



UNIVERSITY
OF TAMPERE

This document has been downloaded from
TamPub – The Institutional Repository of University of Tampere

 *Publisher's version*

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201405161443>

Author(s): Junttila, Ilkka; Meri, Seppo; Rämetsä, Mika
Title: Inflammation - tulehdusreaktion keskeinen säätelijä
Year: 2013
Journal Title: Duodecim
Vol and number: 129 : 7
Pages: 705-711
ISSN: 0012-7183
Discipline: Genetics, developmental biology, physiology; Biomedicine; Medical biotechnology
School /Other Unit: School of Medicine; BioMediTech
Item Type: Journal Article
Language: fi
URN: URN:NBN:fi:uta-201405161443
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo10904.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Inflammasomi – tulehdusreaktion keskeinen säätelijä

Solun homeostaasi on tarkan säätelyn alaisena. Inflammasomin tehtävä on aistia solunsisäisiä vaarasignaaleja ja hätätilanteen kohdattessa vapauttaa ulkopuolelleen – ehkä mikrobin valtaaman solun viimeisenä hätähuutona – tulehdusreaktiota ja kuumetta aiheuttavia interleukiineja (IL). Tämä johtaa muun muassa CRP-pitoisuuden lisääntymiseen. Toivottomassa tilanteessa käynnistyy inflammasomin ohjaamana solukuolema, pyroptoosi. Inflammasomi on proteiinikompleksi, joka muodostuu yhteen liittyneistä hahmontunnistusreseptoreista, muutamasta adaptorimolekyylisestä sekä interleukiineja IL-1 β ja IL-18 aktivoivasta kaspasientsyymistä. Kun mikrobirakenne tulee inflammasomin ulottuville, tapahtumaketju etenee ilman tarvetta proteiinisynteesiin. Inflammasomien häiriintynyt toiminta on yhdistetty useiden, kliiniseltä kavaltaan erilaisten tautien (esim. kihdin, ateroskleroosin, asbestoosin ja tyypin 2 diabeteksen) patogeenisiin. Kun tautien syntymekanismit kirjastuvat, myös hoidot voivat parantua.

Immuunijärjestelmän kyky torjua mikrobi-infektioita perustuu kykyyn tunnistaa vieraat molekyylit elimistössä. Tästä tunnistustehtävästä vastaa luontainen immunitaatti (Meri 2003, Rämetsä 2004). Inflammasomi on keskeisessä osassa tätä perustunnistuskoneistoa yhdessä Tollin kaltaisten reseptorien (TLR, Toll-like receptors) kanssa. Se on solunsisäinen usean proteiinin yhteenliittymä, jonka tehtävänä on tunnistaa uhkaavia ärsykejä ja aktivoitua tarvittaessa kaspasi 1 -proteasi vapauttamaan proteolyttisesti IL-1 β - ja IL-18-sytokiinit pro-muodoistaan. Tästä seuraa tulehdusreaktion käynnistyminen, mikä johtaa

muun muassa kuumereaktioon ja tulehdus-solujen tehostuneeseen houkutteluun (Salmi ja Renkonen 2003, Hänninen 2011).

Inflammasomi on tunnettu vasta noin kymmenen vuotta, mutta jo nykyään sen poikkeava toiminta yhdistetään useisiin sairauksiin. Solunsisäisen aktivoitumisensa jälkeen inflammasomi pystyy vapauttamaan tulehdusta välittäviä sytokiineja ilman uutta proteiinisynteesiä. Tämä on tärkeää tilanteissa, joissa solun kyky hallita proteiinisynteesiä tai monimutkaisia signaalinvälitysreittejä on menetetty solulimaan tunkeutuneille mikrobeille.

