

OULUN YLIOPISTO, GENETIIKAN JA FYSIOLOGIAN YKSIKKÖ

# Suoliston immuunijärjestelmä ja ruoka-allergia

---

LuK -tutkielma

**Matilda Riskumäki**

**9.12.2016**

1. Johdanto .....	2
2. Immuunipuolustusjärjestelmä .....	3
<b>2.1. Luontainen immunitetti</b> .....	3
<b>2.2. Adaptiivinen immunitetti</b> .....	5
2.2.1. <i>B-lymfosyytit</i> .....	5
2.2.2. <i>T-lymfosyytit</i> .....	8
3. Suoliston immuunijärjestelmän rakenne ja toiminta.....	11
<b>3.1. Suoliston immuunijärjestelmän anatomia</b> .....	12
3.1.1. <i>Epiteelikerros</i> .....	12
3.1.2. <i>Lymfaattinen kudos</i> .....	12
3.1.3. <i>Antigeeniä esittelevät solut</i> .....	13
<b>3.2. Suoliston immuunijärjestelmän toiminta</b> .....	14
3.2.1. <i>Vasta-ainevälitteinen immuunipuolustus</i> .....	15
3.2.2. <i>Soluvälitteinen immuunipuolustus</i> .....	16
3.2.3. <i>Lymfosyyttien kotiutuminen suolen limakalvolle</i> .....	18
3.2.4. <i>Oraalinen toleranssi</i> .....	18
3.2.5. <i>Suolen mikrobiomi</i> .....	19
4. Ruoka-allergia .....	19
<b>4.1. Allergeenit</b> .....	20
<b>4.2. IgE-välitteinen ruoka-allergia</b> .....	21
<b>4.3. Ei-IgE-välitteinen ruoka-allergia</b> .....	22
<b>4.4. Mahdolliset riskitekijät</b> .....	23
4.4.1. <i>Geneettiset tekijät</i> .....	23
4.4.2. <i>Ympäristö</i> .....	23
4.4.3. <i>Ruuan prosessointi ja altistuminen allergeeneille</i> .....	24
4.4.4. <i>Suolen mikrobiomi</i> .....	24
Kirjallisuusluettelo .....	26

# 1. Johdanto

Immuunijärjestelmä suojaa kehoa tautia aiheuttavilta viruksilta ja bakteereilta eli patogeeneilta. Immuunijärjestelmä muodostuu patogeenien torjuntaan osallistuvista leukosyyteistä eli valkosoluista sekä erilaistuneista imukudoksista, joissa valkosolujen kypsyminen ja puolustukseen aktivoiminen tapahtuu. Valkosolut ovat luuytimen kantasoluista erilaistuneita soluja, jotka kiertävät kehoa nesteen kuljettamana verisuonistossa ja imusuonistossa (Nienstedt *et al.* 2008). Immuunijärjestelmän toiminta jaetaan luontaiseen ja adaptiiviseen immunitettiin. Luontainen immuunijärjestelmä on jo täysin kehittynyt syntyessä, kun taas adaptiivinen immuunijärjestelmä kehittyy yksilön koko elinkaaren ajan sitä mukaan, kun keho kohtaa uusia taudinaiheuttajia. Luontaisen ja adaptiivisen immuunijärjestelmän puolustustoiminnassa toimivat eri valkosolut. Immuunijärjestelmän muodostamassa puolustusreaktiossa usein ensimmäisenä aktivoituvat luontaisen immuunijärjestelmän solut ja myöhemmin hitaammin aktivoituvat adaptiivisen immuunijärjestelmän solut (Reece *et al.* 2011).

Suoliston immuunijärjestelmä eroaa rakenteeltaan yleisesti kaikkialla kehossa toimivasta systeemisestä immuunijärjestelmästä. Suoliston limakalvolla on erilaistuneita imukudosrakenteita, joita systeemisessä immuunijärjestelmässä ei tavata. Lisäksi erilaisia valkosoluja tavataan suolessa eri suhteessa kuin muualla kehossa. Suolisto on muiden kehon limakalvoalueiden, eli hengitysteiden, virtsateiden ja sukuelinten tapaan yhteydessä kehon ulkoiseen ympäristöön. Ulkoisesta ympäristöstä kehoon saapuvat rakenteet kohdataan limakalvoilla (Mayer 2000). Suolistoon saapuu keholle vieraita rakenteita päivittäin ravinnon mukana. Suolisto olisi jatkuvassa tulehdustilassa, jos kaikkia vieraita rakenteita vastaan muodostettaisiin puolustusreaktio. Suoliston immuunijärjestelmän toiminta pyrkii vaimentamaan tulehdusreaktion muodostumisen keholle hyödyllisiä rakenteita, kuten ravintoaineita vastaan (Mayer 2003).

Keholle hyödyllisille rakenteille muodostettua immuunipuolustuksen vaimentamista kutsutaan oraaliseksi toleranssiksi. Oraalista toleranssia ylläpitävät mekanismit estävät tulehdusreaktion muodostumisen sellaisia rakenteita vastaan, jotka keho kohtaa ensimmäisen kerran ruuan-sulatuskanavassa. Ruoka-allergia on seuraus oraalisen toleranssin muodostumisen estymisestä. Ruoka-allergiassa immuunijärjestelmä puolustautuu allergisoivia ruoka-aineita vastaan kehittämällä näitä kohtaan tulehdusreaktion. Ruoka-allergiat ovat yleistyneet länsimaissa selittämättömän nopeasti ja nykyään ruoka-allergioita kutsutaankin maailmanlaajuisesti yleiseksi terveysongelmaksi (Sicherer & Sampson 2010).

## 2. Immuunijärjestelmä

Immuunijärjestelmä on kehittynyt eläinkunnassa organismin suojaksi tautia aiheuttavia mikrobeja eli patogeeneja vastaan. Immuunijärjestelmän solut tunnistavat patogeeneiden molekkulaarisia rakenteita reseptoreiden avulla. Tärkeintä on, että immuunijärjestelmä erottaa organismin omat rakenteet ja organismiin sen ulkopuolelta saapuvat vieraat rakenteet toisistaan (Reece *et al.* 2011). Immuunijärjestelmän solut ovat luuytimen kantasoluista kehittyneitä valkosoluja, jotka jaetaan niiden erilaistumisen mukaan fagosyytteihin eli syöjäsoluihin, vieraita rakenteita esitteleviin dendriittisoluihin, lymfosyytteihin eli imusoluihin ja tulehdusreaktiota voimistaviin soluihin (Hedman *et al.* 2011). Valkosolut kiertävät nesteen mukana veri- ja imusuonistossa. Imusuonistossa kiertävä imuneste eli lymfa on peräisin kudosten solujen välisestä kudostesteestä, jota imeytyy imusuoniin sitä ympäröivistä kudoksista. Lymfan mukana imusuonistoon pääsee kudoksiin asettuneita patogeeneja ja muita keholle vieraita rakenteita. Rakenteet kulkeutuvat lymfan mukana imusolmukkeisiin, joissa valkosolut tunnistavat vieraat rakenteet ja muodostavat puolustusreaktion rakenteita vastaan (Reece *et al.* 2011). Lymfaneste ja puolustukseen aktivoituneet valkosolut palaavat sydämeen ja verenkiertoon rintatiehyen ja solislaskimoiden kautta (Nienstedt *et al.* 2008).

Selkärankaisilla immuunijärjestelmän toiminta voidaan jakaa luontaiseen immunitettiin ja adaptiiviseen immunitettiin. Luontaisen immunitetin solut tunnistavat patogeeneille yleisiä, suuriakin rakenteita ja tunnistus laukaisee solujen toiminnan välittömästi. Adaptiivisen immunitetin solut ovat puolestaan spesifisempiä solurakenteiden tunnistuksessa ja ne muodostavat spesifisen puolustusreaktion näitä tiettyjä rakenteita vastaan. Siksi adaptiivisen immunitetin puolustustoiminta kehittyy huomattavasti hitaammin kuin luontaisen immunitetin. Yhdessä luontainen ja adaptiivinen immunitetti muodostavat tehokkaan puolustusjärjestelmän (Reece *et al.* 2011).

### 2.1. Luontainen immunitetti

Ensimmäisen haasteen patogeeneille asettavat kehon rajapintana toimivat kudokset ja niiden luomat olosuhteet, jotka estävät patogeeneiden pääsyn sisälle kehoon. Suurimman rajapinnan kehon sisäisen ja ulkoisen ympäristön välille luo iho. Ihon rauhasten erittämä rasva ja hiki luovat ihon pintaan lievästi happaman ympäristön, joka estää joidenkin bakteerien kasvun iholla. Ihon lisäksi kehon limakalvot, kuten ruuansulatuskanava ja ylähengitystiet, ovat yhteydessä kehon ulkoiseen ympäristöön. Limakalvoja peittävä lima estää patogeeneiden pääsyn sen alla olevaan kudokseen ja siihen uponneet patogeeneit poistuvat kehosta liman mukana. Lisäksi limakalvoille erittyy entsyymejä, jotka tuhoavat patogeeneiden solurakenteita. Fysikaa-

lisen esteen läpäisevä patogeeni aktivoi valkosolujen välittämän puolustustoiminnan (Reece *et al.* 2011).

Neutrofiilit, makrofagit ja dendriittisolut ovat immuunipuolustuksen fagosytoivia valkosoluja. Ne tunnistavat patogeeneille tyypillisiä rakenteita reseptoreillaan. Toll-like reseptori (TLR) on tyypillinen esimerkki valkosolujen ilmentämistä reseptoreista, joiden avulla ne tunnistavat keholle vieraita rakenteita. Erilaiset TLR-reseptorit tunnistavat erilaisia patogeeneille tyypillisiä rakenteita, kuten flagelliineja ja lipopolysakkarideja. Neutrofiilien, makrofagien ja dendriittisolujen nimitys fagosyytti tulee siitä, että solut ottavat tunnistamansa patogeenin sisäänsä endosytoosin avulla ja tuhoavat sen. Samalla ne vapauttavat ympäristöönsä sytokiineja jotka edesauttavat puolustusreaktion aktivoitumista (Parham 2009).

Neutrofiilit kiertävät kehossa verenkierron mukana ja tunkeutuvat infektoituneeseen kudokseen kemotaktisen signaalin houkuttelemana. Kemotaktista signaalia välittävät patogeenin infektoiman solun vapauttamien kemokiinit ja kehoon tunkeutuvien mikrobien tuottamat proteiinit. Neutrofiileilla on solunsisäisiä rakkuloita eli granuloita, jotka sisältävät soluja tuhoavia aineita, kuten antibakteerisia peptidejä ja proteolyttisiä entsyymejä (Hedman *et al.* 2011). Neutrofiilien kaltaisia, granuloita sisältäviä veren valkosoluja eli granulosityyttejä ovat myös veressä pienemmissä määrin esiintyvät eosinofiilit ja basofiilit. Eosinofiilit osallistuvat parasitiittien vastaiseen puolustukseen ja niiden tiedetään myös välittävän allergisia reaktioita. Eosinofiilien granulat sisältävät voimakkaita entsyymejä ja solukalvoja vaurioittavia proteiineja. Suurin osa kehossa esiintyvistä eosinofiileista on asettuneena epiteelin alaiseen kudokseen hengitysteiden, ruuansulatuskanavan sekä virtsateiden ja sukuelinten limakalvoilla (Parham 2009).

