

Liisa Uotila, Terhi Savinko, Carla Guenther ja Susanna Fagerholm

Verisolujen integriinit ja taudit

Integriinit ovat adheesio- eli tarttumismolekyyliä solujen pinnalla. Verisoluisissa ne ovat vastuussa nopeista muutoksista solun tartumisessa endoteeliin. Integriinien avulla valkosolu havaitsee tulehduksen kudoksessa ja siirtyy tuhoamaan taudinaiheuttajia tai tarttuu kudoksessa infektoituneeseen kohdesoluun sen tuhoamista varten. Verihiutaleissa integriinit osallistuvat verihyytymän muodostamiseen. Integriinien puutteesta tai vaillinaisesta toiminnasta aiheutuu vakavia sairauksia, kuten Glanzmannin tauti sekä erilaiset immuunipuutostilat. Yllättäen tietyt integriinien perinnölliset variantit liittyvät myös lisääntyneeseen riskiin sairastua systeemiseen lupus erythematosus disseminatukseen (SLE). Integriinien toiminnan estämiseksi on kehitetty vasta-aineen muodossa olevia lääkkeitä, joista voi kuitenkin aiheutua erittäin vaikeita haittavaikutuksia.

Pääosan verenkierrossa viettämästään ajasta kaikki veren solut kulkevat huimaa vauhtia eteenpäin. Toisaalta yhtä tärkeää kuin solujen esteetön eteneminen on pystyä tarvittaessa aistimaan muutoksia ympäristössään sekä muuttamaan tarttumiskykyä jopa sekunnin murto-osissa. Verisolujen tarttumistapahtumista huolehtivat soluadheesiomolekyylit, kuten integriinit ja selektiinit. Tässä katsauksessa käsittelemme esimerkkejä verisoluisa esiintyvistä integriineistä, niiden tehtävistä ja terapeuttisista integriinivasta-aineista.

Verisolujen integriinejä ovat muun muassa spesifisesti tulehdussoluissa ilmentyvät β 2- ja β 7-integriiniperheet, valkosoluissa esiintyvä α 4 β 1 (VLA-4) sekä verihiutaleissa ilmentyvä α IIb β 3-integriini. Niin valkosoluissa kuin verihiutaleissakin ilmentyy myös muita tärkeitä integriinejä, kuten α 1 β 1 (VLA-1), α 2 β 1 (VLA-2), α 3 β 1 (VLA-3), α 5 β 1 (VLA-5), α 6 β 1 (VLA-6) ja α V β 3 (1,2). **TAULUKKOON** on koottu tässä käsiteltyjen integriinien nimitykset sekä niiden yleisimmät sitoutumiskohteet eli ligandit.

Integriinit koostuvat kahdesta solukalvon läpäisevästä polypeptidiketjusta, alfa- ja beetaketjusta, jotka muodostavat heterodimeerin

solun pinnalle. Normaali tilanteessa integriinit ovat solun pinnalla inaktiivisessa tilassa (taipunut konformaatio) (KUVA 1), eivätkä ne pysty tarttumaan ligandiinsa. Kun solu aktivoituu (verihiutale osuu tukittavan haavan kohdalle tai valkosolu aistii tulehduksen kudoksessa), integriinien konformaatio muuttuu ojentuneeksi. Samalla havaitaan muutoksia integriinien

LYHENTEITÄ

ICAM	Intersellulaarinen adheesiomolekyylit
JC-virus	John Cunningham -virus
LAD	Leukosyyttiadheesioon puutos (leukocyte adhesion deficiency)
LFA-1	Leukosyytin toimintaan liittyvä antigeeni 1 (leukocyte-function associated antigen-1)
Mac-1	Makrofagi 1 -antigeeni (macrophage-1 antigen)
PML	Etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia
VCAM	Vaskulaarinen adheesiomolekyylit (vascular cell adhesion molecule)
VLA	Hyvin myöhäinen antigeeni (very late antigen)

TAULUKKO. Katsauksessa käsitellyt integriinit ja niiden tärkeimmät ligandit.

αβ-nimi	CD-nimi	Solutyyppi	Muita nimiä	Tärkeimmät ligandit
αLβ2	CD11a/CD18	Kaikki valkosolut	LFA-1	ICAM-1 - ICAM-5
αMβ2	CD11b/CD18	Monosyytit, makrofagit, neutrofiilit, NK-solut, γδ T-solut	Mac-1, CR3	iC3b, ICAMit, fibrinogeeni, denaturoituneet proteiinit
αXβ2	CD11c/CD18	Monosyytit, makrofagit, dendriittisolut, NK-solut	p150.95, CR4	iC3b, ICAMit, fibrinogeeni, denaturoituneet proteiinit
αDβ2	CD11d/CD18	Makrofagit, eosinofiilit		ICAM-3, VCAM-1
α4β1	CD49d/CD29	Hematopoieettiset kantasolut, valkosolut	VLA-4	VCAM-1, fibronectiini
α4β7	CD49d/*	Suolistoon liikennöivät valkosolut	LPAM	MAdCAM, fibronectiini, VCAM-1
αEβ7	CD103/*	Suolen intraepiteeliset CD8+ T-solut ja monet muut suoliston immuunisolut		E-kadheriini
αIIbβ3	CD41/CD61	Verihiutaleet	GP1Ib-IIIa	Fibrinogeeni, fibronectiini

Lyhenteet: LFA-1 (leukocyte-function associated antigen-1), Mac-1 (macrophage-1 antigen), CR (complement receptor), VLA-4 (very late antigen-4), ICAM (intercellular adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), MAdCAM (mucosal addressin cell adhesion molecule), LPAM (lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule)

* β7:llä ei ole CD-nimitystä

ryhmittymisessä solun pinnalla (klusteroituminen). Molemmat muutokset mahdollistavat integriinivälitteisen tarttumisen kohdemolekyyleihin (**KUVA 1**) (3). Integriinien konformaatiota ja siten aktiivisuutta säätelee niiden lyhyt solunsisäinen osa ja erityisesti sen vuorovaikutukset muiden solunsisäisten viestinvälitys- ja tukirankaproteiinien kanssa. Nämä vuorovaikutukset voivat muuttua nopeasti solunsisäisten viestinvälitysketjujen tuloksena.

