista sytokiinireseptoreista, eikä niiden signaalintimekanismia vielä tunneta tarkasti. Myös voimakkaalle Th1-sytokiinille IL-12:lle on löydetty uudet perheenjäsenet, IL-23 ja IL-27, jotka vaikuttavat sekventiaalisesti Th1-erilaistumisen IL-27 -> IL-12 -> IL-23 aikana (Robinson ja O'Garra 2002).

## Sytokiinireseptoreiden signaali ja vaikutusmekanismit

Sytokiinien biologiset vaikutukset välittyvät solun pinnalla sijaitsevien spesifisten reseptoreiden kautta. Sytokiinien suuren määrän ja laajan vaikutuskirjon perusteella on ymmärrettävää, että myös sytokiinireseptorit ovat hyvin erilaisia. Viimeaikaiset tutkimukset ovat pitkälti selvittäneet eri reseptoreiden rakenteet ja signaalinvälityksen perusmekanismit. Taulukosta 2 ilmenevät eri reseptorityypit ja niiden tyypillisimmät signaali- ja vaikutusmekanismit, mutta useat näistä viestintäreiteistä aktivoituvat myös muiden reseptoreiden välityksellä.

Interferonien, useimpien interleukiinien ja solutyypispesifisten kasvutekijöiden (EPO, TPO, GM-CSF, G-CSF) reseptorit välittävät vaikutuksensa hematopoeettiseen sytokiinireseptoriper-

**Taulukko 2.** Sytokiinireseptoreiden luokitus.

Reseptoriluokka ja esimerkkejä aktivoivista ligandeista	Tyypillinen signalointimekanismi
<b>Hematopoieettiset sytokiinireseptorit</b> Yksiketjuiset reseptorit: EPO, TPO, G-CSF, GH Yhteinen beetasignaalintiketju: IL-3, IL-5, GM-CSF Yhteinen gammasignaalintiketju: IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-19, IL-13, IL-15, IL-21 Yhteinen gp130-signaalintiketju: IL-6, LIF, CNTF, OSM-1, IL-11, CT-1, leptiini IL-12-reseptorit: IL-12, IL-23, IL-27 IFN-reseptorit: IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ IL-10-reseptorit: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, IL-29	Solunsisäiset Janus-kinaasit ja STAT-transkriptiotekijät Myös reitti PI 3-K, Ras-MAPK
<b>Reseptorityrosiinikinaasit</b> M-CSF, kantasolukasvutekijä (reseptori c-kit)	Reseptorityrosiinikinaasi aktivoi reitin Ras-MAPK, PI 3-K, PLC
<b>TNF-reseptoriperhe</b> TNF- $\alpha$ , CD-40ligandi, Fas-ligandi, lymfotoksiini	Kahdentyyppisiä reseptoreita: 1) apoptoosin induktio kaspasien välityksellä 2) geeniaktivaatio I- $\kappa$ B:n kinaasin, NF- $\kappa$ B:n ja AP-1:n välityksellä
<b>IL-1/TLR-reseptoriperhe</b> IL-1, IL-18, LPS	Solunsisäiset IRA-kinaasit ja NF- $\kappa$ B-reitti
<b>TGF-<math>\beta</math>-perheen reseptorit</b> TGF- $\beta$ , aktiviini, inhibiini, BMP	Ser/Thr-kinaasireseptoreita, geenivaste SMAD-proteiinien välityksellä
<b>Kemokiinireseptorit</b> IL-8, RANTES, MIP, CCR5, CXCR4	7-transmembraani eli serpetiinireseptoreita signaali G-proteiinivälitteisesti