Makrofagit tuhoavat infektoituneita ja vaurioituneita soluja ja fagosytoivat kehoon päässeitä partikkeleita. Lisäksi makrofagit aktivoivat adaptiivisen immunitetin imusoluja esittelemällä soluille antigeenejä, jotka ovat peräisin makrofagin fagosytoimasta patogeenista. Makrofagit ovat asettuneet verisuoniston ulkopuolelle kehon kudoksiin ja niitä on runsaasti imukudoksissa ja imusolmukkeissa. Adaptiivisen immunitetin imusoluille antigeenejä esittelevät lisäksi dendriittisolut. Dendriittisoluja on runsaasti kudoksissa, jotka ovat yhteydessä kehon ulkoiseen ympäristöön, esimerkiksi limakalvoilla. Esitellessään antigeeniä makrofagit ja dendriittisolut vapauttavat interferoneja, jotka tehostavat adaptiivisen immunitetin imusolujen aktivoitumista (Hedman *et al.* 2011).

Luontaisen immunitietin muodostumiseen osallistuu myös adaptiiviselle immunitetille tyypillisten imusolujen kaltaisia luonnollisia tappajasoluja (englanniksi natural killer eli NK). NK-solut tappavat kehon omia muuntuneita soluja ja infektoituneita soluja vapauttamalla tuhoavia yhdisteitä rakkuloistaan (Hedman *et al.* 2011). Kehoon tunkeutunut patogeeni aktivoi erilaisten valkosolujen lisäksi komplementtijärjestelmän, joka muodostuu ryhmästä veressä inaktiivisessa muodossa kiertäviä proteiineja. Patogeenien rakenteiden tunnistus aktivoi komplementin, joka johtaa komplementin proteiineissa tapahtuviin katalyyttisten reaktioiden ketjuun ja ajaa lopuksi tunnistetun patogeenin lyysiin (Parham 2009).

Bakteerin, viruksen tai parasitiin infektoimassa kudoksessa käynnistyy paikallinen tulehdusreaktio. Tulehdusreaktiossa kudoksessa sijaitsevat, veren valkosoluihin lukeutuvat syöttösolut vapauttavat histamiinin rakkuloistaan. Histamiini tekee tulehduspaikan verisuonten seinämistä läpäisevämpiä, jolloin verenkierron mukana paikalle saapuvat fagosyytit pystyvät siirtymään verisuonistosta kudokseen. Tulehduspaikalle saapuvat makrofagit ja neutrofiilit edistävät immuunireaktiota vapauttamalla sytokiineja. Sytokiinit houkuttelevat paikalle lisää veren valkosoluja (Reece *et al.* 2011).

## **2.2. Adaptiivinen immunitetti**

Adaptiivisen immunitietin luomasta puolustusreaktiosta vastaavat B- ja T-lymfosyytit. Rakenteita, joita lymfosyytit tunnistavat kutsutaan antigeeneiksi. Antigeenit ovat solujen spesifisiä rakenteita, esimerkiksi bakteerien tuottamia toksiineja tai pinnan proteiineja ja polysakkarideja (Reece *et al.* 2011). Koko antigeenistä vain pieni osa sitoutuu lymfosyytin antigeenireseptoriin. Tätä osaa, joka voi muodostua esimerkiksi vain muutamasta aminohaposta tai oligosakkaridista, kutsutaan epitoopiksi. Yhdessä antigeenissä on monia epitooppeja, jotka lymfosyytin antigeenireseptoriin sitoutuessaan aktivoivat tapahtumaketjun, jossa lymfosyyttejä erilaistuu tuhoamaan kyseisen rakenteen omaavia patogeeneja (Nienstedt *et al.* 2008). Lymfosyytit, jotka kypsyessään reagoivat kehon omiin rakenteisiin ohjataan apoptoosiin (Reece *et al.* 2011). Lymfosyytit muodostavat vastustuskyvyn eli immunitietin kohtaamiaan taudinaiheuttajia vastaan erilaistumalla antigeenispesifisiksi muistisoluiksi. Muistisolujen aikaansaama nopea vaste estää uuden tulehdusreaktion synnyn kehon jo kohtaamaa antigeeniä vastaan (Nienstedt *et al.* 2008).

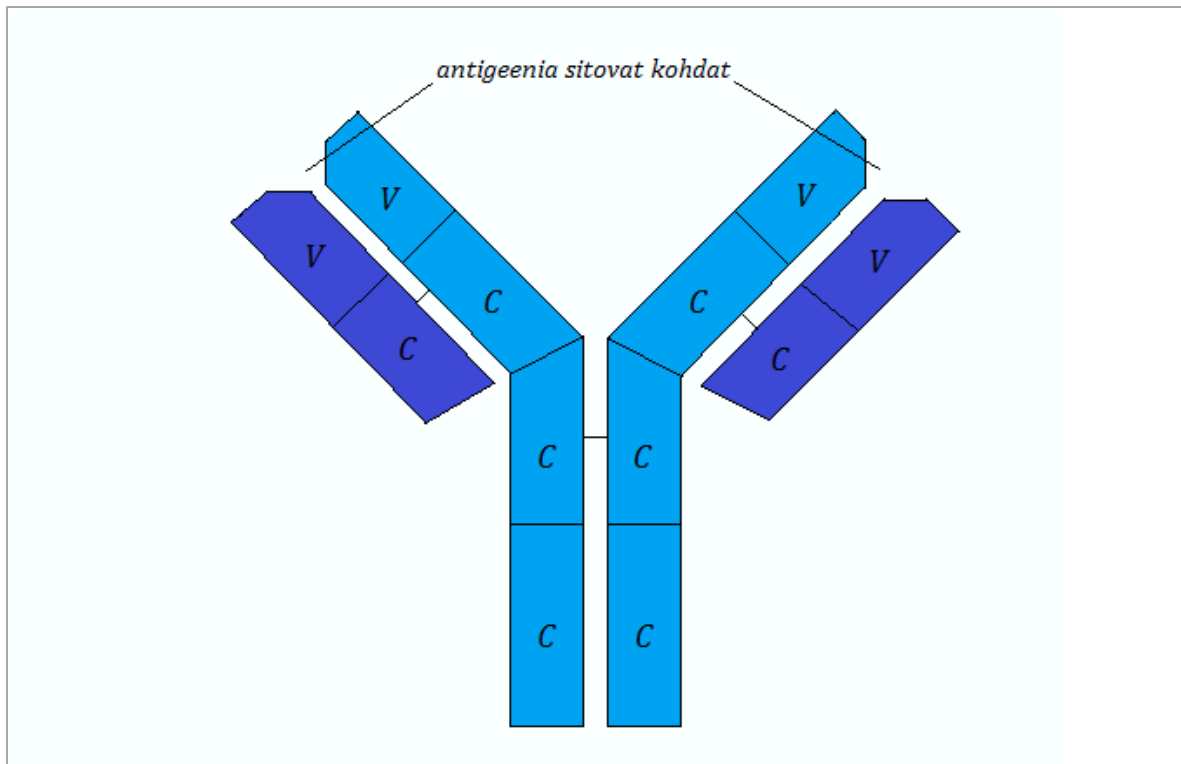
### **2.2.1. B-lymfosyytit**

B-lymfosyytit kypsyvät luuytimessä josta ne kypsyttyään kulkeutuvat verenkiertoon. Kypsä B-solu pysyy inaktiivisessa muodossa, kunnes se kohtaa spesifiseen antigeenireseptoriinsa sopivan antigeenin (Nienstedt *et al.* 2008). B-solujen antigeenireseptorit ovat sen solukalvoon kiinnittyneitä vasta-aineita. Solun kaikki solukalvolle kiinnittyneet vasta-aineet eli B-solu-

reseptorit sitovat juuri samaa antigeenin epitooppia (Hedman *et al.* 2011). Antigeenin sitoutuminen B-solureseptoriin aktivoi solun tuottamaan antigeenille spesifisiä liukoisia vasta-aineita, jotka se vapauttaa verenkiertoon ja solua ympäröivään kudokseen. B-solujen tuottamaa vastetta kutsutaan humoraaliseksi eli vasta-ainevälitteiseksi immuunipuolustukseksi (Nienstedt *et al.* 2008).

Vasta-aineet eli immunoglobuliinit (Ig) ovat proteiinirakenteita jotka muodostuvat kahdesta raskaasta ketjusta eli H-ketjusta (englanniksi heavy chain) ja kahdesta kevyestä ketjusta eli L-ketjusta (englanniksi light chain). L-ketju muodostuu yhdestä vakiodomeenista eli C-domeenista (englanniksi constant) ja yhdestä variaabelidomeenista eli V-domeenista. H-ketju muodostuu puolestaan yhdestä V-domeenista ja C-domeeneista, joita on kolmesta neljään. Toisiinsa rikkisilloilla ja muilla kovalenteilla sidosrakenteilla kiinnittyneet H-ketjut ja niiden päihin epäkovalenteilla sidoksilla kiinnittyneet L-ketjut muodostavat rakenteen joka muistuttaa Y-kirjainta. H- ja L-ketjujen V-domeenit muodostavat yhdessä antigeenin sitoutumispaikan. Yhdessä V-domeenissa on kolme aminohapposekvenssiltään vaihtelevaa aluetta eli H- ja L-ketjujen V-domeenien yhdessä muodostamassa sitoutumispaikassa on yhteensä kuusi vaihtelevaa aluetta. Kaikkien kuuden alueen sekvenssivaihtelu mahdollistaa sitoutumiskohtien muodostumisen suunnattomalle määrälle erilaisia epitooppeja (Parham 2009). Perusyksikön rakenne on esitetty kuvassa 1.

Immunoglobuliinit jaetaan viiteen eri vasta-aineluokkaan, joita ovat IgA, IgE, IgD, IgG ja IgM. Eri luokkiin lukeutuvia vasta-aineita eritetään erilaisissa puolustustapahtumissa. IgD-luokan immunoglobuliineja ei kuitenkaan eritetä liukoisina vasta-aineina, vaan niitä esiintyy vain B-solujen solukalvoon kiinnittyneinä reseptoreina. Suurin osa IgA-luokan vasta-aineista tuotetaan dimeerisenä. Dimeerisessä IgA:ssa kaksi perusyksikköä on sitoutuneena toisiinsa pienen polypeptidin, J-ketjun välityksellä. IgM-luokan vasta-aineet puolestaan esiintyvät aina pentameereinä, eli vasta-aineessa on J-ketjun välityksellä toisiinsa liittyneinä viisi perusyksikköä. Useamman perusyksikön muodostamassa vasta-aineessa on useampi antigeenin sitoutumispaikka, sillä yksikin perusyksikkö tuo vasta-aineeseen kaksi uutta sitoutumispaikkaa. Useampi antigeeniin sitoutuva paikka lisää vasta-aineen kokonaissitoutumisen voimakkuutta (Hedman *et al.* 2011).



**Kuva 1. Immunoglobuliinin perusyksikön rakenne** Immunoglobuliinit muodostuvat kahdesta raskaketjusta (kuvassa vaaleansiniset rakenteet) ja kahdesta kevytaketjusta (kuvassa tummansiniset rakenteet). Ketjut ovat kiinnittyneenä toisiinsa rikkisilloilla ja kovalenteilla sekä epäkovalenteilla sidoksilla. Molemmat ketjut muodostuvat vakiodomeeneista (C-domeeni) ja vaihtelevasta domeenista (V-domeeni). Raskaketjun ja kevytaketjun V-domeenit muodostavat yhdessä antigeeniä sitovan alueen.