Verisoluissa esiintyviä integriinejä

αIIbβ3 on vain verihiutaleissa ilmentyvä integriini. Aktivoiduttuaan se tarttuu fibrinogeeniin, joka muodostaa fibriniiverkon verihyytymään. αIIbβ3 välittää verihiutaleiden aggregaatiota, jossa αIIbβ3:een sitoutuva fibrinogeeni liittää verihiutaleita toisiinsa ja osallistuu näin verihyytymän muodostumiseen (**KUVA 2**) (2).

Valkosoluissa ilmentyvillä β2-integriineilla on yhteinen beetaketju (β2 eli CD18), joka voi yhdistyä neljän eri alfa- eli CD11-ketjun kanssa muodostaen neljä erilaista β2-integriiniä. Nämä neljä poikkeavat toisistaan niin valkosolutyyppin,

ligandispesifisyyden eli vastinmolekyyliden tunnistamiskirjon kuin aktiivisuudenkin osalta (3).

αLβ2 eli LFA-1 (CD11a/CD18) ilmentyy kaikissa valkosolutyypeissä. Sen tunnetuin ligandi on ICAM-1, jota löytyy endoteelin pinnalta ja myös valkosoluista. αLβ2 välittää valkosolujen tiukkaa tarttumista endoteelisoluihin, kun valkosolu puristuu ulos verisuonesta ja siirtyy tulehduspaikalle eliminoimaan tulehduksen aiheuttajan (4). Se osallistuu myös immunologisen synapsin eli T-solun ja antigenia esittelevän solun välille muodostuvan tarttumiskohdan vahvistamiseen (5) (**KUVA 3**).

αMβ2 eli Mac-1 (CD11b/CD18) ilmentyy pääosin monosyytti-myeloidilinjan soluissa. Sen ligandeja ovat muun muassa ICAM-1 sekä komplementin komponentti iC3b. Mac-1 välittää ICAM-1:n kautta neutrofilien siirtymistä verisuonesta tulehduspaikalle. Lisäksi Mac-1 osallistuu iC3b-opsonoitujen partikkelien kuten patogeeneiden fagosytoosiin (**KUVA 3**). Edellä mainittujen tehtävien lisäksi Mac-1 pystyy myös rajoittamaan erityisesti myeloidisten valkosolujen aktiivisuutta eli hillitsemään tulehdusta (**KUVA 3**) (6,7).

$\alpha X\beta 2$ eli CR4 (complement receptor 4, CD11c/CD18) ja $\alpha D\beta 2$ (CD11d/CD18) muistuttavat aminohapposekvenssiltään Mac-1-integriiniä. CR4:n ligandit ja ilmeisesti myös tehtävät ovat osittain päällekkäisiä Mac-1:n kanssa.

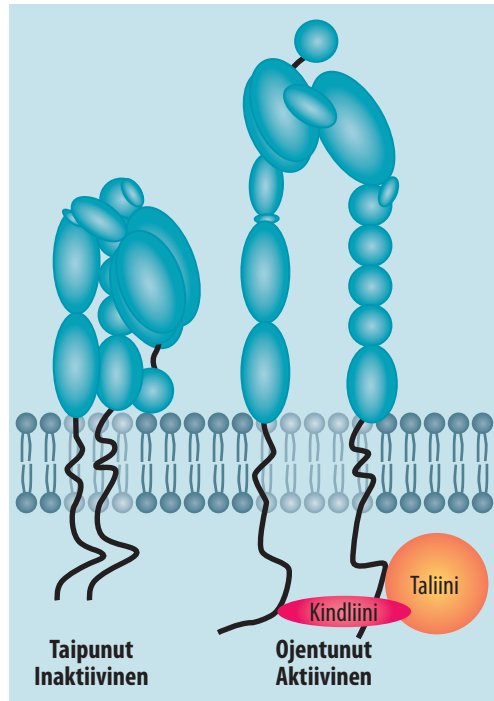
$\alpha 4\beta 1$ eli VLA-4 ilmenee monissa valkosoluissa (esimerkiksi T- ja B-soluissa, monosyyteissä ja eosinofiileissä) sekä niiden esiasteissa, mutta myös muissa solutyypeissä. Se välittää valkosolujen kulkeutumista verisuonista tarttumalla VCAM-1:een (vascular cell adhesion molecule-1) tulehtuneen endoteelin pinnalla. $\alpha 4\beta 1$:tä tarvitaan myös epäkypsien valkosolujen pitämiseen luuytimessä, kunnes ne ovat valmiita vapautettavaksi verenkiertoon (8).

$\beta 7$ -integriinejä esiintyy vain valkosoluissa. $\alpha 4\beta 7$ välittää leukosyyttien liikennöintiä suoliston imusolmukkeisiin sekä suolen limakalvolle ligandinsa MAdCAMin (mucosal addressin cell adhesion molecule) kautta. MAdCAMia ilmenee limakalvojen verisuonten endoteelissa. $\alpha E\beta 7$ ilmenee erityisesti suolen limakalvojen CD8-positiivisten T-solujen pinnalla. Sen ligandia E-kadheriinia ilmenee limakalvon epi-teelisoluisissa. (9).