Lyhenteet: ks. Julkunen ym. 2003

heeseen kuuluvien reseptoreiden kautta. Reseptorikompleksin rakenteen perusteella voidaan tehdä alaryhmäjaottelu, joka korreloi myös toiminnalliseen samankaltaisuuteen (taulukko 2). Esimerkiksi lymfosyyttien kehitystä säätelevän IL-2-perheen (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21) reseptorit koostuvat sytokiinispesifisestä ketjusta ja yhteisestä gammaketjusta. Kaikkien reseptoreiden aktivaatiomekanismi on kuitenkin samankaltainen: sytokiinin sitoutuminen reseptorin solunulkoiseen osaan aikaansaa ketjujen pariutumisen ja johtaa reseptoriin kiinnittyneiden JAK-tyrosiinikinaasien (Janus-kinaasien) JAK1–3:n ja TYK2:n aktivaatioon ja useiden signaalinvälitykseen erikoistuneiden proteiinien fosforylaatioon ja muutoksiin mm. DNA-synteesissä ja geeninluennassa (Levy ja Darnell 2002, O'Shea ym. 2002). STAT-transkriptiotekijät (signal transducer and activator of transcription) toimivat sytokiinin aikaansaaman geenivasteen keskeisinä välittäjinä. Janus-kinaasit fosforyloivat STAT-tekijät, mikä johtaa näiden tekijöiden

kulkeutumiseen tumaan ja kiinnittymiseen sytokiiniresponsiivisten geenien promoottorialueelle. STAT-perheeseen kuuluu seitsemän proteiinia, joiden spesifinen aktivaatio eri reseptoreiden vaikutuksesta osaltaan määrää spesifisyyden muodostumista sytokiinisignaalinnissa. Tulokset JAK- ja STAT-geenien inaktivaatioista ovat selvittäneet näiden proteiinien biologisia tehtäviä (O'Shea ym. 2002). Esimerkiksi mutaatiot JAK3-kinaasissa tai sitä aktivoivassa reseptoriketjussa aiheuttavat vaikean immuunipuutoksen (SCID), jota luonnehtii lymfosyyttien kehityshäiriö. IFN- $\gamma$  aktivoi Stat1:n, ja Stat1<sup>-/-</sup>-hiiret ovat fenotyybiltään lähes identtisiä IFN-poistogeenisten hiirten kanssa, ja niiden immuunipuolustus virusinfektioita kohtaan on huomattavasti heikentynyt.

Sytokiinisignaalinnin tulee olla tarkan säätelyn ohjaamaa, ja viime aikoina onkin löydetty useita säätelymekanismeja (Levy ja Darnell 2002, O'Shea ym. 2002). Tyrosiinifosfataasit säätelevät JAK/STAT-signaaliota. Myös sytokiinin indusoimat SOCS-proteiinit (suppressor of

cytokine signalling) estävät JAK-aktivaatiota suoran proteiini-interaktion välityksellä ja stimuloimalla aktivoituneen Janus-kinaasin ubikitiinaatiota ja proteosomaalista hajotusta (O'Shea ym. 2002, Ungureanu ym. 2002). Proteiinin hajotus voikin toimia solun viimeisenä suojamekanismina yliaktiivisen JAK:n aiheuttamaa solutransformaatiota vastaan. Kaikilla Janus-kinaaseilla on tyypillisen tyrosiinkinaasiosan lisäksi katalyyttisesti inaktiivinen nk. pseudokinaasiosa, jonka on osoitettu säätelevän JAK-aktivaatiota sekä positiivisesti että negatiivisesti (O'Shea ym. 2002, Saharinen ym. 2003). Tämän säätelymekanismin tarkka selvittäminen edellyttää Janus-kinaasien kolmiulotteisen rakenteen tuntemusta, joka onkin tätä nykyä yksi sytokiinitutkimuksen tärkeä tavoite. Muita keskeisiä tutkimusalueita ovat STAT-välitteisten geenivasteiden molekyyli-tason säätelymekanimit. PIAS-proteiinien (protein inhibitor of activated STAT) on osoitettu estävän STAT-signaalointia. PIAS-proteiinit säätelevät myös muita transkriptiotekijöitä, etenkin steroidireseptoreita, ja toimivat SUMO-ligaaseina (small ubiquitin related modifier), mutta sumoylaation mahdollista osuutta STAT-vasteiden säätelyssä ei vielä tunneta.