Terveen yksilön seerumissa on pitoisuudeltaan eniten IgG-luokan vasta-aineita ja vähiten IgE-luokan. Eri immunoglobuliiniluokilla on erilainen kyky aktivoida komplementtijärjestelmä ja opsonoida patogeeneja. Patogeenien opsonointi tarkoittaa sitä, että vasta-aineet sitoutuvat patogeenin solukalvon antigeeneihin ja päällystävät näin patogeenin, jotta se olisi helpompi fagosytoida. Immunoglobuliiniluokista IgE ei aktivoi komponenttijärjestelmää. IgE ja IgM eivät opsonoi patogeenejä. Kaikista muista immunoglobuliiniluokista poiketen IgE-luokan vasta-aineet sitoutuvat syöttösolujen ja basofiilien pintaan. Kun basofiilin tai syöttösolun pintaan sitoutuneeseen IgE:hen sitoutuu sille spesifinen antigeeni, tapahtuu basofiilin tai syöttösolun aktivaatio, jolloin solu vapauttaa granuloidensa sisällön ympäristöönsä. Granuloiden sisältämät välittäjäaineet, esimerkiksi histamiini, saavat aikaan voimakkaan tulehdusreaktion (Hedman *et al.* 2011).

B-solut aktivoituvat, kun niiden antigeenireseptoriin sitoutuu oikea epitooppi. Useimmissa tapauksissa B-solu tarvitsee aktivoituakseen lisäksi samalle epitoopille spesifisen, jo aktivoitunut auttaja-T-solun tuottamia sytokiineja. Sopivan antigeenin sitouduttua B-solureseptoriin, solu ottaa antigeenin sisäänsä ja hajottaa sen pieneksi peptidirakenteeksi, jota se esittelee solukal-



vollaan ilmentämässään luokan II MHC-molekyylissä. Auttaja-T-solu tunnistaa luokan II MHC-molekyylissä esitellyn, sille spesifisen rakenteen, ja alkaa tuottaa sytokiineja, jotka aktivoivat B-solua. Aktivoitunut B-solu tuottaa nopeasti jakautumalla kloonin, eli joukon identtisiä, samalle antigeenin epitoopille spesifisiä B-soluja. Osa kloonin soluista erilaistuu plasmasoluiksi, jotka osallistuvat välittömästi immuunipuolustukseen tuottamalla liukoisia vasta-aineita. Loput kloonin soluista erilaistuvat muistisoluiksi, jotka mahdollistavat immuniteetin muodostumisen (Reece *et al.* 2011).

Plasmasoluiksi erilaistuneet kloonin solut eivät enää ilmennä solukalvolla B-solureseptoria. Solut tuottavat suuria määriä liukoisia vasta-aineita, jotka sitoutuvat sellaiseen antigeenin epitooppiin, joka sai aikaan plasmasolujen muodostumisen. Samalle antigeenille kehitty useammasta eri B-solusta lähtöisin oleva plasmasolupopulaatio, sillä yksi antigeeni sisältää useita erilaisia epitooppeja (Reece *et al.* 2011). Humoraalisen puolustuksen alussa plasmasolut tuottavat IgM-luokan vasta-aineita mutta auttaja-T-solun tuottamat sytokiinit saavat lopulta plasmasolun vasta-ainetuotannossa aikaan luokanvaihdon. Luokanvaihdossa antigeeniin sitoutuva V-domeeni pysyy muuttumattomana, mutta C-domeeni puolestaan muuttuu (Hedman *et al.* 2011).

Sitoutumalla patogeenien ja niiden tuottamien toksineiden antigeeneihin, vasta-aineet neutralisoivat näitä haitallisia rakenteita. Neutralisointi estää toksiinien toiminnan ja patogeenien tunkeutumisen kohdesoluun. Lisäksi patogeenin päällystys vasta-aineilla helpottaa niiden fagocytoosia. Vasta-aineiden aikaansaamaa patogeenien päällystämistä kutsutaan tässä tapauksessa opsonisaatioksi. Opsonisaatio tehostaa fagocytoosia sitomalla useampia patogeenisiä rakenteita tai kokonaisia patogeeneja yhteen, sillä yksi vasta-aine pystyy sitoutumaan kahdesta kymmeneen antigeeniin samanaikaisesti riippuen siitä, mitä immunoglobuliiniluokkaa vasta-aine edustaa. Fagosyytit voivat näin niellä samanaikaisesti useamman patogeenin. Lisäksi vasta-aineen sitoutuminen vieraan solun pintarakenteisiin aktivoi komplementtijärjestelmän joka tehostaa solun tuhoamista (Parham 2009).

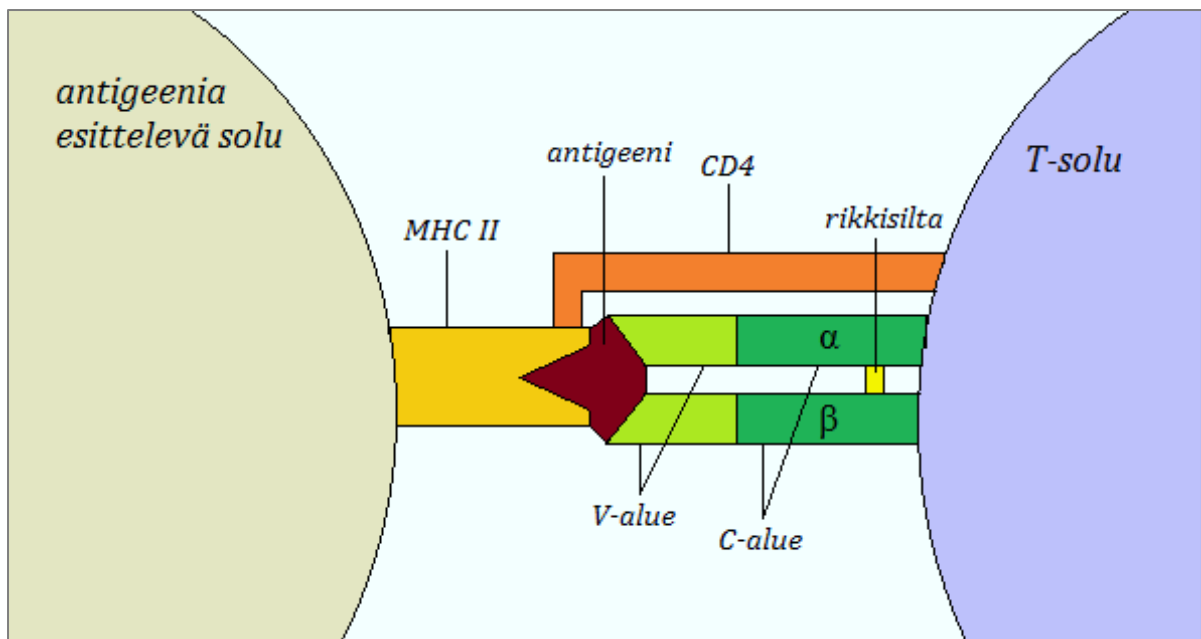
### 2.2.2. T-lymfosyytit

T-solut kypsyvät kateenkorvassa ja siirtyvät sieltä verenkiertoon ja imusuonistoon. Kateenkorvasta poistuvat T-solut ovat inaktiivisia ja aktivoituaakseen solujen on kohdattava niiden spesifiseen antigeenireseptoriin sopiva epitooppi (Nienstedt *et al.* 2008). T-solujen antigeenireseptorit eli T-solureseptorit koostuvat kahdesta rikkisillalla toisiinsa sitoutuneesta polypeptidiketjusta, joita kutsutaan  $\alpha$ - ja  $\beta$ -ketjuiksi. Ketjut muodostuvat vakioalueesta (C-alue) ja vaihtelevasta alueesta (V-alue). Reseptori on kiinnittyneenä solukalvoon  $\alpha$ - ja  $\beta$ -ketjujen C-

alueiden välityksellä, jolloin ketjujen V-alueet sijoittuvat reseptorin päähän. V-alueet muodostavat yhdessä yhden sitoutumispaikan antigeenille ja siinä on nimensä mukaan paljon sekvenssivaihtelua. Sekvenssivaihtelun avulla voidaan muodostaa sitoutumispaikka lukemattomille erilaisille epitoopeille (Parham 2009). T-solureseptorin rakenne on esitetty kuvassa 2.

T-soluja, jotka eivät ole vielä kohdanneet niille spesifistä antigeeniä, kutsutaan naiiveiksi T-soluiksi. Oikean epitoopin T-solureseptoriin sitoutumisen lisäksi naiivit T-solut tarvitsevat aktivoituaakseen kostimulatorisen signaalin ja sopivan sytokiiniympäristön. Naiivit T-solut kohtaavat niiden reseptorille spesifisen epitoopin antigeeniä esittelevien solujen ja infektoituneiden solujen välityksellä, jotka esittelevät patogeenien rakenteita niiden solukalvolla esiintyvissä MHC-molekyyleissä. Antigeenin esittelyn lisäksi solut tuottavat kostimulatorisen signaalin ja erittävät ympäristöönsä sytokiineja (Hedman *et al.* 2011). Aktivoituneet T-solut tuottavat kloonin, jonka soluista osa erilaistuu efektori-T-soluiksi, jotka osallistuvat välittömästi immuunipuolustukseen tunnistettua patogeenia vastaan. Loput soluista erilaistuvat muisti-soluiksi, jotka mahdollistavat immuniteetin muodostumisen (Reece *et al.* 2011).

T-solut erilaistuvat kateenkorvassa kypsyessään CD4-positiivisiksi eli CD4<sup>+</sup>-T-soluiksi ja CD8-positiivisiksi eli CD8<sup>+</sup>-T-soluiksi. Nimitys tulee siitä, kumpaa apumolekyyliä, CD4 vai CD8, solu ilmentää T-solureseptorinsa yhteydessä. Apumolekyyli sitoutuu antigeeniä esittelevän solun MHC-molekyyliin. T-solujen tehtävä immuunipuolustuksessa riippuu siitä, kumpaa apumolekyyliä solu ilmentää. CD4<sup>+</sup>-T-solut ovat aktivoituessaan auttaja-T-soluja ja CD8<sup>+</sup>-T-solut puolestaan tappaja-T-soluja. Kaikki tumalliset solut ilmentävät solukalvollaan luokan I MHC-molekyyliä ja antigeeniä esittelevät dendriittisolut ja makrofagit sekä B-solut ilmentävät tämän lisäksi luokan II MHC-molekyyliä. CD4<sup>+</sup>-T-solut tunnistavat luokan II MHC-molekyyliin ja CD8<sup>+</sup>-T-solut puolestaan luokan I MHC-molekyyliin sitoutuneita antigeenejä (Hedman *et al.* 2011).