Inflammasomin fysiologinen toiminta liittyy infektioiden torjuntaan ja erilaisten sisäisten vaaramolekyylien tunnistamiseen. Tutuin seuraus inflammasomin aktivoitumisesta on IL-1 β :n aiheuttama kuumereaktio. Toisaalta inflammasomin toimintahäiriöt liittyvät autoimmuunitauteihin tai niin sanottuihin auto-inflammatorisiin sairauksiin. Nykyisin tunnetaan neljä erityyppistä inflammasomia, joilla on toisistaan poikkeava rakenne ja aktivoitumistapa mutta yhtenevä toiminnallinen tavoite: kaspasi 1 -molekyylin ja tätä kautta IL-1 β :n aktivoiminen. Inflammasomin toiminnan tarkka säätely on hyvinvoinnin kannalta keskeisen tärkeää, sillä liiallinen aktivaatio voi johtaa hallitsemattomaan tulehdusvasteeseen ja kudostuhoon. Tässä katsauksessa kuvataan eri inflammasomien toimintaa ja nykyistä tietämystä niiden merkityksestä eri sairauksissa.

IL-1 β - ja IL-18-sytokiinit tulehdusreaktion säätelijöinä

Immuunivasteen synnyssä ja säätelyssä liukoiset glykoproteiinit eli sytokiinit toimivat keskeisinä solujenvälisen tiedonsiirron työkaluina. IL-1 on yksi tärkeimmistä tulehdusreaktion laukaisijoista. IL-1-perheen syto-



kiineja on useita. IL-1 on nimensä mukaisesti perheen ensimmäiseksi tunnistettu jäsen. Se on tunnettu jo vuosikymmeniä (Dinarello ym. 1977). IL-1-sytokiineja on itse asiassa kaksi, IL-1 α ja IL-1 β . Näistä IL-1 β on merkittävämpi, koska sitä erittyy tarvittaessa tulehdustilanteessa suurina määrinä erityisesti syöjäsoluista, kun IL-1 α :aa puolestaan erittyy jatkuvasti pieniä määriä muun muassa fibroblasteista.

IL-1 β on tärkeä tulehdusreaktion laukaisija. Se aiheuttaa muun muassa kehon lämpötilan nousua, minkä vuoksi sitä kutsutaan endogeeniseksi pyrogeeniksi. Lisäksi IL-1 β saa aikaan nivelsärkyä, väsymystä ja pahoinvointia (Dinarello 1996). IL-1 β säätelee suoraan maksasoluissa akuutin vaiheen proteiinien (esim. CRP:n) tuottoa. IL-1 β :n määrä voi lisääntyä tarvittaessa nopeasti, koska se ei vaadi uutta proteiinisynteesiä vaan sitä vapautuu esimerkiksi inflammasomin aktivaation seurauksena. Geeniluennan jälkeen tapahtuu IL-1 β :n kääntäminen inerttiin pro-proteiinimuotoon, joka aktivoituu siten, että pro-ketju leikkautuu pois kaspasi 1 -proteaasin avulla (Dinarello 1996). Tämän jälkeen IL-1 β voi erittyä solusta solunulkoiseen tilaan. Myös toinen IL-1-perheen jäsen, IL-18, prosessoituu solun sisällä. IL-18 voimistaa tulehdusreaktiota muun sytokiiniympäristön mukaan. Yhdessä IL-12-sytokiinin kanssa IL-18 voimistaa Th1-solujen erilaistumista (soluvälitteinen immuunivaste) ja IL-3-sytokiinin kanssa se lisää basofiilien IL-4-tuottoa (osa humoraalista immuunivastetta) (Yoshimoto ym. 1999, Pesu 2010).

