

Ville Langén, Jari Laukkanen ja Teemu Niiranen

Nostaako krooninen tulehdus verenpainetta?

Vaikka verenpainetauti on merkittävin tautitaakan aiheuttaja maailmassa, sen patogeneesia ei tunneta kaikilta osin. Autoimmunitauteihin liittyy suurentunut verenpainetaudin riski, ja tulehduksen merkitystä verenpainetaudin patofysiologiassa on tutkittu useiden vuosien ajan. Alan tutkimus on harpannut merkittävästi eteenpäin viime vuosikymmenen aikana. Tutkimukset ovat osoittaneet, että immuunijärjestelmän solut voivat verenpainetaudin esimuotoon liittyvässä tilanteessa siirtyä taudin kehittymisen kannalta keskeisiin kohde-elimiin ja vapauttaa vaurioita ja toimintahäiriöitä aiheuttavia välittäjäaineita kuten sytokiineja, reaktiivisia happiyhdisteitä ja immunoglobuliineja. Patogeneesin kannalta keskeisiä ovat verisuonistossa, keskushermostossa ja munuaisissa tapahtuvat haitalliset muutokset. Verenpainetautiin liittyy lievä tulehdustila, mutta on edelleen osin epäselvää, minkä vuoksi ja miten tulehdus aktivoituu verenpainetaudissa.

Verenpainetauti sairastaa 30–45 % maailman aikuisväestöstä (1), ja se altistaa monille merkittävälle kansansairauksille kuten valtimotaudille, sydän- ja aivoinfarkteille, sydämen ja munuaisten vajaatoiminnalle sekä dementialle (2). Valtaosa on primaarista verenpainetauti, jonka kehittymiseen vaikuttavat perimä sekä metaboliset ja ympäristötekijät (3).

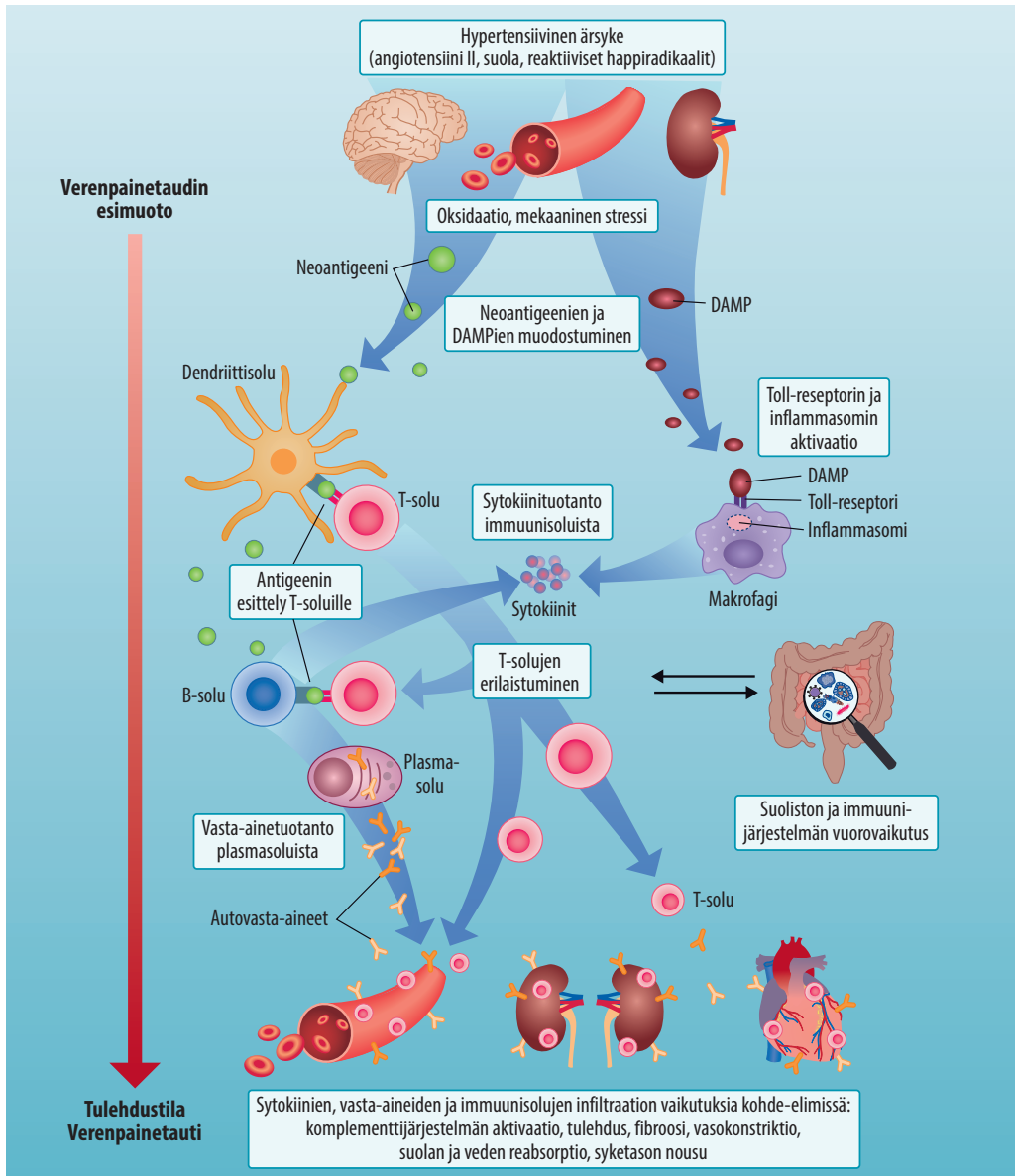
Verenpainetauti mielletään nykyään sairaudeksi, johon liittyy myös tulehdustila (4). Lievän tulehduksen merkityksestä verenpainetaudin patofysiologiassa on osoituksena muun muassa C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuden ja verenpainetaudin riskin välinen positiivinen yhteys (5). Tulehdustilaan liittyy useiden immuunijärjestelmään kuuluvien solujen ja liukoisten molekyylien aktivaatio. Jos tulehdus kroonistuu, se voi viime vuosien tutkimustulosten mukaan stimuloida sympaattista hermostoa, suurentaa verisuonten tonusta muun muassa endoteelin toimintahäiriön, immuunisolujen kertymän ja vasokonstriktion vuoksi ja aiheuttaa suola- ja vesiretentiot munuaisissa. Nämä muutokset lopulta kohottavat verenpainetta, sillä Ohmin lakia mukailen minuuttitilavuuden ja ääreisvastuksen tulo määrittävät verenpaineen (6). Tiedeyhteisö on pyrkinyt viime vuosina selvittämään, onko im-