**Kuva 2. T-solureseptorin rakenne ja T-solun aktivaatio** T-solureseptori koostuu  $\alpha$ - ja  $\beta$ -ketjusta jotka ovat sitoutuneet toisiinsa rikkisillalla. Molemmat ketjut sisältävät vakioalueen eli C-alueen (englanniksi constant) ja vaihtelevan alueen eli V-alueen (englanniksi variable). Reseptori on kiinnittyneenä T-solun solukalvoon kalvon läpäisevällä C-alueellaan. V-alue puolestaan muodostaa sitoutumispaikan antigeenille. T-solun aktivoituu, kun se sitoutuu reseptorillaan ja apumolekyylillään antigeeniä esittelevän solun pinnalla olevaan MHC-molekyylin ja antigeenin muodostamaan kompleksiin. CD4-apumolekyylillä ilmentävät T-solut tunnistavat luokan II MHC-molekyylissä esiteltäjä antigeenejä ja aktivoituvat auttaja-T-soluiksi.

T-solujen tuottamaa vastetta antigeeneille kutsutaan soluvälitteiseksi immuunipuolustukseksi, sillä efektori-T-solut joko itse tuhoavat infektoituneita soluja ja patogeeneja tai tehostavat immuunijärjestelmän muiden solujen toimintaa immuunipuolustuksessa. Kun CD4<sup>+</sup>-T-solu sitoutuu reseptorillaan ja apumolekyylillään antigeeniä esittelevän solun luokan II MHC-molekyylin ja antigeenin muodostamaan kompleksiin, alkaa antigeeniä esittelevä solu erittää sytokiineja joka puolestaan saa aikaan sytokiinien tuotannon kyseisessä T-solussa. Antigeenin esittely ja T-solun ympäristöön vapautuvat sytokiinit aktivoivat auttaja-T-solun luomaan nopeasti jakautumalla kloonin, jonka solut aktivoivat vaupauttamiensa sytokiinien avulla samalle antigeenin epitoopille spesifisten B-solujen vasta-ainetuotannon ja tappaja-T-solujen toiminnan (Reece *et al.* 2011).

Auttaja-T-solut voidaan jakaa erilaisiin luokkiin sen perusteella, millaista immuunitoimintaa auttaja-T-solu aktivoi. Antigeeniä esittelevän solun erittämät sytokiinit vaikuttavat siihen, minkä luokan auttaja-T-soluksi CD4<sup>+</sup>-T-solu erilaistuu aktivoituessaan Auttaja-T-solu 1-luokan soluiksi erilaistuvat T-solut (Th1-solut) tuottavat sellaisia sytokiineja, jotka aktivoivat tappaja-T-soluja ja saavat aktivoimissaan B-soluissa aikaan IgG-luokan vasta-ainetuotannon. Auttaja-T-solu 2-luokan soluiksi erilaistuvat T-solut (Th2-solut) puolestaan tuottavat sytokiini-

neja, jotka lisäävät B-solujen vasta-ainetuotantoa ja tehostavat niissä tapahtuvaa vasta-aineiden luokanvaihtoa IgG-, IgA- tai IgE-luokan vasta-aineiksi. Lisäksi Th2-solut lisäävät syöttösolujen ja eosinofiilien tuotantoa. (Hedman *et al.* 2011).

Tappaja-T-solut tarvitsevat aktivoituakseen antigeenin esittelyä luokan I MHC-molekyylissä ja sytokiinin muodossa olevan signaalin auttaja-T-solulta. CD8<sup>+</sup>-T-solu sitoutuu reseptorillaan ja apumolekyylillään antigeeniä esittelevän solun luokan I MHC-molekyylin ja antigeenin muodostamaan kompleksiin. Infektoituneeseen soluun kiinnittyneenä, aktivoitunut tappaja-T-solu alkaa tuottaa molekyylejä, jotka tuhoavat kohdesolun. Tappaja-T-solun erittämä perforiini muodostaa kohdesolun solukalvolle reikiä. Rei'istä kohdesolun sisään pääsee tappaja-T-solun erittämiä grantsyymejä, jotka käynnistävät kohdesolussa apoptoosin. T-solu vapautuu kohdesolun pinnalta kun solu on tuhoutunut ja on näin valmis tuhoamaan muita saman patogeenin infektoimia soluja (Reece *et al.* 2011).

### 2.2.3. Muistisolut ja immunitetti

Aktivoitunut lymfosyytti tuottaa nopeasti jakautuessaan immuunipuolustuksessa välittömästi toimivien solujen lisäksi muistisoluja, jotka eivät osallistu primaariseen immuunivasteeseen. Primaariseksi immuunivasteeksi kutsutaan puolustustapahtumaa, joka syntyy kun vieras rakenne pääsee ensimmäistä kertaa kehoon. Primaarisen immuunivasteen tehokkain toiminta saavutetaan 10-17 päivän aikana. Toisin kuin plasmakolut ja efektori-T-solut, muistisolut ovat pitkäikäisiä ja ne muodostavat immuunivasteen huipun huomattavasti nopeammin, noin 2-7 päivässä. Muistisolut aktivoivat sekundaarisen immuunivasteen. Sekundaarinen immuunivaste muodostuu, kun kehoon pääsee uudestaan sellainen rakenne, jota vastaan on jo muodostettu primaarinen immuunivaste. Sekundaarisessa immuunivasteessa T-muistisolut muodostavat jakautumalla kloonin efektori-T-soluja ja B-muistisolut puolestaan kloonin plasmakoluja. Muistisolut mahdollistavat vastustuskyvyn eli immunitetin muodostumisen sellaisia taudinaiheuttajia vastaan, jotka keho on jo kerran kohdannut (Reece *et al.* 2011).

## 3. Suoliston immuunijärjestelmän rakenne ja toiminta

Suolistoon saapuu päivittäin valtava määrä keholle vieraita rakenteita, jotka ovat peräisin meidän ravinnosta ja ravinnon mukana saapuvista mikrobeista. Suolisto on kehon suurin immunologinen elin ja sen normaalille toiminnalle olennaista on erottaa haitalliset organismit keholle hyödyllisistä organismeista ja rakenteista (Mowat 2003). Väitetään, että suolistossa on sille hyödyllisiä bakteereita yhteensä jopa enemmän, kuin kehossa on soluja. Toisin kuin syste-

misessä immuunijärjestelmässä, suoliston järjestelmän normaali toiminta perustuu lähinnä puolustusjärjestelmän kehittämän tulehdusreaktion vaimentamiseen. Erilaisen toiminnan mahdollistavat siihen erikoistuneet imusolut ja lymfaattisen kudoksen rakenne (Mayer 2003).

### **3.1. Suoliston immuunijärjestelmän anatomia**

Suoliston immuunijärjestelmä on osa limakalvojen immuunijärjestelmää. Limakalvojen imukudos eli MALT (englanniksi mucosa-associated lymphoid tissue) on samankaltainen kaikilla kehon limakalvoilla. MALT:n alueilla vallitsee paikallinen immuunijärjestelmä ja eri limakalvojen alueiden puolustus poikkeaa hieman toisistaan. Tunnetuin kaikista MALT:n paikallisista immuunijärjestelmistä on suoliston alueen immuunijärjestelmä (Hedman *et al.* 2011).

#### *3.1.1. Epiteelikerros*

Ohutsuolen seinämää suojaa yhden solukerroksen muodostama epiteelisolukerros. Epiteelikerros erottaa suolenontelon eli luumenin kerroksen alla sijaitsevasta lymfaattisesta kudoksesta ja toimii näin kehon fysikaalisena suojana ulkoisesta maailmasta saapuvia antigeenejä vastaan (Mayer 2000). Suolen epiteelin soluissa on mikrovillusten muodostama nukkakerros, joka lisää solun imeytymispinta-alaa ja ankkuroi ruuansulatuskanavan patogeeneja tuhoavia entsyymejä solukalvon läheisyyteen (Mowat 2003).

Epiteelikerros toimii fysikaalisena suojakilpenä kolmella tavalla. Solukerrosta peittää glykoproteiinien ja liman muodostama kerros joka estää patogeeneiden ja pilkkoutuneiden ruoka-aineiden pääsyn epiteelisolujen solukalvolle. Epiteelisolujen solukalvo puolestaan estää patogeeneiden pääsyn solukerroksen alaiseen lymfaattiseen kudokseen. Epiteelisolut ovat sitoutuneet toisiinsa tiiviillä liitoksilla, joista pienetkään rakenteet eivät pääse läpi epiteelikerroksen alla sijaitsevaan lymfaattiseen kudokseen (Mayer 2000).

#### *3.1.2. Lymfaattinen kudos*

Suolen lymfosyytit ovat jakautuneena epiteelikerroksen alla sijaitsevaan lamina propriaan sekä järjestäytyneisiin imukudoksiin, joita ovat Peyerin levyt ja mesenteeriset imusolmukkeet. Lamina propria on suolen epiteelin ja ohuen lihaskerroksen, muscularis mucosaen väliin jäävä löyhä sidekudos. Kudoksessa on runsaasta järjestäytymättömiä, usein jo aktivoituja imusoluja (Hedman *et al.* 2011). Liukoisia antigeenejä saapuu lamina propriaan epiteelisolujen läpi (Mayer 2000).

Peyerin levyt ovat asettuneet suoraan suolen epiteelin alapuolelle. Niissä on runsaasti follikkeleihin kertyneitä B-soluja ja pienemmissä määrin T-soluja, jotka ovat sijoittuneet B-follikkelei-

den väliseen tilaan (Mowat 2003). Epiteelin ja follikkeleiden väliin jäävää kudosta kutsutaan epiteelinalaiseksi kupoliksi (englanniksi subepithelial dome eli SED) (Chehade & Mayer 2005). Peyerin levyjen järjestäytyntä kudosta peittävä epiteeli eroaa suolen normaalista epiteelistä. Epiteelissä on vähemmän ruoansulatuskanavan entsyymejä, eikä imeytymispinta-alaa lisäävää mikrovillusta ole miltei ollenkaan. Peyerin levyjä peittävästä epiteelistä suodattuu tehokkaammin imusoluja ja antigeeniä esitteleviä soluja SED:sta lumeniin ja takaisin (Mowat 2003).