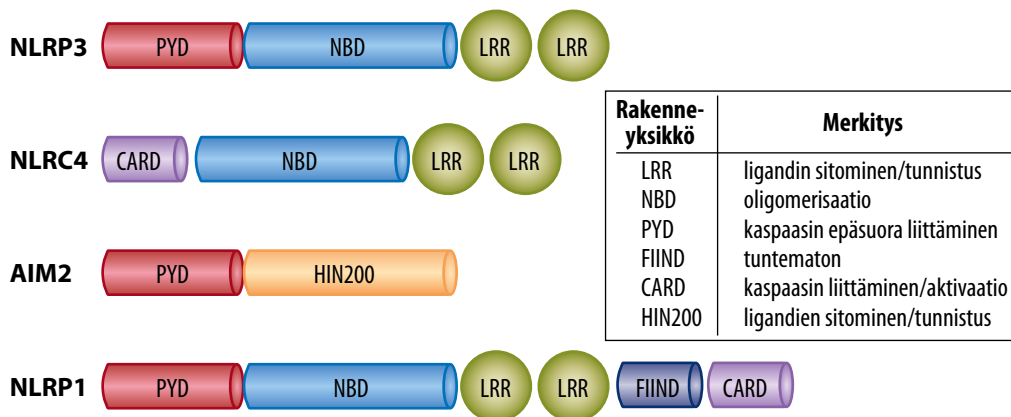
Inflammasomit – vaaran tunnistajat

Inflammasomit ovat Toll-molekyylejä täydentävä järjestelmä solunsisäisiä sensoreita, jotka aktivoituvat kohdatessaan mikrobien PAMP-rakenteita (pathogen associated molecular pattern) tai vaaraa hälyttäviä DAMP-rakenteita (damage associated molecular pattern). Inflammasomin käsite on esitetty ensimmäisen kerran vuonna 2002 (Martinson ym.). Koska inflammasomi säätelee kaspasi 1:n aktivoimista proteolyttisesti prokaspasi muodostaan, se säätelee siten myös IL-1 β - ja IL-18-sytokiinien muodostumista.

Selvittämällä inflammasomin toimintaa ja erityisesti inflammasomia aktivoivia tekijöitä, on tulehdusreaktion säätelyä ja kuumeen syntymekanismeja pystytty ymmärtämään entistä paremmin. Neljästä parhaiten tunnetusta inflammasomista kolmen rakenteen keskusyksikkö on evolutionaarisesti hyvin varhainen nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing (NLR) -proteiini. Eri inflammasomit aktivoituvat erilaisten ärsykkeiden kautta, mutta yhteistä niille kaikille on kaspasi 1 -entsyymin aktivoituminen ja tätä kautta IL-1 β - ja IL-18-sytokiinien muuttaminen toiminnalliseen muotoonsa tai solun ohjaaminen pyroptosiin. Siinä solu kuolee yleensä ulkoisen tekijän, tyypillisesti viruksen, tunkeuduttua solun sisään. Pyroptosisissa solukuolemassa on piirteitä sekä apoptosista (DNA-fragmentaatio) että nekroosista (solussa valmiina olevien tekijöiden, kuten sytokiinien, vapautuminen solunulkoiseen tilaan).

Inflammasomi syntyy, kun joukko NLR-proteiiniperheen jäseniä liittyy yhteen ja rekrytoi ja aktivoi kaspasi 1 -entsyymin. Nimensä mukaisesti NLR-proteiiniperhettä yhdistää se, että niiden rakenneyksikköinä on kaksi yhteistä proteiinosaa: nukleotideja sitova NBD-osa (nucleotide binding domain) ja mikrobeja tunnistava runsasleusiinisia toistojaksoja sisältävä LRR-osa (leucine rich repeats) (KUVA 1). NLR-proteiinit tunnistettiin alun perin sekvenssien fylogeneettisen analyysin perusteella. Nisäkkäiden NLR-homologeja on kasvikunnassa, mutta esimerkiksi banaanikarpäsellä niitä ei ole tunnistettu. Samankaltaisten molekyylien löytyminen kasveista viittaa siihen, että kyseinen mikrobintunnistusmekanismi oli käytössä jo yksisoluisilla eliöillä. Tämä onkin ymmärrettävää, koska solulima on tarjonnut RNA-molekyyleille suotuisat olosuhteet ylläpitää elämää, jolloin se on myös houkutelut soluliman ulkopuolisia elämänmuotoja. Näiden solulimaan kuulumattomien eliöiden tunnistaminen (ja sitä kautta niiden eliminoiminen) muodostui yksisoluisille edellytykseksi menestyä evoluutiossa. Niinpä NLR-proteiineja on sekä kasveilla että eläimillä.