Integriinit ovat siis välttämättömiä monissa elintärkeissä toiminnoissa, ja virheet niiden ilmentymisessä, toiminnassa tai säätelyssä aiheuttavat hengenvaarallisia sairauksia.

Verihiutaleiden toiminnan häiriö

Glantzmannin trombastenia (Glantzmannin tauti) on verihiutaleiden toiminnan häiriö, jossa verihiutaleet ovat yleensä määrältään ja morfologialtaan normaaleja mutta veren hyytyminen on hidasta tai olematonta. Tämä johtuu $\alpha IIb\beta 3$ -integriinin puutteellisesta ilmentymisestä tai toiminnasta, minkä vuoksi se ei pysty tarttumaan fibrinogeeniin eikä muodostamaan verihiutaleaggregaatteja stimuloitaessa verihiutaleita ADP:llä, adrenaliinilla, kollageenilla tai trombiinilla. Glantzmannin tautia aiheuttavia mutaatioita on löydetty sekä αIIb - että $\beta 3$ -polypeptidiketjuista. Mikäli sairauden aiheuttaa mutaatio $\beta 3$ -ketjussa, voi siihen liittyä myös puutteita $\alpha V\beta 3$ -integriinin toiminnassa. Glantzmann-potilailla on raportoitu myös

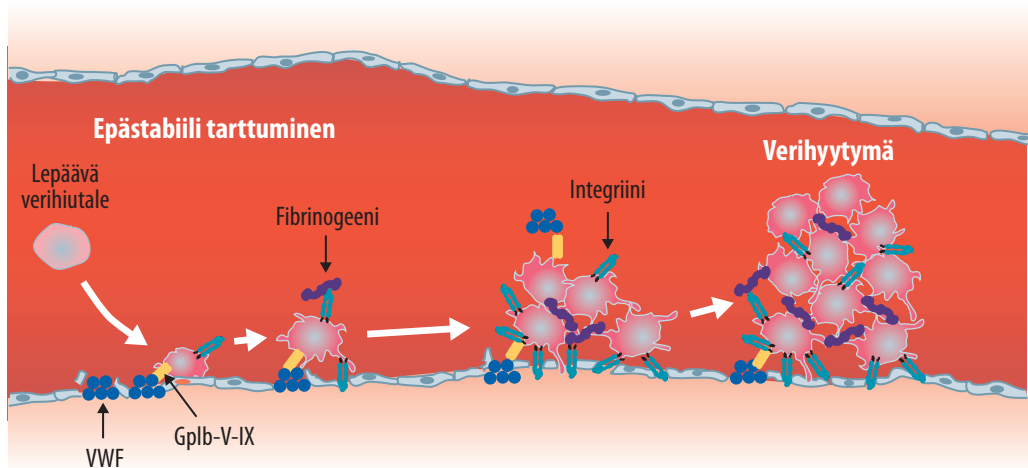


KUVA 1. Integriinien aktivoituminen tapahtuu alfa- ja beetapolypeptidiketjujen konformaation muuttuessa taipuneesta ojentuneeksi. Tämä konformaationmuutos tapahtuu, kun integriinien sytoplasmiseen osaan sitoutuu esimerkiksi taliini tai kindliini. Tämän seurauksena alfa- ja beetaketjujen solunsisäiset osat erkanevat toisistaan, mikä aiheuttaa solun ulkopuoliseen osaan suoristumisen. Ligandin sitoutuminen integriiniin vahvistaa aktiivista konformaatiota.

muita sairauksia kuten syöpää, sydän- ja verisuonitautia, aivosairauksia, luunmuodostuksen ongelmia sekä laskimotukoksia. Näiden sairauksien yhteyttä Glantzmannin tautiin on tutkittu erilaisilla $\beta 3$ -poistogeenisillä hiirillä, joilla havaittiin muun muassa kasvainten lisääntyntä kasvua sekä angiogeneesia eli uusien verisuonten muodostumista, ateroskleroosin lisääntymistä sekä osteopetroosia eli luunkovettumissairautta (10).

Leukosyyttiadheesion häiriö (LAD)

$\beta 2$ -integriinien puutos tai niiden toiminnan häiriö aiheuttaa harvinaisen geneettisesti periytyvän sairauden, leukosyyttiadheesion puutoksen (Leukocyte Adhesion Deficiency, LAD). LAD on synnynnäinen autosomissa peittyvästi pe-



KUVA 2. Yksinkertaistettu malli verihiutaleiden osallistumisesta hyytymän muodostumiseen. $\alpha\text{IIb}\beta_3$ -integroini välittää verihyytymän muodostumista fibrinogeenin kautta. Kun endoteeli vahingoittuu, siitä vapautuu von Willebrandin tekijää (vWF). Verihiutaleiden glykoproteiini (GP) Ib-IX-V tunnistaa vWF:n ja aktivoi verihiutaleen, mikä johtaa myös $\alpha\text{IIb}\beta_3$ -integroinin aktivoitumiseen, tarttumiseen fibrinogeeniin ja edelleen verihyytymän muodostumiseen.

riytyvä immuunipuutostila. LAD voidaan jakaa kolmeen erilaiseen alatyyppiin LAD-I–III (11).