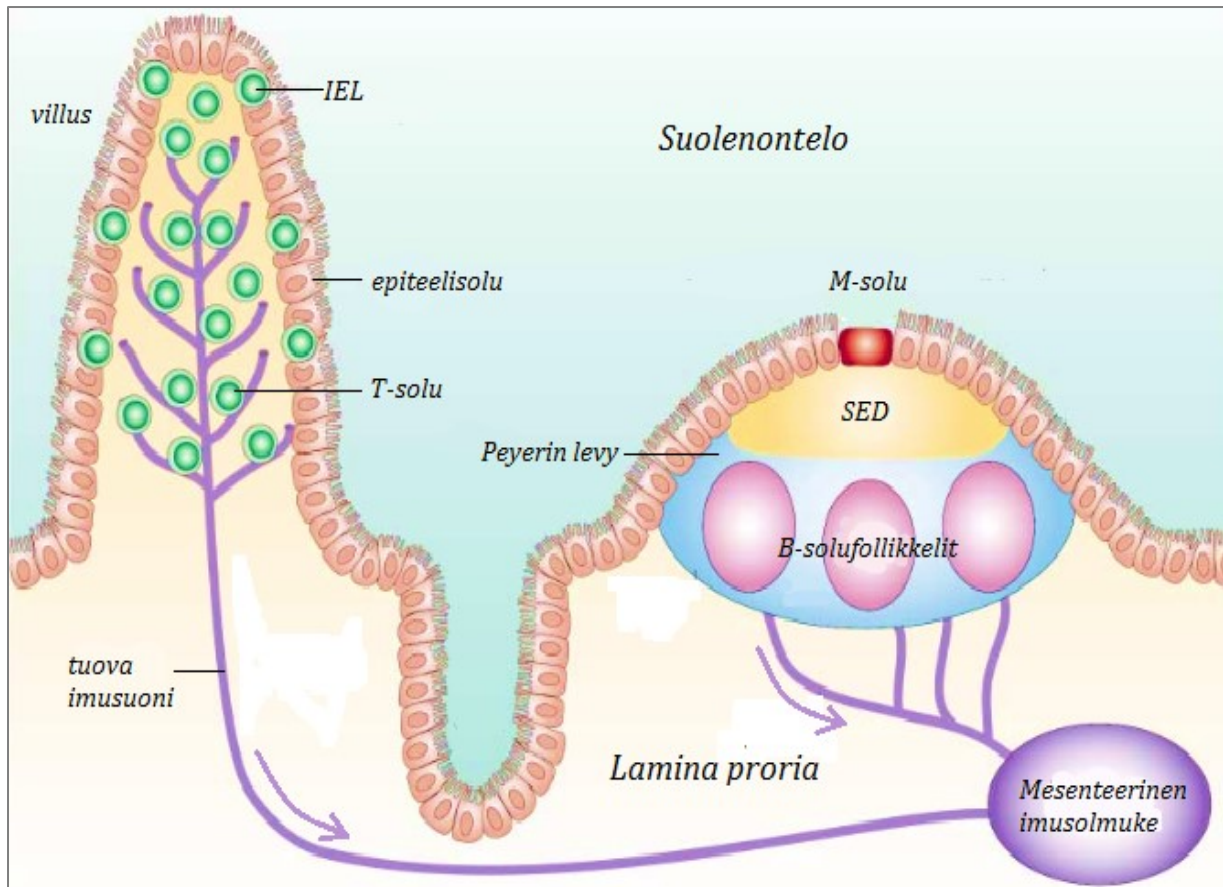
Erikoistuneita epiteelisoluja, M-soluja sijaitsee vain Peyerin levyjen yhteydessä. M-soluilla ei ole ollenkaan suolen epiteelisoluille tyypillistä mikrovillusta tai limasta ja glykoproteiineista muodostuvaa suojakerrosta. M-solut ovat erikoistuneet nappaamaan lumenista suurikokoisia rakenteita, kuten pienhiukkasia ja kokonaisia patogeeneja joille M-solu ilmentää reseptoreja solukalvolla (Mayer 2000).

Mesenteeriset imusolmukkeet ovat kehon suurimpia imusolmukkeita. Solmukkeisiin saapuu tuovia imusuonia Peyerin levyistä ja ohutsuolen villusten lamina propriaa. Mesenteeriset imusolmukkeet ovat osa kehon imusuonistoa ja ne yhdistävät suolen limakalvon immuunijärjestelmän osaksi koko kehon puolustusjärjestelmää (Mowat 2003). Suoliston immuunijärjestelmän anatomia esitellään kuvassa 3.

### *3.1.3. Antigeeniä esittelevät solut*

Dendriittisolut ovat tärkeässä roolissa suolen limakalvon alueella tapahtuvassa antigeenien esittelyssä. Niitä on kaikkialla suolen imukudoksessa, lamina propriaa, Peyerin levyissä sekä mesenteerisissä imusolmukkeissa. Ne ovat erilaistuneita valkosoluja joiden nimitys tulee niille tyypillisistä ulokkeista (Hedman *et al.* 2011). Ulokkeiden avulla dendriittisolut voivat napata antigeenejä suoraan lumenista. Dendriittisolut ekspressoivat proteiineja jotka auttavat ylläpitämään epiteelisolujen välisiä tiukkoja liitoksia. Tämä mahdollistaa ulokkeiden pääsyn epiteelisolujen välisten tilojen kautta suolen lumeniin (Chehade & Mayer 2005).

Dendriittisolujen lisäksi makrofagit ja suolen epiteelin solut esittelevät antigeenejä. Epiteelisolut esittelevät lumenista endosytoituja antigeenejä luokan II MHC -molekyyleissä, joita ne ilmentävät basolateraalilla pinnolla (Mayer 2003). Epiteelisolut eivät kuitenkaan ilmennä solukalvollaan kostimulatorisia molekyylejä, jotka ovat välttämättömiä efektori-T-solujen täydelliselle aktivaatiolle (Vickery *et al.* 2011).



**Kuva 3. Suolen lymfaattinen kudos** Suolen lymfaattinen kudos muodostuu löyhästä sidekudoksesta eli lamina propriaasta ja järjestäytyneistä lymfaattisista kudoserakenteista, joita ovat Peyerin levyt ja mesenteeriset imusolmukkeet. B- ja T-lymfosyyttien aktivaatio tapahtuu Peyerin levyissä ja mesenteerisissä imusolmukkeissa. Aktivoituneet lymfositit asettuvat lamina propriaan. IEL, intraepithelial cell eli epiteelisolujen välissä sijaitseva T-solu; SED, subepithelial dome eli epiteelinalainen kupoli. *Kuva muokattu A. Mowatin julkaisusta Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nature 2003; 3: 332.*

### 3.2. Suolen immuunijärjestelmän toiminta

Suolen immuunijärjestelmä kohtaa antigeenejä yhdessä päivässä enemmän kuin systeeminen immuunipuolustus yksilön koko elämän aikana (Mayer 2003). Suolen immuunijärjestelmän on puolustauduttava tehokkaasti patogeeneja vastaan mutta samanaikaisesti sen on vältettävä puolustusreaktion käynnistämistä hyödyllisiä rakenteita vastaan. Immuunipuolustuksen vaientamisen mahdollistavat erilaiset limakalvoille tyypilliset T-soluluokat ja B-solujen tuottamat vasta-aineet (Mowat 2003).

Epiteelikerrosta peittävä lima ja glykoproteiinit estävät puolustusreaktiota aktivoivien antigeenien pääsyn lamina propriaan. Limakerroksen lisäksi limakalvoa suojaa ruansulatuskanavan entsyymit ja mahalaukun erittämä hapan neste, jotka hajottavat haitallisia rakenteita ja estävät näin rakenteita aktivoimasta immuunivastetta (Chehade & Mayer 2005).

### 3.2.1. Vasta-ainevälitteinen immuunipuolustus

Peyerin levyjen follikkeleissa on naiiveja B-soluja joita dendriittisolut aktivoivat esittelemällä niille antigeeniä. Antigeenin esittelyn jälkeen aktivoidut B-solut kulkeutuvat Peyerin levyistä lähtevien imusuonien kautta mesenteerisiin imusolmukkeisiin. Mesenteerisissä imusolmukkeissa B-solut kypsyvät plasmajen prekursoreiksi ja kulkeutuvat sieltä kehon lymfakierron kautta verenkiertoon ja päätyvät kypsyemiskierron lopuksi lamina propriaan, jossa ne erilaistuvat IgA -luokan vasta-ainetta tuottaviksi plasmajenluiksi (Chehade & Mayer 2005).

Seerumin immunoglobuliineista vain n. 13 % kuuluu IgA -luokkaan, mutta suolessa suurin osa vasta-aineista on IgA:ta. Suolen limakalvon B-solujen tuottamasta IgA:sta vain pieni osa päätyy verenkiertoon, sillä pääosa vasta-aineen tuotannosta eritetään suoraan limakalvolle. Näin limakalvolle muodostuu paikallinen immuunipuolustus. IgA:ta tuotetaan päivittäin enemmän kuin muita vasta-aineita yhteensä (Hedman *et al.* 2011).

Suolen limakalvolle erittyvä IgA ei ole molekulaariselta muodoltaan samanlainen kuin seerumissa esiintyvä IgA. Seerumin IgA:ta kutsutaan monomeeriseksi sillä se muodostuu yhdestä perusyksiköstä, kun taas limakalvoille erittyvä IgA puolestaan muodostuu kahdesta toisiinsa J-ketjulla yhteen liittyneestä perusyksiköstä ja on näin ollen dimeerinen (Hedman *et al.* 2011). Luumeniin erittyvään IgA:han on lisäksi kiinnittyneenä sekretorinen komponentti (englanniksi secretory component eli SC), jolloin vasta-aineesta käytetään nimitystä sekretorinen IgA eli sIgA. SC suojaa IgA:ta suolen entsyymeiltä ja mahahapoilta, jotka muuten hajottaisivat vasta-aineen (Mayer 2000). SC sitoutuu IgA:han vasta-aineen kuljetuksen aikana lamina propriaan epiteelisolun kautta luumeniin. Se on pilkkoutunut osa kuljetusjärjestelmään osallistuvaa pIgR-reseptoria (polymeerisen immunoglobuliinin reseptori), jota suolen epiteelisolut ilmentävät niiden basolateraalilla pinnalla (Hedman *et al.* 2011). Reseptoriin sitoutunut IgA kuljetetaan vesikkelissä epiteelisolun apikaaliselle kalvolle, jossa vesikkeli fuusioituu kalvon kanssa ja sIgA:n vapautuu luumeniin (Mayer 2000).

Luumenissa sIgA estää patogeenien sitoutumisen suolen epiteelille tarttumalla bakteerien ja virusten pintarakenteisiin. Patogeenit eivät pysty infektoimaan soluja jos niiden sitoutuminen solukalvolle estyy (Mayer 2000). Tämän lisäksi IgA neutraloi patogeenien tuottamia entsyymejä ja toksiineja sekä estää patogeeneja lisääntymästä (Hedman *et al.* 2011). Merkittävin ominaisuus IgA:n toiminnassa on se, ettei IgA aktivoi komplementtia. Tällöin kudoksia vaurioittavaa tulehdusreaktiota ei muodostu (Mayer 2000).



Aktivoituneet B-solut käyvät läpi vasta-aineen luokanvaihdon IgM-muodosta IgA-muotoon. Signaalointi luokanvaihtoon tapahtuu Peyerin levyjen epiteelinalaisessa kupolissa, SED:ssä. Aktivoidakseen vasta-aineen luokanvaihdon, B-solujen on päästävä vuorovaikutukseen SED:n dendriittisolujen kanssa. B-solut ekspressoivat kemokiinireseptori CCR6 -rakennetta, jonka avulla ne kulkeutuvat SED:iin. Peyerin levyjä peittävät epiteelisolut tuottavat tämän kemokiinireseptorin ligandia, CCL20-ligandia (Reboldi *et al.* 2016).

SED:ssä on Peyerin levyille tyypillisiä dendriittisoluja, jotka syntetisoivat retinoidihappoa (englanniksi retinoic acid eli RA). RA on A-vitamiinin metaboliitti ja tutkimukset ovat osoittaneet, että A-vitamiinin puutos johtaa alentuneeseen IgA:n tuotantoon limakalvoilla (Mora *et al.* 2006). RA ei suoraan saa aikaan luokanvaihtoa IgA:han B-soluissa, vaan se indusoi SED:in dendriittisoluja tuottamaan  $\alpha\beta8$  -integriiniä.  $\alpha\beta8$  aktivoi TGF- $\beta$ :aa (englanniksi transforming growth factor  $\beta$ ). B-solut itse tuottavat TGF- $\beta$ :n inaktiivista muotoa, joka voidaan aktivoida poistamalla TGF- $\beta$ :aan sitoutunut LAP-peptidi (englanniksi latency-associated peptide). TGF- $\beta$  on tunnetuin tekijä, joka edistää B-solujen luokanvaihtoa IgM:stä IgA:han (Reboldi *et al.* 2016).