Jo sekvenssi- ja proteiindirakenteet viittaavat siihen, että NLR-proteiinit toimivat makromo-



KUVA 1. Neljän eri inflammasomin NLR-proteiinin (NLR, nod-like receptor) kaavamainen rakenne (Strowig ym. 2012). LRR = leucine-rich repeat, NBD = nucleotide-binding-and-oligomerization domain, CARD = caspase activation and recruitment domain, PYD = pyrin domain

lekyliensä osina (Davis ym. 2011, Strowig ym. 2012). NLR-perheen jäsenet muodostavatkin kolmen eri inflammasomin perusyksikön. NLR-inflammasomit ovat NLRP1, NLRP3 ja NLRC4 (KUVA 1). NLR-inflammasomien lisäksi sytosolinen AIM2-reseptori muodostaa inflammasomin. Inflammasomeissa olevat NLR-proteiinit koostuvat eri proteiinisista. NLR-perusyksiköt ovat kaikilla yhteneväiset, ja niillä on omat tehtävänsä, jotka on esitelty KUVASSA 1. Erityisen tärkeitä ovat LRR- ja CARD-osat. LRR tunnistaa mikrobien ja sisäsyntyisten vaarasignaalien aiheuttamat ärsykkeet ja CARD-osa osallistuu kaspaasin suoraan liittämiseen ja aktivoimiseen proteiini-kompleksissa. On mielenkiintoista, että LRR:t osallistuvat mikrobien tunnistukseen myös Toll-reseptoreissa (Valanne ym. 2011).

NLRP1 – ensimmäinen tunnistettu inflammasomi

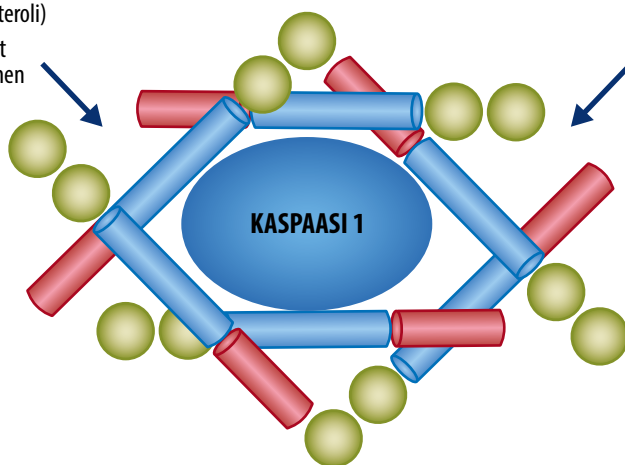
NLRP1 oli ensimmäinen inflammasomi, jonka toiminta tunnistettiin. Toisin kuin NLRC4 tai NLRP3, se ilmenee useissa solutyypeissä, myös muissa kuin hematopoeettisissa soluissa. NLRP1:n toiminta ja aktivaatio tunnetaan suhteellisen huonosti, mutta niillä on ilmeistä merkitystä useissa sairauksissa. Esimerkiksi valkopälveen yhdistyvässä moniautoimmuunitaudissa (harvinainen tauti, jossa vitiligoon

yhdistyy jokin autoimmuunisairaus tai autoinflammaatio, kuten aikuisiän latentti autoimmuunidiabetes, Addisonin tauti, autoimmuunihypotyroidismi, nivelreuma, psoriaasi, pernisiöosi anemia tai SLE), muutokset NLRP1:n geenissä liittyvät suurentuneeseen tautiriskiinkin (Jin ym. 2007).

Kokeellisista hiiritutkimuksista NLRP1:n toiminnasta saadaan vain suuntaa antavaa tietoa, koska ihmisen genomissa on vain yksi NLRP-lokus, kun taas hiirellä on kolme, vieläpä hyvin heterogeenista NLRP1-lokusta. NLRP1-poistogeeniset hiiret ovat suojassa pernaruttotoksiinialtistuksen aiheuttamalta keuhkovauriolta (Kovarova ym. 2012), mutta näidenkin tulosten arviointia vaikeuttavat hiirten luonnolliset erot herkkyydessä pernaruttotoksiinille.