LAD-I-potilailla β_2 -integroini (CD18-polypeptidiketju) puuttuu tai sen ilmentyminen valkosolujen pinnalla on huomattavasti vähentynyt. β_2 -integroinin geenialueelta on löydetty yli 200 erilaista mutaatiota, jotka voivat aiheuttaa vähentyneen β_2 -integroinin ilmentymisen valkosoluissa. Taudin vakavuus vaihtelee sen mukaan, kuinka paljon toiminnallista CD18-molekyyliä ilmentyy valkosolujen pinnalla (12). LAD-I-potilailla erityisesti neutrofilien kulkeutuminen tulehtuneeseen kudokseen on vähentynyt. LAD-I-potilaat kärsivät varhaislapsuudesta alkaen vakavista bakteeri- ja sieni-infektioista, viivästyneestä haavan paranemisesta, hampaan kiinnityskudosten tulehduksista, ja valkosolujen määrä heidän verenkierrössään on lisääntynyt. Näillä potilailla on valkosolujen pinnalla hyvin vähän (alle 1 %) tai ei ole ollenkaan CD18-proteiinia, ja ainoana hoitona on luuydinsiirto. Lievemmissä muodoissa, joissa CD18-proteiinia ilmenee jonkin verran (1–10 %), potilaat voivat selvitä aikuisikään (13).

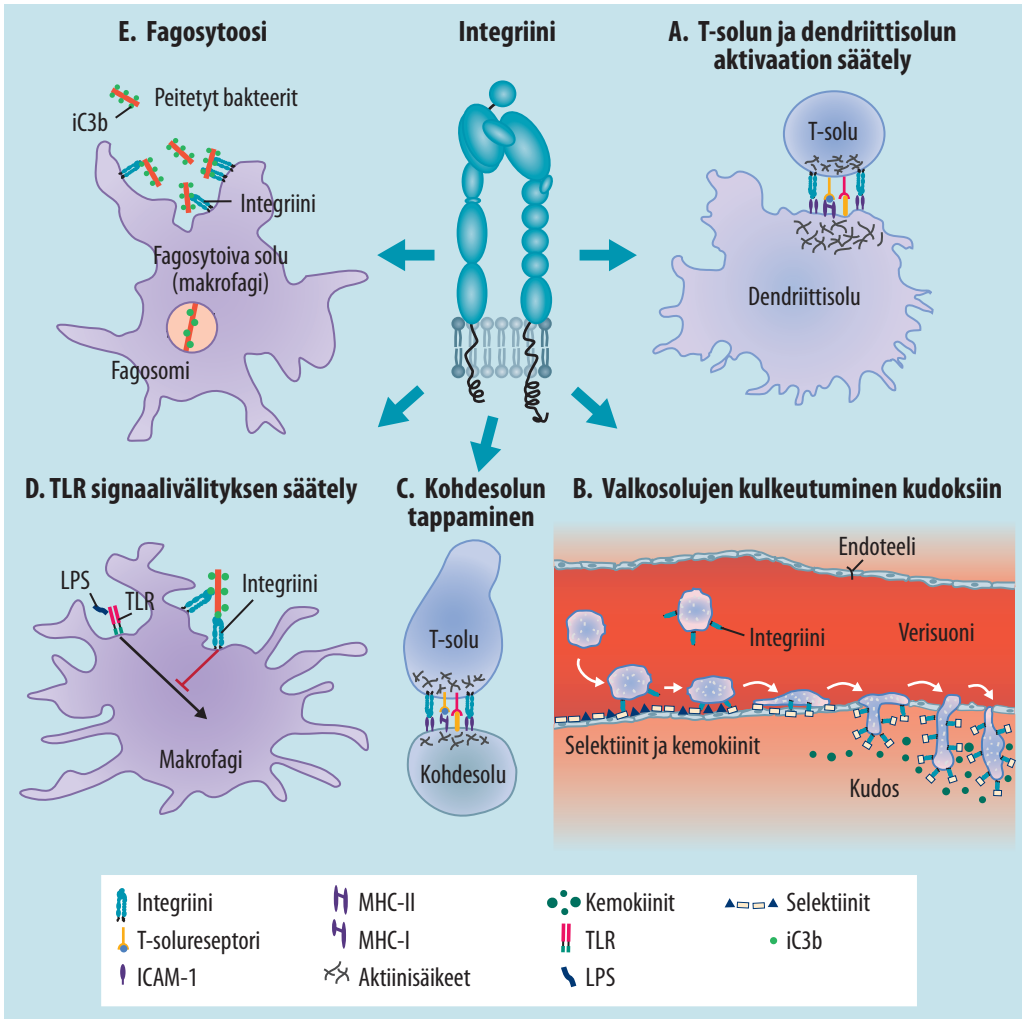
β_2 -integroinin suhteen poistogeenisillä hiirillä on samankaltaisia oireita kuin LAD-I-potilailla, kuten suurentunut perna, lisääntynyt neutrofilien määrä veressä ja suurentunut infektioherkkyys. Näiden hiirien avulla on voitu

selvittää β_2 -integroinien toimintaa eri immuunisoluissa ja erilaisissa immunologisissa tapauksissa in vivo (14,15,16,17).

β_2 -poistogeenisten hiirten ja LAD-I-potilaiden valkosoluja on tutkittu muun muassa veren virtausta muistuttavissa olosuhteissa. Näissä tutkimuksissa on pystytty osoittamaan neutrofilien β_2 -integroinien merkitys immuunipuolustuksessa erityisesti bakteereja ja sieniä vastaan.