muunijärjestelmän aktivaatio vain verenpainetaudin seurausta vai merkittävä etiologinen tekijä verenpainetaudin ja sen komplikaatioiden kehittymiselle.

Verenpainetaudin immunologiaa

Immuunijärjestelmän ja tulehduksen roolia verenpainetaudin patogeneesissä on tutkittu 1960-luvulta lähtien. Varhaisissa eläinkokeissa osoitettiin, että lymfosyyttien siirto munuaisinfarktin kärsineeltä rotalta nosti solut vastaanottaneen rotan verenpainetta (7). Kääntäen voitiin todeta, että immunosuppressiivinen lääkitys (8) ja kateenkorvan puuttuminen (9) suojasivat munuaisinfarktin kärsineitä rottia verenpaineen nousulta. Aihepiirin varhaisia tutkimustuloksia on kuvattu Tikkasen ja kollegoiden laatimassa Duodecim-lehdessä julkaistussa katsausartikkelissa (10).

Myöhempien tutkimusten perusteella on käynyt ilmeiseksi, että käytännössä kaikki immuunijärjestelmän solut näyttävät omaa rooliaan verenpainetaudin patogeneesissä. On epäselvää, miksi immuunijärjestelmä aktivoituu verenpainetaudissa, mutta keskeisiksi tekijöiksi on ehdotettu ainakin sympaattisen hermoston edeltävää stimulaatiota, paineen aiheuttamaa



KUVA. Immuunijärjestelmän aktivoituminen ja tulehdustilan synty verenpainetaudin patogeneesissä Drummondin (6) ja Harrisonin (4) työryhmien esittelemien teorioiden mukaan. Sympaattisen hermoston ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän pitkäkestoinen aktivaatio johtaa verenpaineen maltilliseen nousuun, jonka seurauksena kehittyä oksidaatiota ja verenkiertoelimestön mekaanista stressiä. Kudoksiin alkaa kehittyä vaurioita, joissa paljastuu kehon biomolekyyliarakenteita, jotka immuunipuolustus voi tulkita uhkaa aiheuttaviksi (DAMPs, damage-associated molecular patterns). DAMPien ohella muodostuu neoantigeeneja, kuten isolevuglandiinin muokkamia proteiineja. Tietyt Toll-reseptorit ja inflammasomit makrofageissa ja dendriittisolussa tunnistavat DAMPeja, mikä johtaa proinflammatoristen sytokiinin eritykseen näistä soluista. Dendriittisolut fagositoi-