NLRP3 – autoinflammaation välittäjä

NLRP3 ilmenee myelooisissa soluissa ja aktivoituu useiden eri ärsykkeiden kautta. Ulkoiset mikrobiärsykkeet, kuten bakteeriperäinen RNA, kaksijuosteinen RNA ja lipopolysakkaridit (LPS), sekä epäspesifiset sisäiset ja ulkoiset ärsykkeet, kuten kolesteroli, virtsahappo, asbesti, rasvahapot ja β -amyloidi, voivat aktivoida NLRP3-inflammasomin (KUVA 2, TAULUKKO). NLRP3-geenin aiempi nimi oli

Steriili aktivointiSisäiset tekijät
(uraatti, kolesteroli)Ulkoiset tekijät
(asbesti, kiteinen
piioksidi)**Patogeeniaktivaatio**Bakteeriperäiset
(toksiinit, flagelliini RNA, DNA)Virusperäiset
(RNA)Hiivaperäiset
(mannaani, tsyymosaani)

IL-1-perheen sytokiinien pro-muotojen prosessointi

Akuutti tulehdusreaktio

Pyroptoosi (solukuolema)

KUVA 2. Solulimassa usean NLR-proteiinin (kuvassa NLRP3) yhteenliittyminen liittyy kaspaasi 1 -proteaasin syntyneeseen kompleksiin suoraan tai niin sanotun siltaproteiinin kautta, mikä laukaisee IL-1 β - ja IL-18-sytokiinien proteolyttisen aktivaation tai solun pyroptoosin.

kryopyriini. NLRP3-proteiinin toimintaa kiihdyttävän mutaation tiedetään aiheuttavan kausittain lehahtavina tulehdusreaktioina ilmeneviä oireyhtymiä, esimerkiksi periytyvää autoinflammatorista kylmäurtikariaa (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), Muckle–Wellsin oireyhtymää (MWS) ja vastasyntyneisyyskaudella alkavaa monielintulehdusta (neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID). Kuten IL-1 β :n toimintahäiriöön sopii, näitä kliinisesti harvinaisia tauteja yhdistävät kehon lämpötilan säätelyyn liittyvät häiriöt. Myös perinnöllisessä välimerenkuumeessa on todennäköisesti kyse inflammasomin toimintahäiriöstä, koska tautiin liittyy mutaatioita inflammasomin säätelijäproteiinissa pyriinissä. Suora osoitus NLRP3-inflammasomin osuudesta IL-1:n toiminnassa saatiin, kun IL-1-reseptoriantagonistin (anakinra) osoitettiin tehoavan kryopyriinin aktivaatioon liittyviin tauteihin (Goldbach-Mansky ym. 2006). Myös erityyppisissä kidekertymäsairauksissa, kuten silikoosissa, as-

bestoosissa, kihdissä ja kideartriitissa (hydroksiapatiitti), makrofagien NLRP3-aktivaation kautta syntyvä IL-1 β saattaa tulevaisuudessa olla tärkeä hoitokohde. NLRP3-poistogeeniset hiiret eivät esimerkiksi saa kokeellisessa asbesti- tai silikoosialtistuksessa yhtä vakavia keuhkovammoja kuin villin tyypin hiiret (Dostert ym. 2008). On myös viitteitä siitä, että geneettisesti heikentynyt NLRP3-toiminta liittyy kroonisiin tulehdustauteihin, esimerkiksi Crohnin tautiin (Villani ym. 2009, Chen ja Nunez 2011). Löydös Crohnin taudin ja NLRP3-mutaatioiden yhteydestä ei kuitenkaan toistunut uudemmassa, riippumattomassa tutkimuksessa (Lewis ym. 2011).

Kansanterveyden kannalta erityisen mielenkiintoinen havainto on se, että ylipainoisilla ja tyypin 2 diabeetikoilla NLRP3:n ilmentyminen on lisääntynyt ja tähän liittyvä kaspaasi 1 -aktivaatio voimistunut (Vandanmagsar ym. 2011). Tämän uskotaan johtuvan rasvakudokseen tunkeutuneiden makrofagien erittäämästä IL-1 β :sta (ja TNF- α :sta), joka aiheuttaa sekä

TAULUKKO. Inflammasomit ja niiden (pato)fysiologinen merkitys.