LAD-II. Ennen kuin valkosolu tarttuu verisuonen seinämän endoteelisoluihin, se tekee lyhytaikaisia tunnustelevia kontakteja niiden kanssa ja pyörii endoteelia pitkin. Häiriö näissä toiminnoissa voi aiheutua tiettyjen selektiiniligandien (PSGL-1, CD44 ja ESL-1) puutteista, jolloin puhutaan LAD-II:sta (18,19). LAD-II-potilailla on vakavia kasvuhäiriöitä, keuhkorakuloiden laajentumista, vähentynyt solumäärä imusolmukkeissa ja suurentunut syntymän jälkeinen kuolleisuus. LAD-II on huomattavasti harvinaisempi kuin LAD-I.

LAD-III. Viimeisin raportoitu LAD:n muoto on nykyisin LAD-III-taudiksi kutsuttu oireyhtymä. LAD-III-potilaat kärsivät samoista oireista kuin LAD-I-potilaat, mutta heillä on lisäksi Glantzmann-tyyppistä verenvuototautia ja joissakin tapauksissa myös luusairautta, osteopetroosia, jossa luun tiheys on suurentu-

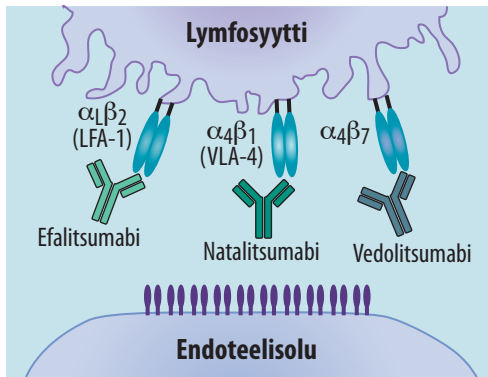


KUVA 3. Valkosolujen integriinien pääasialliset tehtävät elimistössä. **A) T-solun ja dendriittisolun aktiivisuuden säätely.** Integriinit osallistuvat niin sanotun immunologisen synapsin muodostamiseen T-solun ja antigeenia esittelevän solun (esimerkiksi dendriittisolun) välille. Muodostunut kontakti vaikuttaa molempiin soluihin synapsista lähtevän solunsisäisen viestinnän kautta. LFA-1:llä on merkittävä tehtävä synapsin stabiloinnissa. **B) Valkosolujen kulkeutuminen kudoksiin.** $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4), $\alpha L\beta 2$ (LFA-1) ja $\alpha M\beta 2$ (Mac-1) osallistuvat valkosolujen ekstravasaation eri vaiheisiin. Lähestyessään tulehduspaikkaa valkosolu havaitsee aktivoituneiden endoteelisolujen pinnalla esiintyvät selektiinit ja kemokiinit, hidastaa vauhtiaan ja alkaa edetä pyörimällä endoteelin pinnalla. Seuraavaksi aktivoituvat integriinit, jotka välittävät

pyörimistä ja tiukkaa tarttumista endoteeliin. Lopuksi valkosolu puristuu verisuonesta tulehtuneeseen kudokseen. **C) Kohdesolun tappaminen.** Integriinit osallistuvat myös tuhoavan (esimerkiksi infektoituneen) solun ja sytotoksisen T-solun välisen kontaktin muodostamiseen. **D) TLR-signaalinvälityksen säätely.** Myeloidisissa soluissa esiintyvä Mac-1 hillitsee makrofagin aktivoitumista ja esimerkiksi sytokiiniutuotantoa endotoksiiniaktivaation jälkeen. **E) Fagosytoosi.** Mac-1 välittää fagosytoosia makrofageissa tarttumalla iC3b-molekyylisiin, jolla bakteeri päällystetään komplementin ketjureaktion aktivoitua. Fagosytoosissa bakteeri otetaan solun sisään fagosomiin ja tuhoetaan. LPS = lipopolysakkaridi, endotoksiini. TLR = Tollin kaltainen reseptori, LPS:n reseptori makrofagin pinnalla. MHC = major histocompatibility complex.

nut ja murtumaherkkyys lisääntynyt. Näillä potilailla integriinien ilmentyminen on normaalia, mutta niiden yksi säätelijä, kindliini 3, ei pysty sitoutumaan integriiniin sytoplasmiseen beeta-

ketjuun. Taudin aiheuttaa mutaatio *FERMT3*-geenissä, joka koodaa kindliini 3 -proteiinia. Kindliini 3 sitoutuu ja säätelee $\beta 1$ -, $\beta 2$ - ja $\beta 3$ -integriinien toimintaa, ja sen takia oireetkin



KUVA 4. Integriinien toimintaa estäviä vasta-aineita käytetään täsmälääkkeinä. Integriinejä vastaan on kehitetty vasta-aineita, joita käytetään MS-taudin, koliitin ja Crohnin taudin hoitoon. Efalitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine α L-integriiniä vastaan. Natalitsumabi on VLA-4-integriinin α 4-polypeptidiketjun salpaava vasta-aine. Vedolitsumabi on suolistospesifistä β 7-integriiniä vastaan kehitetty vasta-aine.

ovat monimuotoisemmat kuin LAD-I-potilailla (20). Kindliiniä 3 tarvitaan verihyytymän muodostamiseen verihyutaleiden α Ib β 3-integriinin kautta. Tämän takia LAD-III-potilaat kärsivät verenvuototaudista. Osteopetroosi puolestaan liittyy osteoklastien toiminnan häiriöön, jossa luun normaali uusiutuminen, joka normaalisti vaatii useiden eri integriinien toimintaa, on estynyt. Lisäksi LAD-III-potilailla on havaittu häiriöitä T-solujen tarttumisessa ja aktivaatiossa ja luonnollisten tappajasolujen aktivaatiossa (21,22).