## Miten biologinen vaste määräytyy

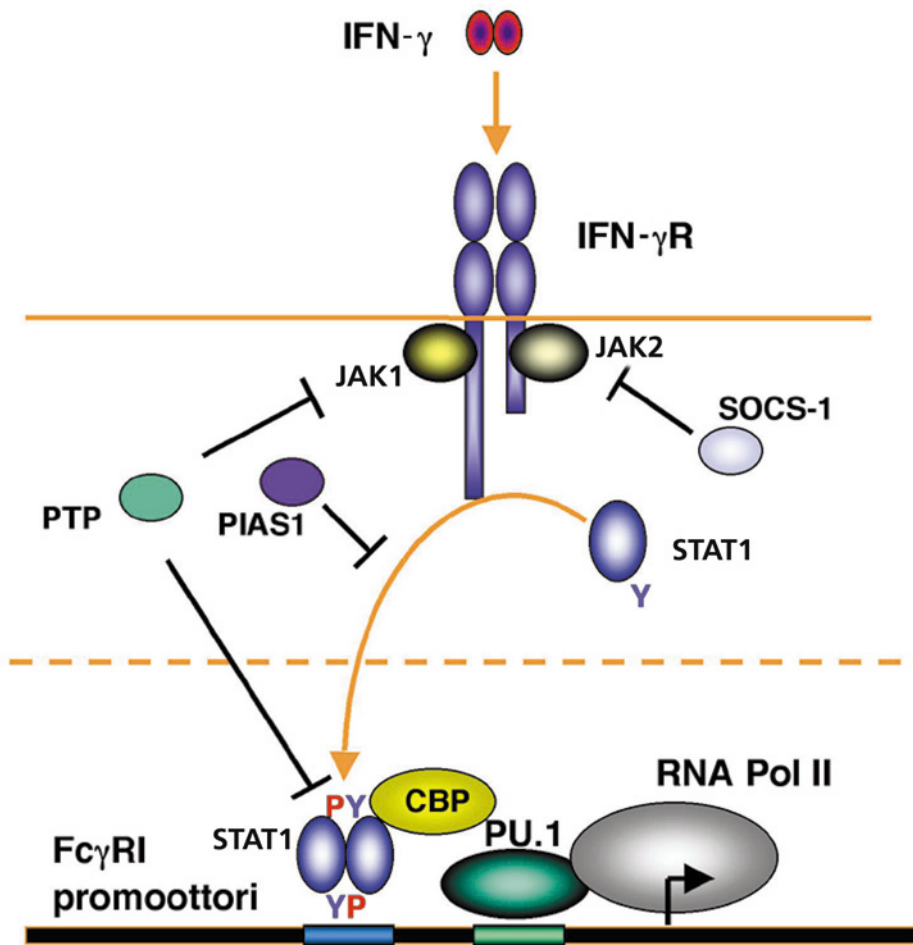
Sytokiinien biologiset vasteet ovat hyvin monimuotoisia. Sytokiinien tuotanto ja reseptorimolekyylien ilmentyminen muodostavat ensimmäisen tärkeän säätelytason, mutta solun biologinen vaste sytokiininstimulaatioon on lopulta solunsisäisten signaalinvälitysreittien lopputulos. Sytokiineilla on runsaasti kudos- ja solutyypispesifisiä vasteita, jotka voivat vaihdella huomattavastikin eri solutyypeissä. Useat sytokiini-reseptorit aktivoivat kuitenkin identtisiä signaalinvälitysreittejä, ja STAT-transkriptiotekijöiden lisäksi esimerkiksi MAP-kinaasireitti aktivoituu lähes kaikkien sytokiinireseptoreiden vaikutuksesta. Lisäksi myös antigeeni-reseptorit ja adheesiomolekyylit käyttävät osittain samoja signaalinvälitysreittejä kuin sytokiini-reseptoritkin. Näiden havaintojen pohjalta on selvää, että lineaariset viestintäketjut eivät voi yksinään selit-