### 3.2.2. Soluvälitteinen immuunipuolustus

T-soluja sijaitsee lamina propria ja Peyerin levyjen lisäksi suolen epiteelikerroksessa, epiteelisolujen välissä (englanniksi intraepithelial lymphocyte eli IEL). Lamina propria T-solut ja IEL-solut ovat aktiivisessa muodossa. IEL-solut ovat suurimmaksi osaksi CD8<sup>+</sup>-T-soluja ja harvempi solu kuuluu CD4<sup>+</sup>-T-soluluokkaan. Lisäksi epiteelien välissä on  $\gamma\delta$ -T-soluja, joiden nimitys tulee siitä, että niiden T-solureseptori muodostuu  $\alpha$ - ja  $\beta$ -ketjun sijaan  $\gamma$ - ja  $\delta$ -ketjusta.  $\gamma\delta$ -T-solut osallistuvat vaurioituneen epiteelikudoksen korjaamiseen ja toleranssin muodostumiseen limakalvoilla esiintyviä antigeenejä kohtaan (Hedman *et al.* 2011).

Naiivit T-solut sijaitsevat Peyerin levyissä, joissa dendriittisolut aktivoivat niitä esittelemällä niille antigeenejä (Mayer 2000). Peyerin levyissä T-solut aktivoidaan antigeenispesifiksi efektori-T-solupopulaatioiksi, mutta niiden soluluokka (Th1, Th2, Th17, tappaja-T-solu tai Treg) määräytyy vasta lamina propriassa (Denning *et al.* 2007). Suolen limakalvolla tavataan samoihin luokkiin kuuluvia T-soluja kuin systeemisessä immuunijärjestelmässä mutta vain eri suhteessa. B-solujen tavoin aktivoidut T-solut kypsyvät kiertäessään lymfakierron ja verenkierron kautta takaisin lamina propriaan (Hedman *et al.* 2011).

Hiirikokeiden perusteella on havaittu, että suolen immuunijärjestelmän toiminnan tärkeimpiä säätelijöitä ovat lamina propria IL-17-sytokiineja erittävät T-solut eli Th17-solut ja regulatoriset T-solut eli Treg-solut (Mucida *et al.* 2007). Th17-soluiksi ja Treg-soluiksi voivat erilaistua

sekä CD4<sup>+</sup>-T-solut että CD8<sup>+</sup>-T-solut (Mowat 2003). Th17-solut edesauttavat tulehdusreaktion muodostumista erittämällä IL-17-sytokiinia, joka lisää neutrofiilien tuotantoa ja saa epiteelisoluissa aikaan sellaisten molekyylien erityksen, jotka houkuttelevat paikalle tulehdussoluja. Treg-solut päinvastoin toimivat tulehdusreaktion muodostumisen estäjinä hiljentämällä efektiivisten auttaja-T-solujen ja tappaja-T-solujen toimintaa tai ohjaamalla niitä apoptoosiin. Treg-soluja muodostuu jo kateenkorvassa T-solujen kypsymisvaiheessa mutta myös naiiveja T-soluja erilaistuu Treg-soluiksi (Hedman *et al.* 2011). T-solujen erilaistumisen tärkeä säätelijä on suolen immuunijärjestelmän solujen erittämä TGF- $\beta$  jonka toiminnan vaikutusta T-solujen erilaistumiseen puolestaan säätelee retinoidihappo RA (Mucida *et al.* 2007).

TGF- $\beta$  estää T-solujen erilaistumisen Th1- ja Th2-soluiksi ja edesauttaa T-solujen erilaistumista Treg-soluiksi. TGF- $\beta$ :n ja proinflammatorisen sytokiinin IL-6 yhteisvaikutuksesta naiivit T-solut erilaistuvat puolestaan Th17-soluiksi. TGF- $\beta$ :n voi siis laukaista puolustusreaktion muodostumisen ja hillitä immuunijärjestelmän puolustustoimintaa samanaikaisesti. Siihen, aktivoiko vai hillitseekö TGF- $\beta$  immuunipuolustusta, vaikuttaa RA. RA toimii IL-6 sytokiinin antagonistina ja estää näin T-solujen erilaistumisen Th17-soluiksi. IL-6 sytokiinin toiminnan estyminen on riippuvainen paikallisen RA:n määrästä. Mitä enemmän RA:ta on paikallisesti tarjolla, sitä todennäköisemmin Th17-solujen muodostuminen estyy. Antagonistisen vaikutuksensa lisäksi RA stabiloi Treg-soluja (Mucida *et al.* 2007). Lamina propria dendriittisolut ja makrofagit säätelevät aktivoitujen T-solujen erilaistumista erittämällä vaihtelevia määriä erilaisia proinflammatorisia ja anti-inflammatorisia sytokiineja (Denning *et al.* 2007).

Makrofagit vaimentavat immuunipuolustusta edistämällä T-solujen erilaistumista Treg-soluiksi ja estämällä antigeenispesifisten solujen erilaistumisen tulehdusreaktiota edistäviksi efektori-T-soluiksi, jolloin puhutaan T-solujen anergiasta. Lamina propria makrofagit tuottavat IL-10-sytokiinia, joka vaimentaa Th1- ja Th17-solujen toimintaa. IL-10 tekee makrofageista hyporeaktiivisia patogeeneiden TLR-ligandeille ja ehkäisee lisäksi proinflammatoristen sytokiinin tuotannon makrofagissa. Makrofagit saavat IL-10 tuotannon aikaan myös T-soluissa. IL-10-sytokiinin, TGF- $\beta$ :n ja RA:n erityksen yhteisvaikutuksesta makrofagit indusoivat antigeenispesifisten T-solujen erilaistumisen anti-inflammatorisia yhdisteitä tuottaviksi Treg-soluiksi (Denning *et al.* 2007).

Lamina propria dendriittisolut saavat puolestaan aikaan T-solujen erilaistumisen sekä anti-inflammatorisiksi Treg-soluiksi että inflammatorisiksi Th17- ja Th1-soluiksi. Dendriittisolujen kaksi erilaista alaluokkaa saavat aikaan erilaisen vasteen T-soluissa. Toisen alaluokan dendriit-

tisolujen stimuloimat T-solut erilaistuvat Th17-soluiksi kun taas alaluokista toinen stimuloi IL-10-sytokiinia tuottavien Treg-solujen muodostumisen (Denning *et al.* 2007).

### 3.2.3. Lymfosyyttien kotiutuminen suolen limakalvolle

Aktivoinnin jälkeen lymfosyytit kulkeutuvat mesenteeristen imusolmukkeiden kautta kehon lymfakiertoon ja päätyvät lopulta verenkierron mukana kaikkialle elimistöön. Lymfosyytit ilmentävät pinnallaan kemokiinireseptoreja ja integriinejä, jotka ohjaavat niitä poistumaan verenkierrosta suolen alueella. Kemokiinireseptoreiden ja integriinien kudosspesifiset ligandit sijaitsevat suolen epiteelisoluissa (Hedman *et al.* 2011). Suolen limakalvon dendriittisolut indusoivat lymfosyyteissä suolen ligandeja vastaavien pintarakenteiden ekspression (Mora *et al.* 2006).

Tropismi suolen limakalvoille indusoituu T- ja B-lymfosyyteissä samalla mekanismilla. Suolen limakalvon dendriittisolut saavat T- ja B-soluissa aikaan kemokiinireseptorin CCR9 ja integriinin  $\alpha 4\beta 7$  ekspression. Kotiutumisreseptorien ekspression indusoinnissa tärkeä tekijä on dendriittisolujen tuottama RA (Mora *et al.* 2006). Suolen epiteelisolut ilmentävät solukalvoillaan CCR9-kemokiinin ja  $\alpha 4\beta 7$ -integriinin ligandeja. Kun lymfosyyttien kemokiinireseptorit ja integriinit tunnistavat ligandinsa suolen epiteelillä, ne poistuvat verenkierrosta ja asettuvat lamina propriaan (Hedman *et al.* 2011).

### 3.2.4. Oraalinen toleranssi

Oraaliseksi toleranssiksi kutsutaan tilaa, jossa puolustusreaktion muodostuminen kehon ulkopuolelta saapuvaa vierasta antigeeniä vastaan estyy. Oraalinen toleranssi tiettyjä antigeenejä kohtaan kehittyy, kun ensimmäistä kertaa vieraalle antigeenille altistuminen tapahtuu ruuansulatuskanavan kautta. Suolen limakalvolla muodostuvasta toleranssista vastaavat T-solut. Efektiiviset T-solut tuhoetaan tai niiden toiminta hiljennetään. Lisäksi B-soluissa aktivoidaan immunoglobuliinien luokanvaihto IgA:han. Oraalisen toleranssin ylläpidossa tärkeässä roolissa ovat regulatoriset T-solut eli Treg-solut jotka saavat aikaan efektoristen T-solujen toiminnan hiljentämisen ja luokanvaihdon B-soluissa (Vickery *et al.* 2011).

Oraalisen toleranssin induktiossa tärkeitä tekijöitä ovat antigeeniä esittelevät dendriittisolut ja makrofagit, jotka säätelevät antigeenispesifisten T-solujen erilaistumista efektorisiksi Th1- ja Th17-soluiksi sekä tulehdusreaktiota estäviksi Treg-soluiksi (Denning *et al.* 2007). Jos antigeeniä esittelevä solu ei esittelyn yhteydessä ilmennä kostimulatorista signaalia, ohjautuu efektori-T-solu anergiseksi eli toiminnaltaan hiljentyneeksi. Ilmentämällä deleetioon johtavaa ligandia, antigeeniä esittelevä solu saa antigeenispesifisessä T-solussa puolestaan aikaan apop-

toosin (Chehade & Mayer 2005). Esimerkiksi suolen epiteelin solut tekevät T-soluista anergisia, sillä ne eivät kykene kostimulatorisen signaalin välittämiseen antigeenin esittelyn yhteydessä (Vickery *et al.* 2011). Oraalisen toleranssin ylläpidon edellytyksenä on, että suolessa antigeenille spesifisiksi aktivoituneet, immuunipuolustusta hiljentävät lymfosyytit kotiutuvat suolen limakalvolle (Mora *et al.* 2006).

Oraalisen toleranssin induktion mekanismin määrää suun kautta saapuneen antigeeniannoksen suuruus. Suuri antigeeniannos jo yksittäin nieltynä saa aikaan antigeenille spesifisten efektori-T-solujen anergian tai deleetion. Toistuvasti pieninä annoksina nielty antigeeni puolestaan aktivoi antigeenille spesifisten T-solujen erilaistumisen puolustusreaktiota hiljentäväksi Treg-soluiksi (Chehade & Mayer 2005). Raja suuren ja pienen antigeeniannoksen ja niistä muodostuvan aktiivisen toleranssin mekanismin välillä on häilyvä. Varma toleranssin muodostuminen saadaan aikaan kun antigeeniä niellään jatkuvasti pieninä määrinä (Vickery *et al.* 2011).