Kindliinit on löydetty melko äskettäin, mutta niitä on ehditty tutkia jo runsaasti. Ilmeisesti kindliini ei yksin pysty aktivoimaan integriiniä vaan tarvitsee taliinin läsnäoloa (KUVA 1). Kindliinien on esitetty joko indusoivan integriinien aktiivista konformaatiota tai lisäävän niiden yhteen kerääntymistä eli klusteroitumista, mutta tarkka toimintamekanismi ei ole vielä selvillä (23).

Kindliini 3:n tärkeydestä kertoo myös se, että kindliini 3 -poistogeeniset hiiret kuolevat hyvin pian syntymän jälkeen verenvuotaudin takia. Kuitenkin nämä hiiret ovat olleet avainasemassa LAD-III:n molekyylytason mekanismien selvittämisessä. Lisäksi niiden avulla on voitu osoittaa kindliini 3:n tärkeä merkitys integriinien säätelijänä eri solutyypeissä.

LAD on hyvin harvinainen sairaus, ja potilaita ei ole tietääksemme löydetty Pohjoismaista, mutta Euroopassa heitä on. Laboratoriodiagnosi on suhteellisen helppo tehdä virtausmittometrin, spesifisten vasta-aineiden ja adheesiotestin avulla.

Integriinien immuunijärjestelmää säätelevät roolit – α M β 2 ja autoimmuunitaudit

Viime vuosina on saatu yllättävää uutta tietoa integriinien rooleista immuunijärjestelmässä. α M β 2 osallistuu myös immuunisoluja sääteleviin tehtäviin. Se hillitsee tulehdussytokiinien tuotantoa makrofageissa ja dendriittisolussa sekä vaimentaa dendriittisolujen välittämää T-solujen aktivaatiota (7). Erilaisissa hiiren tautimalleissa on osoitettu, että monet tulehdustilat kuten endotoksiinisokki, koliitti ja systeeminen lupus erythematosus disseminatus (SLE) ovat lisääntyneet α M-poistogeenisillä hiirillä. Myös LAD-I-potilailla, joilla integriiniä ei esiinny solujen pinnalla, on raportoitu koliittia. α M β 2 toimii siis ikään kuin ”jarruna” myeloidisissa soluissa estäen liiallista immuuniaktivaatiota (24).

Lisää tietoa α M β 2:n säätelevästä tehtävästä immuunijärjestelmässä on saatu tutkimalla α M-polypeptidiketjun perinnöllisiä varianteja. Tietyt α M:n variantit liittyvät yllättäen lisääntyneeseen riskiin sairastua SLE:hen (24). SLE on yleistynyt sidekudossairaus, johon liittyy selvä perinnöllinen taipumus. SLE:hen liittyvät α M:n geneettiset variantit eivät pysty tarttumaan ligandeihin toisten solujen pinnalla eivätkä välittämään fagosytoosia. Nämä tulokset viittaavat siihen, että kun α M ei toimi normaalisti, riski sairastua autoimmuunitautiin lisääntyy. α M:n variantit eivät kuitenkaan altista kaikille autoimmuunitaudeille, esimerkiksi nivelreuman riski ei ole suurentunut kantajilla. On siis mahdollista että α M:n toiminta liittyy läheisesti juuri SLE:n taudinkehityksen estoon (24). α M β 2:n välittämä fagosytoosi on oleellinen prosessi, joka hävittää kehossa syntyvää jätettä eli apoptoottisia soluja. Fagosytoosin häiriintyessä näiden apoptoottisten solujen jäännöksiä jää kehoon, mikä voi johtaa lisää-

tyneeseen immuuniaktivaatioon ja lopulta SLE:n kehittymiseen. Myös $\alpha M\beta 2$:n tehtävä sytokiini tuotannon vaimentamisessa voi liittyä SLE:n kehittymiseen (24).

Integriinejä estävät vasta-aineet ja niiden haittavaikutukset

Vaikka immuunisolujen kulkeutuminen kudoksiin on välttämätöntä normaalin immuunijärjestelmän toiminnalle, se voi olla myös haitaksi esimerkiksi autoimmuunisairauksissa, iskemia-reperfuusio vaurioissa ja elinsiirroissa. Tästä syystä integriinejä vastaan on kehitetty täsmälääkkeitä eli integriinien toimintaa estäviä monoklonaalisia vasta-aineita (25) (KUVA 4).

Efalitsumabi on humanisoitu αL -molekyylin monoklonaalinen vasta-aine ja tehokas lääke psoriaasiin. Vaikka $\beta 2$ -integriineillä on erittäin tärkeä tehtävä valkosolujen kulkeutumisessa kudoksiin ja T-solujen aktivaatiossa, efalitsumabi ei lisää opportunisti-infektioita. Lääke kuitenkin vedettiin pois markkinoilta vuonna 2009 vakavien haittavaikutusten takia. Efalitsumabilla hoidetuilla potilailla havaittiin yllättäen lisääntynyt riski JC-viruksen reaktivaatioon ja siitä johtuvaan etenevään multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML). PML on hengenvaarallinen keskushermoston tauti, eikä sille ole spesifistä hoitoa.

Natalitsumabi on VLA-4-integriinin $\alpha 4$ -polyptidiketjun salpaava vasta-aine. Se on Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomaisen (FDA) hyväksymä tehokas lääke MS-taudin sekä Crohnin taudin hoitoon. Euroopan lääkevirasto (EMA) ei ole hyväksynyt natalitsumabia Crohnin taudin hoitoon. Myös natalitsumabin käyttöön liittyy voimakkaasti lisääntynyt JC-viruksen reaktivaation ja etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) riski, ja sen käyttöä on siksi rajattu riskiohjelman kautta.