tää sytokiinien biologista monimuotoisuutta. Biologinen vaste määräytyy sytokiinin aikaansaaman aktivaatiosignaalin ja solussa ilmentyvien proteiinien yhteisvaikutuksesta. Solujen erilaistumisaste ja aktivaatiotila määräävät näin ollen yksittäisen sytokiinin aikaansaaman vasteen laadun. Esimerkkinä tästä kuvassa on esitetty, miten IFN- $\gamma$  lisää Fc $\gamma$ RI-immunoglobuliini-reseptorigeenin luentaa spesifisesti ainoastaan myelooisissa soluissa, vaikka IFN- $\gamma$  aktivoi STAT1:n kaikissa soluissa. Solutyypispesifisen ilmentymisen selittää vain myelooisissa soluissa esiintyvä transkriptiotekijä PU.1, jonka sitoutuminen vaaditaan Fc $\gamma$ RI-promoottorin toimintaan (Aittomäki ym 2002). IFN- $\gamma$ -vaste puolestaan välittyy STAT1:n ja siihen kiinnittyvän transkription koaktivaattorin CBP/p300:n kautta. Lopullinen biologinen vaste määräytyy lopulta kaikkien ympäristöstä tulevien solutoimintoja säätelevien viestien kuten antigeeni-reseptoreiden, adheesiomolekyylien ja sytokiinien aktivoimien muiden promoottoriin vaikuttavien transkriptiotekijöiden (esim. IRF-1, NF- $\kappa$ B, AP1) yhteisvaikutuksesta.

## Sytokiinit tautien patogeneesissä

Uusien molekyylien löytyminen johtaa luonnollisesti tutkimuksiin, joissa selvitetään niiden mahdollista osuutta eri taudeissa. Näin on tapahtunut myös sytokiinien tutkimuksessa. Merkittävää uutta tietoa on kertynyt monesta taudista. Seuraavassa kuvaamme esimerkinomaisesti uusimpia löydöksiä kahdessa tautiryhmässä.

**Astma ja atopia.** Jo 1980-luvun loppupuolella selvisi, että ihmisen auttaja-T-solut (Th) jakautuvat kahteen ryhmään Th1 ja Th2, jotka poikkeavat toisistaan tuottamiensa sytokiinien perusteella. Th1-solut tuottavat etupäässä IL-2:ta ja IFN- $\gamma$ :aa ja Th2-solut IL-4-, IL-5-, IL-10- ja IL-13-sytokiineja. Näiden kahden solutyypin välillä vallitsee tasapaino, joka on selvästi erilainen eri infekti-, autoimmuuni- ja atooppisissa taudeissa (Varkila ja Hurme 1992). Th1/Th2-erilaistumiseen vaikuttavat monet tekijät, mutta pääsääntönä näyttää olevan se, että erilaistuminen Th1:n suuntaan ehkäisee Th2-solujen kehittymisen, kun taas ilman Th1-aktiva-



**Kuva.** FcγRI-geeni esimerkkinä sytokiinien solutyypispesifisestä geeninsäätelystä. IFN-γ:n sitoutuminen reseptoreihinsa (IFN-γR) aikaansaa erillisten IFN-γ-reseptoriketjujen pariutumisen sekä reseptoriin kiinnittyneiden Janus-tyrosiinikinaasien 1 ja 2 aktivaation (JAK1 ja JAK2). Tämän jälkeen STAT1 kiinnittyy tyrosiinifosforyloituneeseen reseptoriin, jolloin JAK:t puolestaan fosforyloivat STAT1:n tyrosiinitähteen (Y). Tyrosiinifosforyloituneet STAT1-proteiinit (STAT1-YP) muodostavat dimeerejä, jotka kulkeutuvat tummaan. Siellä ne kiinnittyvät spesifiseen kohdesekvenssiin FcγRI-promoottorissa. Promoottorissa sijaitsee myös PU.1-transkriptiotekijän kiinnittymiskohta. PU.1 muodostaa perustranskriptiokoneiston kanssa kontaktin, joka on edellytys promoottorin toiminnalle. STAT1 puolestaan huolehtii promoottorin toiminnan induktiosta IFN-γ-stimulaation seurauksena, ja tässä tehtävässä on tarpeen koaktivaattori CBP/p300 (CBP). Tämä proteiini edistää histonien paikallista asetylaatiota ja kromatiinin löystymistä, jolloin DNA tulee paremmin transkriptiotekijöiden saataville ja promoottorin aktiivisuus lisääntyy. IFN-γ-signaalinossa Janus-kinaasien säätely tapahtuu SOCS-proteiinien ja tyrosiinifosfataasin (PTP) välityksellä, ja STAT1-säätelyyn osallistuvat PIAS-proteiinit ja PTP. IFN = interferoni, STAT = signal transducer and activator of transcription, PIAS = protein inhibitor of activated STAT.