Inflammasomi	Osuus vastustuskyvyssä	Tautiassosiaatiot (aktivoiva ligandi)
NLRP3	Hiiva-, bakteeri- ja virusinfektiot <ul style="list-style-type: none"> • Bakteeriperäinen RNA • Endotoksiini (LPS) • Kaksijuosteinen RNA 	Silikoosi (kiteinen piidioksidi), asbestoosi (asbesti) Kihti (uraatti) Tyypin 2 diabetes (rasvahapot) Alzheimerin tauti (β -amyloidi) Ateroskleroosi (kolesteroli) Kideartriitti (hydroksiapatiitti) FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome) MWS (Muckle–Wellsin oireyhtymä) NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease)
NLRC4	Solusisäiset bakteeri-infektiot <ul style="list-style-type: none"> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Salmonella enterica</i> • <i>Shigella</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	
AIM2	Virukset <ul style="list-style-type: none"> • Kaksijuosteinen DNA Bakteeri-infektiot <ul style="list-style-type: none"> • <i>Listeria monocytogenes</i> • <i>Francisella tularensis</i> 	
NLRP1	Pernaruttotoksiini	Valkopälveen yhdistyvä moniautoimmuunitauti

maksa- että rasvasolujen insuliiniresistenssiä estämällä insuliiniasiantointia. Ei olekaan yllättävää, että kliinisissä kokeissa tyypin 2 diabetesta sairastavilla IL-1 β -reseptoriantagonisti parantaa hoitotuloksia merkittävästi (Larsen ym. 2007). Myös (hiiren) ateroskleroosissa NLRP3-inflammasomilla ja IL-1 β :lla on selvä osuus. LDL-reseptoripoistogeenisillä hiirillä, joilla on voimakas ateroskleroositaipumus, ateroskleroosin kehitys hidastui, kun eläinten luuytimet korvattiin lamaavan säteilytyksen jälkeen NLRP3- tai IL-1 β -poistogeenisellä luuytimellä (Düwell ym. 2010).

NLRP3-inflammasomi liittyy myös rokotevasteisiin. Alumiinihydroksidi on nykyisin käytetyin adjuvantti rokotteissa, ja se aktivoi NLRP3:n kautta kaspasi 1:n. On kuitenkin vielä epäselvää, välittykö immunisaatiota tehostava vaste kaspasi 1:n kautta vai jollakin muulla mekanismilla (Flach ym. 2011). Erittäin mielenkiintoinen havainto on myös β -amyloidiplakkien internalisaation aiheuttama NLRP3-inflammasomin aktivaatio. Jos

NLRP3-aktivaation aiheuttama tulehdusreaktio on mukana Alzheimerin taudin patogeenisissä, voisi IL-1 β -reseptoriantagonistilla olla vaikutusta taudin kehittymiseen.

NLRC4 – erikoistunut bakteerintunnistaja

NLRC4 on pääosin hematopoieettisissa soluissa ilmentyvä inflammasomi. Se osallistuu erityisesti bakteerien tunnistukseen ja torjuntaan. Varsinkin *Salmonella enterica*, *Legionella pneumophila* ja *Pseudomonas aeruginosa* käyttävät solun sisään päästyään omaa erityisjärjestelmäänsä bakteerin proteiineille. Tämän erityisjärjestelmän (type 3 secretion system eli T3SS ja type 4 secretion system eli T4SS) osat (kuten flagelliini ja FgrJ-proteiinit) aktivoivat NLRC4:n. Todennäköisesti tähän aktivaatioon vaaditaan vielä fyysisen interaktion välittävä proteiini NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein), joka sitoo flagelliinin tai FgrJ-proteiinin NLRC4-inflammasomiin. NLRC4