### 3.2.5. Suolen mikrobiomi

Terveen yksilön suolessa on määrällisesti enemmän bakteereja kuin kehossa on soluja. Bakteerit kolonisoivat suolen elämämme ensimmäisen vuorokauden aikana ja bakteerikanta pysyy lähes muuttumattomana koko elinkaaren ajan. Tuhoutunut bakteerikanta palautuu rakenteeltaan samankaltaiseksi kuin se alun perin oli ollut. Bakteerit osallistuvat suolistoon saapuvien rakenteiden pilkkomiseen ja tuottavat joitakin vitamiineja (Mayer 2000). Suoliston mikrofloora hyödyttää kehoa ja immuunipuolustuksen aktivoiminen suoliston bakteerien rakenteita vastaan olisi haitallista. Suolen limakalvon antigeenejä esittelevät solut ja patogeeneja fagosytoivat makrofagit eivät reagoi useimpiin suolen bakteeristolle tyypillisiin ligandeihin (Berin & Sampson 2013).

## 4. Ruoka-allergia

Ruoka-allergiaksi kutsutaan tilaa, jossa immuunijärjestelmä tuottaa tunnistamilleen ruuan antigeeneille samanlaisen vasteen kuin puolustusreaktiossa patogeeneja vastaan. Ruoka-aineen aikaansaama allerginen reaktio kehittyy, kun oraalisen toleranssin muodostuminen tämän ruoka-aineen antigeenille estyy. Oraalisen toleranssin aikaansaaman tulehdusreaktion hiljentyminen estyminen mahdollistaa tulehdusreaktion aktivoitumisen kohdattua ruoka-aineen antigeeniä vastaan. Allerginen reaktio voi aiheuttaa oireilua ruuansulatuskanavassa, hengitysteissä tai iholla (Sicherer & Sampson 2010). Allergiseen reaktioon osallistuu sekä luontaiselle että adaptiiviselle immunitetille tyypillisiä soluja. Reaktion luonteeseen vaikuttaa se, mitkä solut

osallistuvat puolustusreaktioon ruoka-aineantigeeniä vastaan. Allergiat voidaan jakaa IgE-välitteisiin ja ei-IgE-välitteisiin allergioihin niiden luonteen ja toimintamekanismien perusteella. Allergisessa reaktiossa voi esiintyä myös yhtä aikaa IgE-välitteiselle ja ei-IgE-välitteiselle allergialle tyypillisiä oireita (Cianferoni & Spergel 2009).

Länsimaissa ruoka-allergia on muiden allergioiden tapaan yleistymässä ja nykyään sitä kutsutaankin maailmanlaajuisesti yleiseksi terveysongelmaksi (Prescott & Allen 2011). Länsimaissa noin 5 % lapsista ja 3-4 % aikuisista tavataan ruoka-allergioita (Sicherer & Sampson 2010). Yhdysvalloissa ja Iso-Britanniassa tehdyissä tutkimuksissa havaittiin, että vuosien 1997–2008 aikana ruoka-allergiat yleistyivät jopa kolminkertaisesti näissä edellä mainituissa maissa. Australiassa, jossa tutkimusten mukaan ruoka-allergiat ovat yleisempiä kuin muualla maailmassa, havaittiin puolestaan jopa kymmenkertainen kasvu ruoka-allergioiden yleisyydessä samalla aikavälillä. Ruoka-allergiat ovat yleisempiä lapsilla, mutta usein niistä kasvetaan yli ruuansulatuskanavan kehittyessä. Ruoka-allergioiden yleistyessä on kuitenkin havaittu että yhä useammin ruoka-allergiat puhkeavat entistä varhaisemmassa iässä, ja niistä kasvetaan yli pienemmällä todennäköisyydellä (Prescott & Allen 2011).

#### **4.1. Allergeenit**

Allergeenit ovat antigeenejä, jotka aikaansaavat allergisen reaktion synnyn. Allergeeneja esiintyy sekä eläin- että kasvipärisissä ruoka-aineissa. Yleisiä allergiaa aiheuttavia ruoka-aineita ovat maapähkinä, pähkinä, soijapavut, kananmuna, maito, kala, merenelävät ja vehnä (Kumar *et al.* 2012). Monien allergeenien molekulaarinen rakenne on voitu selvittää ja on havaittu, että samankaltaiset rakenteet eri ruoka-aineissa saavat aikaan allergisen reaktion synnyn. Allergeenit ovat 10 - 70 kDa kokoisia vesiliukoisia glykoproteiineja jotka kestävät hyvin kuumennusta, happamia olosuhteita ja proteaaseja (Sampson 2004). Lisäksi allergeenit pystyvät muita antigeenejä tehokkaammin läpäisemään limakalvon allergeenien sisältämien entsymaattisten rakenteiden avulla (Kumar *et al.* 2012). Hyviä esimerkkejä yleisimmistä allergeeneista ovat kasvien siementen varastoproteiinit Ara h 1 ja Ara h 3 sekä prolamiinien proteiiniperheeseen kuuluva Ara h 2 (Sampson 2004). Proteiinit, jotka ovat vähintään 62 % homologisia ihmisen solujen proteiinien kanssa, eivät ole ihmiselle allergeenisia (Sicherer & Sampson 2010).

#### **4.2. IgE-välitteinen ruoka-allergia**

IgE-välitteinen allergia on ruoka-aineiden aiheuttamista allergisista reaktioista yleisin. Nimitys tulee siitä, että immuunipuolustus ruoka-aineen sisältämää allergeenia vastaan tapahtuu IgE-vasta-aineen välityksellä (Cianferoni & Spergel 2009). IgE-välitteisen allergian oireet ilmenevät usein välittömästi, vähintään kahden tunnin sisällä allergeenille altistumisen jälkeen. Oireet

ilmenevät iholla, ruuansulatuskanavassa tai hengitysteissä, riippuen siitä missä näistä kudoksista allergeeni on päätenyt immuunijärjestelmän solujen tunnistamaksi (Berin & Sampson 2013). Ei tiedetä vielä tarkkaan, miksi jotkut yksilöt alkavat tuottaa IgE-luokan vasta-aineita joillekin antigeeneille, kun normaalisti allergeenille tuotetaan sille spesifisiä IgG- ja IgA-luokan vasta-aineita, jotka eivät saa aikaan allergista reaktiota (Valenta *et al.* 2015).

Tapahtumaa, jossa immuunijärjestelmä alkaa tuottaa kohdatulle allergeenille spesifisiä IgE-vasta-aineita, kutsutaan primaariseksi herkistymiseksi (Valenta *et al.* 2015). Primaarisessa herkistymisessä allergeenin sisään otanut dendriittisolukerho esittelee allergeenia naiiville CD4<sup>+</sup>-T-solulle ja erittää samalla IL-4-sytokiineja. Saamansa signaalin vaikutuksesta T-solukerho erilaistuu Th2-solukerho ja alkaa tuottaa IL-4- ja IL-13-sytokiineja. Erittämiensä sytokiinien avulla Th2-solukerho saa aikaan samalle allergeenille spesifisessä B-solukerhossa aktivoitumisen ja luokanvaihdon IgE-vasta-aineen tuotantoon. Aktivoitunut B-solukerho jakautuu plasmasolukerhoiksi jotka alkavat tuottaa IgE-vasta-aineita. IgE-vasta-aineet sitoutuvat FcεR1-rakenteellaan (englanniksi Fragment, crystallizable epsilon region R1) syöttösolujen ja basofiilien pinnalla oleviin FcεRI-reseptoreihin. Allergeenille spesifisten IgE-vasta-aineiden erityksen lisäksi Th2-solut tehostavat eosinofiilien lisääntymistä (Kumar *et al.* 2012).

Sekundaarinen herkistyminen tapahtuu, kun keho seuraavan kerran kohtaa allergeenin, jolle se on kehittänyt primaarisen herkistymisen aikana Th2-solukerhokansien ja IgE-vasta-aineita tuottavan B-solukerhokansien. Sekundaarisen herkistymisen aikana syöttösolujen ja basofiilien pintareseptoreihin sitoutuneisiin IgE-vasta-aineisiin sitoutuvat sille spesifiset allergeenit aktivoivat solun. Aktivoituessaan syöttösolut ja basofiilit vapauttavat solusisäisten granuloidensa sisältämät yhdisteet ympäristöönsä. Granuloiden yhdisteet ovat inflammatorisia yhdisteitä, kuten histamiinia, leukotrieeneja, tryptaasia, inflammatorisia sytokiineja sekä kemokiineja. Inflammatoriset yhdisteet saavat aikaan välittömän paikallisen tulehdusreaktion siinä kudoksessa, missä allergeeni kohdataan (Valenta *et al.* 2015).

Histamiini saa ruuansulatuskanavan ja hengitysteiden sileät lihakset supistumaan ja lisää näillä alueilla liman eritystä sekä mahassa vatsahappojen tuotantoa. Histamiini laajentaa verisuonia ja lisää niiden läpäisevyyttä. Lisäksi histamiini saa aikaan ihon voimakkaan kutinan. Tryptaasi puolestaan aktivoi komplementtijärjestelmän. Inflammatoriset sytokiinit ylläpitävät Th2-solujen jakautumista ja B-solujen IgE-tuotantoa ja lisäävät limaneritystä sekä aktivoivat ja houkuttelevat eosinofiileja. Kemokiinit houkuttelevat paikalle tulehdussoluja, kuten eosinofiileja ja neutrofiileja. Aktivoituneet eosinofiilit ja neutrofiilit aiheuttavat puolustustoiminnallaan kudostuhoja (Kumar *et al.* 2012).

Primaarinen herkistyminen saa aikaan allergeenille spesifisen T- ja B-solumuistin ja jokainen uudelleenkohtaaminen allergeenin kanssa lisää sille spesifisten Th2-solujen ja IgE-vasta-aineen määrää kehossa. Allergeenin välttäminen laskee tälle spesifisen IgE-vasta-aineen tuotantoa ja vasta-aineen määrä verenkierrossa laskee. Vähäinen määrä vasta-ainetta ei saa aikaan basofiilien ja syöttösolujen degranuloitumista joten oireita ei ilmene (Valenta *et al.* 2015).

### 4.3. Ei-IgE-välitteinen ruoka-allergia

Ei-IgE-välitteinen ruoka-allergia ei ole yhtä yleinen kuin IgE-välitteinen ruoka-allergia eikä sen mekanismeja tunneta yhtä hyvin. Suurin osa tietämyksestä on peräisin pediatriisesta tutkimuksesta (Nowak-Wegrzyn *et al.* 2015). Ei-IgE-välitteisen ruoka-allergian aikaansaamat oireet ilmenevät usein ruuansulatuskanavassa ja iholla. Oireilu alkaa viiveellä, noin 2-4 tuntia allergeenille altistumisen jälkeen. Oireet voivat joissakin tapauksissa ilmetä jopa vuorokausia altistumisen jälkeen. Yleisimpiin oireisiin kuuluu vatsakivut, ripulointi tai ummetus, ilmavaivat sekä oksentelu (Foong *et al.* 2016). Yleisimpiä ei-IgE-välitteistä ruoka-allergiaa aiheuttavia ruoka-aineita ovat lehmän maito, viljakasvit, soija, riisi ja kaura (Nowak-Wegrzyn *et al.* 2015).