tiota solut kehittyvät Th2:n suuntaan. Atooppisissa taudeissa tasapaino on selvästi Th2:n puolella, mikä sopii hyvin yhteen Th2-sytokiinien tunnettujen toimintojen kanssa. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että lapsuudessa sairastetut runsaat infektiot (tai kontaktit bakteerien lipopolysakkaridin kanssa) suojaavat atooppisilta taudeilta (Varkila ja Hurme 1992). Tämän ns. hygieniahypoteesin solutaustana on

todennäköisesti Th1/Th2-tasapaino: infektiot ohjaavat Th1:n suuntaan, kun taas niiden puuttuessa Th2-solut dominoivat ihmisessä ja aiheuttavat lisääntyneen atopiariskin. Kudosviljely- ja eläinmallit ovat osoittaneet, että Th-erilaistumiseen vaikuttavat hyvin monet sytokiinit ja mahdollisesti myös se, mitä kautta vieras antigeeni saapuu elimistöön ja minkätyyppiset solut – esimerkiksi dendriittiset solut (ks. Hänninen ja

Vakkila, tässä numerossa) – esittelevät antigenein immuunijärjestelmälle.

Toinen tapa tutkia tietyn geenin osuutta jonkin taudin patogeneesissä on verrata tämän geenin monimuotoisuutta kyseistä tautia potevilla ja verrokeilla. Lukuisissa tämällytyypisissä tutkimuksissa onkin löydetty yhteyksiä atooppisten tautien ja kymmenien geenien välillä (Laitinen ym. 2000). Tähän joukkoon ovat kuuluneet Th2-sytokiinigeenit (IL-4, IL-5, IL-13), joten vaikuttaa todennäköiseltä, että Th-erilaistumiseen vaikuttaa ympäristön lisäksi myös perintötekijät. Nämä tutkimukset ovat myös osoittaneet, että tulehdusreaktioon vaikuttavat sytokiinit (proinflammatoriset IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ja antiinflammatoriset IL-1Ra, IL-10 ja TGF- $\beta$ 1) ovat osallisena atopian patogeneesissä (Hurme ym. 2003). IL-1-geenikompleksi on tulehdusreaktion keskeinen säätelijä. Tutkimustulosten mukaan tämän kompleksin genotyyppi vaikuttaa sekä alttiuteen ei-atooppiselle astmalle että yleensä atopia-alttiuteen (Karjalainen ym. 2002a, b). Antiinflammatorisen IL-10:n osuudesta on myös kertynyt runsaasti tietoa. Astman on havaittu olevan vaikeampi IL-10-geenin sellaisen haplotyyppin omaavilla, jonka tiedetään liittyvän vähäiseen kykyyn tuottaa IL-10:tä eli voimakkaaseen tulehdusreaktioon (Lim ym. 1998). Atoopikkojen veren IL-10-pitoisuudet ovat myös mahdollisesti normaalia pienemmät. On myös havaittu, että probioottibakteeriterapia suurentaa veren IL-10-pitoisuutta ja lieventää atopian oireita (Pessi ym. 2000). Nämä tutkimukset yhdessä osoittanevat tulehdussytokiinin tärkeyden astman ja atopian patogeneesissä, mutta toistaiseksi ei ole tietoa siitä, muodostavatko ne oman säätelyjärjestelmänsä vai vaikuttavatko ne myös Th-erilaistumisen kautta.