YDINASIAAT

- ▶ Tulehdusreaktio käynnistyy mikrobin, vieraan materiaalin tai autoantigeenin laukaisemana.
- ▶ Inflammasomi on proteiinikompleksi, joka tunnistaa vaarasignaaleja ja mahdollisia taudinaiheuttajia sekä kykenee pilkkomaan nopeasti interleukiini 1 β :n esimuodon aktiiviseksi sytokiiniksi ja vapauttamaan sen solunulkoiseen tilaan.
- ▶ Inflammasomin toiminnan seurauksena on tulehdusreaktio, johon liittyvät muun muassa kuumeen nousu ja CRP-pitoisuuden suurentuminen.
- ▶ Inflammasomin toimintahäiriöt altistavat useille kliinisesti hyvin erityyppisille taudeille.

kykenee tunnistamaan myös kaksijuosteista DNA:ta, kuten myös AIM2-inflammasomi (Fernandes-Alnemri ym 2009, Hornung ym. 2009, Roberts ym. 2009). NLRC4 näyttää erikoistuneen muutaman taudinaiheuttajan torjuntaan toisin kuin NLRP3, joka aktivoituu usean erityyppisen tekijän vuoksi. On kuitenkin huomattava, että monet inflammasomin toimintaa selvittäneistä tutkimuksista on toistaiseksi tehty vain poistogeenisissä hiirimalleissa ja tietyissä koasetelmissa. Lisätietoa ja erityisesti kliinisiä tutkimuksia tarvitaan vielä koe-eläintutkimuksista saadun tiedon tueksi.

AIM2 – vieraan DNA:n tunnistaja

Interferoni indusoi AIM2-proteiinin tuottoa virusinfektioiden aikana ja vahvistaa näin elimistön puolustusreaktiota. AIM2-proteiinin HIN200-osa sitoo kaksijuosteista DNA:ta, joten ainakin papillooma-, adeno-, hepadna-, herpes- ja pox-virukset voivat aktivoida AIM2-inflammasomin. Syntyvä DNA-proteiinisidos rekrytoi kaspasii 1:n kompleksiin ja aktivoi sen. AIM2-inflammasomin DNA-tunnistus ei erottele DNA:n lähdettä (nisäkäs, bakteeri vai virus). Virusinfektioiden lisäksi AIM2:n on ehdotettu säätelevän immuunivastetta solunsisäisten bakteerien (esim. *Francisella tularensis* ja *Listeria monocytogenes*) aiheuttamissa infek-

tioissa (Fernandes-Alnemri ym. 2010, Sauer ym. 2010).

Lopuksi

Inflammasomi on mielenkiintoinen solunsisäinen mikrobien ja elimistön sisäisten vaarasignaalien tunnistusmekanismi. Osana immuunipuolustusta inflammasomi on korvaamaton, mutta toimiessaan kontrolloimattomasti se voi aiheuttaa haitallista kudostuhoa. Vaikka inflammasomin toimintaa ymmärretään vasta osittain, on todennäköistä, että IL-1 β :n ilmentymisen säätely tai sen vaikutusten hallinta tulee tarjoamaan parempia mahdollisuuksia hoitaa tautitiloja, joilla kliinisesti voi olla hyvinkin erityyppiset ilmiöt (kihti, asbestoosi, tyypin 2 diabetes, Alzheimerin tauti). Tulehdusvälittäjänä IL-1 β on kokenut ”renessanssin”, jonka inflammasomin toiminnan parempi tunteminen on aiheuttanut. IL-1 β :n toimintaa hillitsevät lääkeaineet todennäköisesti osoittautuvat hyödyllisiksi useissa mainituissa tautitiloissa. Myös inflammasomivälitteistä IL-18:n toiminnan säätelyä tullaan tutkimaan tarkemmin, mahdollisesti esimerkiksi allergisen tulehdusreaktion hallinnassa. Toisaalta vaikka monet inflammasomiin liittyvät sairaudet ovat harvinaisia, on lämmönsäätelyn häiriöihin liittyvissä epäselvissä sairauksissa hyvä pitää mielessä IL-1 β -sytokiinin prosessoitumiseen liittyvät seikat – erityisesti kun nyt viimein molekyyllitasolla ymmärrämme, miten inflammasomi käynnistää kuumereaktion infektion yhteydessä. ■