Lehmän maidon allergisoivien proteiinien on havaittu ei-IgE-välitteisestä maitoallergiasta oireilevilla yksilöillä lisäävän maidon allergeenille spesifisen IgA-vasta-aineen tuotantoa. Lisäksi on havaittu, että yksilöillä, joilla maidon proteiinit saavat aikaan tulehduksellisen suolistosairauden eli enterokoliitin puhkeamisen, muodostuu tavallista vähemmän maidon allergeenille spesifisiä IgG4-alaluokan vasta-aineita. IgG4-alaluokan vasta-aineet eivät aktivoi komplementtia ja niiden tarttuminen antigeneihin estää komplementtia aktivoivien IgG-alaluokkien tarttumisen siihen (Shek *et al.* 2005).

Ei-IgE-välitteisen ruoka-allergian mekanismeja ei vielä tunneta hyvin, mutta esimerkiksi enterokoliitista kärsivien yksilöiden suolessa havaitaan tavallista vähemmän TGF- $\beta$ -tekijää ja enemmän INF- $\gamma$ -sytokiinia. Allergeenien aktivoimat T-solut muodostavat suoleen tulehdustilan erittämällä INF- $\gamma$ - ja TNF- $\alpha$ -sytokiineja, jotka lisäävät suolen epiteelin läpäisevyyttä. Lisääntynyt läpäisevyys helpottaa antigenien pääsyä epiteelin alaiseen lamina propriaan, jossa antigenit kohtaavat efektiivisiä T-soluja (Nowak-Wegrzyn *et al.* 2015). Yksi ei-IgE-välitteisen allergisen reaktion tekijöistä saattaa olla myös eosinofiilit. Tulehdustila aktivoi eosinofiileja ja houkuttelee niitä tulehduspaikalle. Eosinofiilit vapauttavat sytotoksisia ja inflammatorisia yhdisteitä, jotka johtavat paikalliseen kudostuhoon (Foong *et al.* 2016).

#### 4.4. Mahdolliset riskitekijät

Vielä ei täysin tiedetä, miksi joidenkin yksilöiden immuunijärjestelmä ei pysty kehittämään oraalista toleranssia joillekin ruoka-aineille. Ruoka-allergioiden nopea yleistyminen ja niiden esiintymisen painottuminen länsimaihin ja länsimaistuneisiin maihin on herättänyt kiinnostusta siitä, mitkä tekijät altistavat yksilöitä herkistymään tietyille ruoka-aineille (Prescott & Allen 2011). Allergioiden yleisempi esiintyvyys alle 4-vuotiailla lapsilla johtuu siitä, että suoliston immuunijärjestelmä ei ole täysin kehittynyt ennen 4 vuoden ikää (Mayer 2000).

##### 4.4.1. Geneettiset tekijät

Tutkimukset osoittavat, että yksilöillä, joiden perheessä esiintyy allergioita, on suurentunut riski ruoka-allergian puhkeamiseen. Lisäksi kaksostutkimukset ovat osoittaneet, että identtisistä kaksosista kummatkin potevat ruoka-allergiaa suuremmalla todennäköisyydellä kuin kumpainenkin epäidenttisistä kaksosista. Eri immuunipuolustukseen osallistuvia rakenteita koodaavissa geeneissä esiintyvän polymorfismin ja epigeneettisten tekijöiden on havaittu aiheuttavan altistumista ruoka-allergioille (Lee & Kim 2016). Myös sukupuolella on havaittu olevan vaikutusta ruoka-allergian puhkeamisen todennäköisyyteen. Ruoka-allergiaa havaitaan lapsissa useammin miespuolisilla yksilöillä kuin naispuolisilla. Kuitenkin aikuisiässä ruoka-allergiat ovat naisilla yleisempiä kuin miehillä. Sukupuolten välisen eron vaihtelu eri ikäkausina saattaa johtua hormonaalisesta vaihtelusta näiden sukupuolten välillä (Lack 2012).

##### 4.4.2. Ympäristö

Ruoka-allergiat ovat yleistyneet niin nopeasti, ettei sitä voida selittää pelkästään geneettisellä vaihtelulla. Lisäksi ruoka-allergiat ovat yleisempiä länsimaissa kuin muualla maailmassa. Selytykseksi ruoka-allergioiden yleisyydelle on esitetty ilmansaasteita jotka päätyvät kehoomme hengityselimistön kautta sekä vähentyntä altistumista erilaisille mikrobeille ympäristön muuttuessa yhä hygieenisemmäksi (Prescott & Allen 2011). Syynä havaitulle yleisyydelle länsimaissa on myös tutkimusaineiston keskittyminen tälle alueelle. Kehityksistä peräisin olevaa tutkimusaineistoa on saatavilla huomattavasti vähemmän (Lack 2012). Australiassa ja USA:ssa on havaittu, että ensiapuun johtavia ruoka-aineiden aiheuttamia allergisia reaktioita esiintyy enemmän kauempana Päiväntasaajasta. Tämä saattaa johtua siitä, että kauempana Päiväntasaajasta altistuminen auringonvalolle ja täten myös D-vitamiinin muodostuminen on vähäisempää (Berin & Sampson 2013).

##### 4.4.3. Ruuan prosessointi ja altistuminen allergeeneille

Kiinassa ja USA:ssa maapähkinöiden kulutus yksilöä kohti on suunnilleen yhtä suuri, mutta silti maapähkinöiden aikaansaamat allergiset reaktiot ovat yleisempiä USA:ssa. Ero näiden maiden



välillä johtuu maapähkinöiden erilaisesta prosessoinnista, sillä USA:ssa asuvilla kiinalaisilla tavataan todennäköisemmin maapähkinäallergiaa kuin Kiinassa asuvilla kiinalaisilla. Kiinassa maapähkinät paistetaan tai keitetään ennen käyttöä kun taas USA:ssa ne usein paahdetaan. Pähkinöiden paahdaminen tapahtuu korkeammassa lämpötilassa kuin niiden paistaminen tai keittäminen. Korkea lämpötila lisää maapähkinöiden sisältämien allergeenien allergisoivaa vaikutusta. Maapähkinäallergian yleisyyttä on todennäköisesti lisännyt myös pähkinöiden lisääntynyt kulutus ruokavaliossa ja laajentunut käyttö elintarvikkeissa (Crespo *et al.* 2006).

Herkistyminen ruoka-aineelle muodostuu usein silloin, kun allergeeni pääsee tekemisiin immuunijärjestelmän solujen kanssa jossakin muussa kudoksessa, kuin suolen limakalvolla. Allergeeneja päätyy kosketuksiin immuunijärjestelmän solujen kanssa ihon ja hengitysteiden kautta. Hedelmien aiheuttamat allergiset reaktiot ovat usein yhteydessä siitepölyallergiaan. Siitepölyn allergeenit päätyvät kehoon hengitysteiden limakalvon kautta. Siitepölyjen proteiinit ovat homologisia joidenkin hedelmien proteiinien kanssa ja aiheuttavat tästä syystä herkistymistä samanlaisia proteiinirakenteita sisältäville hedelmille. Yksi esimerkki tällaisesta ristikkäisestä reaktiosta on koivun siitepölyn proteiini Bet v 1 ja omenan proteiini Mal d 1 (Cianferoni & Spergel 2009). Maapähkinälle herkistymisen on puolestaan havaittu tapahtuvan istukan tai ihon kautta saadun ensi kosketuksen välityksellä (Berin & Sampson 2013). Esimerkiksi ihovoiteet saattavat sisältää ruoka-aineiden antigeenejä jotka imeytyvät ihon läpi kehoon (Cianferoni & Spergel 2009).

#### 4.4.4. Suolen mikrobiomi

Puutteellisen mikrobiomin omaavilla hiirillä tehdyt kokeet ovat osoittaneet, että suolen bakteeristo edesauttaa immuunijärjestelmän kehittymistä ja vahvistaa sen toimintaa. Puutteellisen mikrobiomin omaavilla hiirillä on hyvin vähän lymfosyyttejä lamina propriaassa ja kun bakteerit kolonisoivat tällaisen yksilön suolen, asettuu lamina propriaan lymfosyyttejä (Mayer 2000). Tutkimukset ovat osoittaneet, että jotkin Clostridia-luokkaan kuuluvat bakteerit vahvistavat oraalisesta toleranssin muodostumista lisäämällä IgA-vasta-aineen tuotantoa sekä T-solujen erilaistumista Treg-soluiksi. Esimerkiksi jotkin *Clostridium* - suvun lajit edistävät TGF- $\beta$ :n ja IL-10 -sytokiinin tuotantoa suolen alueella (Chinthrajah *et al.* 2016).

## Kirjallisuusluettelo

- Berin MC, Sampson HA, 2013. Mucosal immunology of food allergy. *Current Biology*; 23: 389–400.
- Cehade M, Mayer L, 2005. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 115: 3–12.
- Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, Galli SJ, Nadeau KC, 2016. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 137: 984–997.
- Cianferoni A, Spergel JM, 2009. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergy International*; 58: 457–466.
- Crespo JF, James JM, Fernandez-Rodriguez C, Rodriguez J, 2006. Food allergy : nuts and tree nuts. *British Journal of Nutrition*; 96: 95–102.
- Denning TL, Wang Y, Patel SR, Williams IR, Pulendran B, 2007. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17 -producing T cell responses. *Nature*; 10: 1086–1094.
- Foong R-X, Brough HA, Lozinsky AC, Shah N, 2016. The role of the gastroenterologist in non-IgE mediated gastrointestinal food allergy. *Paediatrics and Child Health*; 26: 445–450.
- Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, 2011. Immunologia. *Duodecim*; 118–184.
- Kumar S, Kumar Verma A, Das M, Dwivedi PD, 2012. Molecular mechanisms of IgE mediated food allergy. *International Immunopharmacology*; 13: 432–439
- Mayer L, 2003. Mucosal immunity. *Pediatrics*; 111: 1595–1600.
- Lack G, 2012. Update on risk factors for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 118: 1187–1197.
- Lee SE, Kim H, 2016. Update on early nutrition and food allergy in children. *Yonsei Medical Journal*; 57: 542–548.
- Mayer L, 2000. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; 30: 4–12.
- Mora JR, Iwata M, Eksteen B, Song S-Y, Junt T, Senman B, Otipoby KL, Yokota A, Takeuchi H, Ricciardi-Castagnoli, Rajewsky K, Adams DH, Andrian UH, 2006. Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science*; 314: 1157–1160.
- Mowat AM, 2003. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature*; 3: 331–341.
- Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H, 2007. Reciprocal Th17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*; 317: 256–260.

Nienstedt W, Hänninen O, Artsila A, Björkqvist S, 2008. Ihmisen fysiologia ja anatomia. *Werner Söderström Osakeyhtiö*; 241–256.

Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, MBBS, BMedSci, FRCPA, FRACP, Koletzko S, 2015. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 135: 1114–1124.

Parham P, 2009. The immune system third edition. *Garland Science, Taylor & Francis Group*; 12–179.

Prescott S, Allen KJ, 2011. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatric allergy and immunology*; 22: 155–160.

Reboldi A, Arnon TI, Rodda LB, Atakilit A, Sheppard D, Cyster JG, 2016. IgA production requires B cell interaction with subepithelial dendritic cells in Peyer's patches. *Science*; 352: 786–796.

Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB, 2011. Campbell biology ninth edition. *Pearson Benjamin Cummings*; 975–989.

Sampson HA, 2004. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 113: 805–819.

Shek LPC, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K, 2005. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*; 60: 912–919.

Sicherer SH, Sampson HA, 2010. Food allergy. *Journal of Allergy and Immunology*; 125: 116–125.

Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S, 2015. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*; 148: 1120–1131.

Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW, 2011. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 127: 576–584.