**Sydän- ja verisuonitaudit.** Tulehdusreaktion merkitys ateroskleroosin synnyssä on jo osoitettu monin tavoin (Greaves ja Channon 2002). Tämän tulehdusreaktion laukaisijoina toimivat krooniset infektiot, esimerkiksi Chlamydia pneumoniae -infektio, jonka osuuden selvittämisessä suomalaistutkijat ovat olleet keskeisessä asemassa (Saikku 2000). »Vanhempien» tulehdussytokiinin merkitys tämän tulehduksen säätelyssä on ollut aktiivisen tutkimuksen koh-

teena. Esimerkiksi IL-1-, IL-6- ja IL-1Ra-geenin polymorfian on osoitettu olevan yhteydessä ateroskleroosin eri klinisiin ilmenemismuotoihin. Tämä viittaa siihen, että tulehdusreaktion voimakkuus on yksi tämän taudin geneettisistä säätelytekijöistä (Andreotti ym. 2002). »Uudemmissa» sytokiineista IL-10 on osoittautunut tärkeäksi. Hiirimallissa se estää skleroosiplakkien syntyä, todennäköisesti vähentämällä solujen adheesiota (Terkeltaub 1999), ja sepelvaltimotautia potevilla suuret IL-10-pitoisuudet vaikuttavat suojaavan kohtauksilta. Nämä IL-10:n toiminnot ovat todennäköisesti suurelta osalta seurausta sen kyvystä estää proinflammatoristen sytokiinin tuotantoa. Yhtä »uusimmista» tulehdussytokiineista, IL-18:aa, esiintyy runsaasti ihmisen ateroskleroosiplakeissa, ja nimenomaan epästabieleissa plakeissa (Mallat ym. 2001a). Tämän löydöksen tekee mielenkiintoiseksi se, että IL-18-aktiivisuudella on luonnollinen estäjä, IL-18-sitojaproteiini (IL-18BP). Niinpä Mallat ym. (2001b) osoittivat toisessa tutkimuksessaan, että IL-18BP:n ylituotanto ehkäisee hiirillä plakkien kehittymistä ja mahdollisesti myös stabiloii niitä.

## Sytokiinipitoisuuksien mittaamisesta

Sytokiinitasojen mittaamenetelmiä, näytteiden laatua ja määrittämisen klinisiä aiheita on käsitelty aikaisemmin yksityiskohtaisesti tässä lehdessä (Varkila ja Hurme 1994). Kyseisen artikkelin mukaan »on ilmeistä, että sytokiinitaustuksille vakiintuu lähitulevaisuudessa laajempia ja tarkempia aiheita». Näin ei ole kuitenkaan tapahtunut: verestä, eritteistä tai kudospäätteistä tehty yksittäisen sytokiinin mittaaminen ei ole osoittautunut diagnosoinnin tai hoidon seurannan kannalta niin merkittäväksi, että testi olisi levinnyt rutiinikäyttöön. Syitä tähän on monia. Kuten edellä on ilmennyt, sytokiinit toimivat verkostomaisesti, joten yksittäisen sytokiinin pitoisuuden mittaaminen ei välttämättä kerro verkoston kokonaisaktiivisuudesta. Toisaalta useat sytokiinit toimivat auto- tai parakriinisesti, joten veressä kiertävä määrä ei kuvaa solutason aktiivisuutta. Jäämme siis edelleen odottelemaan.

## Ydinasiat

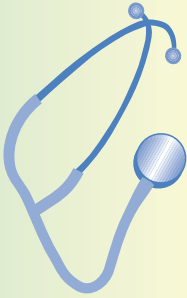
## Sytokiinit



- Sytokiinit ovat immuuni- ja tulehdusreaktioiden sekä hematopoeesin keskeisiä säätelijöitä, jotka toimivat monimutkaisena säätelyverkostona.
- Eri sytokiiniryhmät käyttävät ryhmille tyypillisiä signaalinvälitysmekanismeja (esim. useimmat interleukiinit aktivoivat Janus-kinaaseja ja STAT-transkriptiotekijöitä).
- Genomiprojektien ansiosta on löydetty uusia sytokiineja ja niiden toiminnan selvittäminen tarkentaa tietoja sytokiiniverkoston toiminnasta.

## Kliininen merkitys

## Sytokiinit



- Sytokiiniverkoston vaikuttavat terapiat perustuvat joko suoraan biologiseen vaikutukseen (esim. EPO ja interferonit) tai tietyn sytokiinin toiminnan estämiseen (esim. TNF- $\alpha$ -vasta-aine, liukoinen TNF-reseptori, interleukiini 1 -reseptoriantagonisti).
- Sytokiinigeenit ovat monimuotoisia ja tämän vaihtelun tutkiminen on auttanut selvittämään perinnöllistä alttiutta eräisiin tauteihin (esim. astma-atopia ja eräät autoimmuunitaudit).
- Signaalinvälitysmekanismien molekyylitason tuntemus voi tarjota uusia kohteita lääkkeiden kehittelyyn.