Miksi sitten natalitsumabin ja efalitsumabin käyttöön liittyy juuri lisääntynyt PML:n riski? Riski on erittäin suuri verrattuna normaaliin väestöön ja samansuuruinen kuin HIV-potilailla (natalitsumabilla 1/90 JC-positiivisilla potilailla, jos käyttö on jatkunut yli kaksi vuotta ja potilaat ovat saaneet muuta immunosuppressiivaa hoitoa, ja efalitsumabilla JC-positiivisilla

Ydinasiat

- ▶ Integriinit ovat tarttumisreseptoreita verisolujen pinnalla.
- ▶ Valkosolujen integriinit ovat tärkeitä solujen kulkeutumisessa imusolmukkeisiin ja kudoksiin, T-solujen aktivaatiossa ja toiminnoissa, fagosytoosissa sekä valkosolujen aktivaatiotilan säätelyssä.
- ▶ Verihiutaleiden integriinit puolestaan osallistuvat veren hyytymiseen.
- ▶ Integriinien puutokset aiheuttavat vakavia sairauksia, kuten veren hyytymistäutia, Glanzmannin tautia sekä leukosyytiadheesion häiriötä (LAD), mutta lisäävät myös riskiä sairastua SLE:hen.
- ▶ Integriinejä vastaan on kehitetty lääkkeitä, joilla voi kuitenkin olla vakavia haittavaikutuksia.

potilailla 1/166, jos käyttö on jatkunut yli kolme vuotta) (26). PML kehittyy vasta vuosien päästä hoidon aloituksesta. Lisääntyneeseen riskiin vaikuttaa todennäköisesti monta tekijää. Sekä $\alpha 4\beta 1$:tä että $\alpha L\beta 2$:ta tarvitaan immuunisolujen kulkeutumiseen keskushermostoon ja tämän liikenteen estyessä tappaja-T-solut eivät pääse aivoihin pitämään virusta kurissa, mutta tämä ei todennäköisesti ole kuitenkaan ainoa syy. JC-virusinfektio on latentti, ja noin puolet maailman ihmisistä kantaa sitä piilevänä. Sen arvellaan infektoivan B-soluja ja asustavan muun muassa luuytimessä. Koska natalitsumabin käyttö aiheuttaa epäkypsien B-solujen vapautumisen luuytimestä, uskotaan että nämä solut voisivat olla JC-viruksen lähde viruksen uudelleenaktivoituessa. B-solujen tehokas geneettinen rekombinaatio saattaa edesauttaa patogeenisten virusten syntymistä.

Myös $\alpha 2\beta 1$ -vasta-ainetta (vatelitsumabi) ollaan kehittämässä MS-taudin hoitoon (27).

Lupaavimpia integriiniä estäviä vasta-aineita ovat $\beta 7$ -integriiniä vastaan kehitetyt vasta-aineet, vedolitsumabi ja etrolitsumabi. Nämä vasta-aineet eivät estä $\alpha 4\beta 1$:n toimintaa, vaan

ainoastaan suolistoselektiivistä $\beta 7$ -integriiniä, ja siksi solujen kulkeutumisen muihin kudoksiin kuten keskushermostoon ei pitäisi estyä. Vedolitsumabia ja etrolitsumabia käytetään koliitin ja Crohnin taudin hoitoon. Vedolitsumabi on äskettäin saanut FDA:n ja EMA:n hyväksynnän.

α Ib β 3:a estävä absiksimabi on ensimmäinen lääkkeeksi hyväksytty integriinivasta-aine. Se ehkäisee verihitaleiden aggregoitumista, ja sitä on käytetty sepelvaltimoiden laajennus-toimenpiteen yhteydessä estämään hyytymien syntymistä.

Lopuksi

Verisolujen integriineillä on tärkeitä tehtäviä veren hyytymisessä ja immuunipuolustuksessa, minkä vuoksi integriinien perinnölliset puutos-taudit ovat hengenvaarallisia. Jos näiden molekyylien ilmentyminen tai toiminta on puutteellista, erityisesti verihitaleiden ja neutrofilien toiminta häiriintyy, mikä johtaa veren hyytymishäiriöön sekä lisääntyneeseen infektioherkyyteen. Yllättäen myeloidien solujen reseptori Mac-1:n toimimattomat perinnölliset variantit liittyvät immuunijärjestelmän yliaktiivisuuteen ja lisääntyneeseen riskiin sairastua SLE:hen. Vialliset valkosolujen integriinit myötävaikuttavat siis sekä immuunipuutostauteihin että

autoimmuunitauteihin, eli immunologisten tautien molempiin ääripäihin.

Integriinit osallistuvat myös immuunisolu-
jen haittalliseen kulkeutumiseen kudoksiin esi-
merkiksi autoimmuunitaudeissa ja elinsiirtojen
jälkeen, ja siksi niitä vastaan on kehitetty täsmä-
lääkkeitä. Integriinejä vastaan kehitettyihin täsmä-
lääkkeisiin liittyy kuitenkin erittäin vaikeita
haittavaikutuksia.