ILKKA JUNTILA, LT, laboratorionjohtaja, erikoistuva lääkäri

VACTIA-tutkimuslaboratorio
Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö
FIMLAB OY, kliininen mikrobiologia

SEPPO MERI, professori, ylilääkäri

Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti
ja HUS, HUSLAB, kliininen mikrobiologia

MIKA RÄMET, professori, apulaisylilääkäri

Biolääketieteellisen teknologian instituutti ja BioMediTech
Tampereen yliopisto ja TAYS, lastenkliniikka

SIDONNAISUUDET

Ilkka Junttila: Ei sidonnaisuuksia

Seppo Meri: Apuraha (Huslab), asiantuntijapalkkio (Labquality), luentopalkkio (Alexion, MSD, Pfizer, Roche), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim)

Mika Rämät: Luentopalkkio (MSD)

KIRJALLISUUTTA

- Chen GY, Nunez G. Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011;141:1986–99.
- Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* 2011;29:707–35.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095–147.
- Dinarello CA, Renfer L, Wolff SM. Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74:4624–7.
- Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008;320:674–7.
- Duewell P, Kono H, Rayner KJ, ym. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010;464:1357–61.
- Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature* 2009;458:509–13.
- Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, ym. The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to Francisella tularensis. *Nat Immunol* 2010;11:385–93.
- Flach TL, Ng G, Hari A, ym. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity. *Nat Med* 2011;17:479–87.
- Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, ym. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–92.
- Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, ym. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009;458:514–8.
- Hänninen A. Akuutin tulehdusreaktion immunologinen säätely. *Duodecim* 2011;127:1679–87.
- Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, ym. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 2007;356:1216–25.
- Kovarova M, Hesker PR, Jania L, ym. NLRP1-dependent pyroptosis leads to acute lung injury and morbidity in mice. *J Immunol* 2012;189:2006–16.
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, ym. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517–26.
- Lewis GJ, Massey DC, Zhang H, ym. Genetic association between NLRP3 variants and Crohn's disease does not replicate in a large UK panel. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1387–91.
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10:417–26.
- Meri S. Luontainen immuniteetti puolustuksen eturintamassa. *Duodecim* 2003;119:749–56.
- Pesu M. Auttaja T-solut – immuunivasteen kapellimestarit. *Duodecim* 2010;126:2179–87.
- Roberts TL, Idris A, Dunn JA, ym. HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA. *Science* 2009;323:1057–60.
- Rämetsä M. Synnynnäisen immuuniteetin merkitys lasten infektiosairauksissa. *Duodecim* 2004;120:553–60.
- Salmi M, Renkonen R. Valkosolun tie tulehduspaikalle. *Duodecim* 2003;119:781–91.
- Sauer JD, Witte CE, Zemansky J, Hanson B, Lauer P, Portnoy DA. Listeria monocytogenes triggers AIM2-mediated pyroptosis upon infrequent bacteriolysis in the macrophage cytosol. *Cell Host Microbe* 2010;7:412–9.
- Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012;481:278–86.
- Valanne S, Wang JH, Rämetsä M. The Drosophila Toll signaling pathway. *J Immunol* 2011;186:649–56.
- Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, ym. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011;17:179–88.
- Villani AC, Lemire M, Fortin G, ym. Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2009;41:71–6.
- Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, ym. IL-18, although anti-allergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13962–6.

Summary

Inflammasome – essential regulator of the inflammatory reaction

The function of inflammasome in the cell is to sense intracellular danger signals and – perhaps as the last cry of distress of a cell invaded by a microorganism – at an emergency situation to release interleukins (IL) outside of the cell, causing an inflammatory reaction and fever and also leads to an elevation of CRP. In a hopeless situation inflammasome-regulated pyroptosis is started. Disturbed action of inflammasomes has been linked to the pathogenesis of various disorders such as gout, atherosclerosis, asbestosis and type 2 diabetes. As the pathogenetic mechanisms of such diseases become clear, improved treatments for them may also become available.