## Kirjallisuutta

- Aittomäki S, Yang J, Scott E, Simone C, Silvennoinen O. Distinct function for Stat1 and PU.1 in transcriptional activation of Fc $\gamma$ RI promoter. *Blood* 2002;100:1078–80.
- Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002;87:107–12
- Fickenschner H, Hor S, Kupers H, Knappe A, Wittmann S, Sticht H. The interleukin-10 family of cytokines. *Trends Immunol* 2002;23:89–96.
- Fort MM, Cheung J, Yen D, ym. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001;15:985–95.
- Greaves DR, Channon KM. Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol* 2002;23:535–41.
- Hurme M, Pessi T, Karjalainen J. Genetics of inflammation and atopy. *Ann Med* 2003. (Painossa).
- Julkunen I, Silvennoinen O, Hurme M. Sytokiinit, niiden toiminta ja merkitys. Kirjassa: Huovinen P, Meri S, Peltola H, Vaara M, Vahe-  
ra A, Valtonen V, toim. Mikrobiologia ja infektiosairaudet. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim 2003, s. 734–55.
- Karjalainen J, Nieminen MM, Aromaa A, Klaukka T, Hurme M. The IL-1b genotype carries asthma susceptibility only in men. *J Allergy Clin Immunol* 2002(a):109:514–6.
- Karjalainen J, Hulkkonen J, Pessi T, ym. The IL1A genotype associates with atopy in nonasthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol* 2002(b);110:429–34.
- Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related to what extent? *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:223–40.
- Laitinen T, Laitinen LA, Kere J. Astman ja atopian genetiikka – miten ehdokasgeenitutkimuksien tuloksia tulkitaan? *Duodecim* 2000; 116:1743–9.
- Levy DE, Darnell JE. STATs: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev* 2002;3:651–62.
- Lim S, Crawley E, Woo P, Barnes PJ. Haplotypes associated with low interleukin-10 production in patients with severe asthma *Lancet* 1998;352:113.
- Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, ym. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001(a);104:1598–603.
- Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, ym. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001(b);89:e41–5.
- O’Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine signaling in 2002: new surprises in the Jak/Stat pathway. *Cell* 2002;109:5121–31.
- Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1804–8.
- Robinson DS, O’Garra A. Further checkpoints in Th1 development. *Immunity* 2002;16:755–8.
- Saharinen P, Vihinen M, Silvennoinen O. Autoinhibition of the Jak2 tyrosine kinase is dependent on specific regions in its pseudokinase domain. *Mol Biol Cell* 2003 (painossa).
- Saikkua P. Klamydiat – tartuntatautiin tuhkimotarina. *Duodecim* 2000; 116:241–9.
- Schrader JW. Interleukin is as interleukin does. *Trends Immunol* 2002;23: 573–4.
- Terkeltaub RA. IL-10: An »immunological scalpel for atherosclerosis»? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2823–5.
- Ungureanu D, Saharinen P, Juntila I, Hilton D, Silvennoinen O. Regulation of Jak2 through the Ubiquitin-Proteasome pathway involves phosphorylation of Jak2 on Y1007 and interaction with SOCS-1. *Mol Cell Biol* 2002;22:3316–26.
- Varkila K, Hurme M. Auttaja-T-solujen alaryhmien merkitys infektio-  
taudeissa ja allergiassa. *Duodecim* 1992;108:1849–56.
- Varkila K, Hurme M. Sytokiinimitaukset potilasnäytteistä. *Duodecim* 1994;110:195–201.

OLLI SILVENNOINEN, professori, johtaja  
olli.silvennoinen@uta.fi

Tampereen yliopisto, lääketieteellisen teknologian instituutti  
33014 Tampereen yliopisto

MIKKO HURME, professori  
Tampereen yliopisto, lääketieteen laitos  
33014 Tampereen yliopisto