Tietomme integriineistä ja niiden toimin-
nasta lisääntyy koko ajan, ja tämä auttaa meitä
ymmärtämään immuunijärjestelmän toimintaa
ja säätelyä. Toivon mukaan uusi tutkimustie-
to tuo myös mukanaan uusia mahdollisuuksia
kehittää täsmälääkkeitä, joilla olisi vähemmän
haittavaikutuksia; uudet suolistospesifiset $\beta 7$ -
vasta-aineet tuovatkin toivoa, että tämä olisi
tulevaisuudessa mahdollista. ■

LIISA UOTILA, FT, tutkijatohtori

TERHI SAVINKO, FT, tutkijatohtori

CARLA GUENTHER, MSc, tutkijakoulutettava

SUSANNA FAGERHOLM, FT, dosentti, apulaisprofessori

Biotieteiden laitos ja Biotekniikan instituutti,
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Liisa Uotila: Apuraha (Magnus Ehrnroothin säätiö)

Terhi Savinko: Apuraha (Allergia- ja astmaliiitto)

Carla Guenther: Ei sidonnaisuuksia

Susanna Fagerholm: Apuraha (Biocentrum Helsinki,
Helsingin yliopisto, Juseliuksen Säätiö, Liv och Hälsa -säätiö,
Magnus Ehrnroothin säätiö, Suomen Akatemia)

SUMMARY

Blood cell integrins and diseases

Integrins are adhesion molecules on the surface of cells. In blood cells they are responsible for rapid changes during adhesion of the cell to the endothelium. Deficiency or defective function of integrins will result in severe illnesses. Surprisingly, certain variants of integrins are associated with an increased risk of developing SLE. In autoimmune diseases and as a result of organ transplantations integrins participate in reactions in which leukocytes attack the body's own tissues. This has resulted in the development of drugs in antibody form for inhibition of the action of integrins. These drugs may, however, exhibit severe adverse effects.

KIRJALLISUUTTA

1. Harris ES, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. The leukocyte integrins. *J Biol Chem* 2000;275:23409–12.
2. Bennett JS, Berger BW, Billings PC. The structure and function of platelet integrins. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):200–5.
3. Gahmberg CG, Fagerholm SC, Nurmi SM, ym. Regulation of integrin activity and signalling. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:431–44.
4. Salmi M, Renkonen R. Valkosolun tie tu-lehduspaikalle. *Duodecim* 2003;119:781–91.
5. Hogg N, Patzak I, Willenbrock F. The insider's guide to leukocyte integrin signalling and function. *Nat Rev Immunol* 2011;11:416–26.
6. Dupuy AG, Caron E. Integrin-dependent phagocytosis: spreading from microadhesion to new concepts. *J Cell Sci* 2008;121:1773–83.
7. Morrison VL, James MJ, Grzes K, ym. Loss of beta2-integrin-mediated cytoskeletal linkage reprogrammes dendritic cells to a mature migratory phenotype. *Nat Commun* 2014;5:5359.
8. Imai Y, Shimaoka M, Kurokawa M. Essential roles of VLA-4 in the hematopoietic system. *Int J Hematol* 2010;91:569–75.
9. Gorfu G, Rivera-Nieves J, Ley K. Role of beta7 integrins in intestinal lymphocyte homing and retention. *Curr Mol Med* 2009;9:836–50.
10. Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood* 2011;118:5996–6005.
11. Hanna S, Etzioni A. Leukocyte adhesion deficiencies. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1250:50–5.
12. van de Vijver E, Maddalena A, Sanal Ö, ym. Hematologically important mutations: leukocyte adhesion deficiency (first update). *Blood Cells Mol Dis* 2012;48:53–61.
13. Cox DP, Weathers DR. Leukocyte adhesion deficiency type 1: an important consideration in the clinical differential diagnosis of prepubertal periodontitis. A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:86–90.
14. Scharffetter-Kochanek K, Lu H, Norman K, ym. Spontaneous skin ulceration and defective T cell function in CD18 null mice. *J Exp Med* 1998;188:119–31.
15. Peters T, Bloch W, Pabst O, ym. Adaptive immune response to model antigens is impaired in murine leukocyte-adhesion deficiency-1 revealing elevated activation thresholds in vivo. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:450738.
16. Grabbe S, Varga G, Beissert S, ym. Beta2 integrins are required for skin homing of primed T cells but not for priming naive T cells. *J Clin Invest* 2002;109:183–92.
17. Peters T, Sindrilaru A, Hinz B, ym. Wound-healing defect of CD18(-/-) mice due to a decrease in TGF-beta1 and myofibroblast differentiation. *EMBO J* 2005;24:3400–10.
18. Zarbock A, Ley K, McEver RP, Hidalgo A. Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. *Blood* 2011;118:6743–51.
19. Helmus Y, Denecke J, Yakubenia S, ym. Leukocyte adhesion deficiency II patients with a dual defect of the GDP-fucose transporter. *Blood* 2006;107:3959–66.
20. Rognoni E, Ruppert R, Fässler R. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. *J Cell Sci* 2016;129:17–27.
21. Feigelson SW, Grabovsky V, Manevich-Mendelson E, ym. Kindlin-3 is required for the stabilization of TCR-stimulated LFA-1:ICAM-1 bonds critical for lymphocyte arrest and spreading on dendritic cells. *Blood* 2011;117:7042–52.
22. Gruda R, Brown AC, Grabovsky V, ym. Loss of kindlin-3 alters the threshold for NK cell activation in human leukocyte adhesion deficiency-III. *Blood* 2012;120:3915–24.
23. Calderwood DA, Campbell ID, Critchley DR. Talins and kindlins: partners in integrin-mediated adhesion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14:503–17.
24. Fagerholm SC, MacPherson M, James MJ, ym. The CD11b-integrin (ITGAM) and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:657–63.
25. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, ym. Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol Ther* 2015;147:123–35.
26. Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:119–23.
27. Tsunoda I, Terry EJ, Marble BJ, ym. Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by VLA-2 blockade. *Brain Pathol* 2007;17:45–55.