vat neoantigeeneja ja esittelevät niitä T- ja B-soluille. Tämä johtaa plasmakysäjen ja efektori-T-solujen erilaistumiseen. Efektori-T-solut kertyvät kohde-elimiin ja aktivoivat niissä muita proinflammatorisia immuunipuolustuksen soluja. T-solujen erittämät sytokiinit myös vaikuttavat verisuonten virtausvastukseen ja suolaneritykseen munuaisissa. Plasmakysäjen tuottamat IgG-vasta-aineet kertyvät kohde-elimiin, mikä aiheuttaa muun muassa komplementtijärjestelmän aktivoitumisen myötä niissä tulehdusta ja fibroosia. Joillakin näistä vasta-aineista on angiotensiini-1- ja adrenoreseptoreihin agonistisia vaikutuksia, jotka johtavat muutoksiin suonten tonuksessa, suolan ja veden reabsorptiossa sekä syketaajuudessa (4,6). Myös suoliston mikrobiomin muutoksilla ja verenpainetaudilla on havaittu yhteys, jonka syysuhde vaatii vielä lisäselvityksiä (37).

kudosvauriota, antigeeneja tai neoantigeeneja sekä altistumista suurelle suolamäärälle (11).

Monosyytit, makrofagit ja dendriittisolut. Monosyyteillä ja makrofageilla on monimutkainen, dualistinen rooli verenpainetaudin patofysiologiassa. Monosyytit voivat erikoistua kudoksissa karkeasti jakaen joko M1- tai M2-makrofageiksi. M1-makrofagit osallistuvat tulehdusreaktioon tuottamalla reaktiivisia happiyhdisteitä ja proinflammatorisia sytokiineja kuten IL-1 β :tä sekä tuumorinekroositekijä alfaa (TNF- α). M2-makrofageilla taas on anti-inflammatorinen rooli: ne pystyvät erittämään tiettyjä kudovaurioilta suojaavia sytokiineja (12). Saksalainen työryhmä tutki verenpainepotilaiden ja verrokkien perifeerisen veren monosyyttejä in vitro -koeasetelmassa (13). Potilailta kerätyt endotoksiinilla (lipopolysakkaridilla) aktivoituneet monosyytit erittivät IL-1 β :tä ja TNF- α :aa enemmän kuin samalla tavalla aktivoituneet verrokkien monosyytit. Täten verenpainetautiin näyttäisi liittyvän monosyyttien esiaktivaatio (13). Myös koe-eläintutkimuksista on saatu vahvistusta monosyyttien ja makrofagien roolista verenpainetaudista (6).

Dendriittisoluilla on immuunipuolustuksessa tärkeä rooli antigeenien esittelyssä. Kirabon työryhmän tutkimuksessa todettiin verenpainetautipotilaiden dendriittisoluisissa ja monosyyteissä suurentuneita pitoisuuksia erittäin reaktiivisen isolevuglandiinin muokkaamia proteiineja (14). Isolevuglandiineja muodostuu vapaiden radikaalien vaikutuksesta arakidonihappoa sisältävien lipidien oksidatiivisissa, ja isolevuglandiinit sitoutuvat hanakasti edelleen tiettyihin muihin biomolekyyliin (6,14). Työryhmän hiirimalleissa angiotensiini II -infuusio ja myös farmakologisesti aiheutettu suolarentio johtivat näiden proteiinien kertymiseen dendriittisoluihin. Muuntuneiden proteiinien vaikutuksesta dendriittisolut aktivoituivat, erittivät proinflammatorisia sytokiineja ja edistivät T-solujen kypsymistä. Aktivoituneiden dendriittisolujen siirto altisti myös terveitä hiiriä verenpainetaudille. Isolevuglandiinin muokkaamat proteiinit näyttäisivät siis toimivan neoantigeeneina, jotka herättävät immuunireaktiota verenpainetaudissa (14).

Sytokiinit. Sytokiinit ovat tulehdusreaktion

ensilinjan välittäjiä. Monenlaiset elimistön solut pystyvät erittämään sytokiineja, ja toisaalta yhtä tiettyä sytokiinia saattavat erittää useat erityyppiset solut. Epidemiologisissa tutkimuksissa IL-6:n (5,15) sekä TNF- α :n (15) pitoisuuksilla on todettu yhteys verenpainetautiin. Sytokiini vaikutuksen merkitystä verenpainetaudin patogeneesissä tukevat mendelististä satunnaisuudesta hyödyntäneet tutkimukset, joissa TNF- α -geenipolymorfismilla ja verenpainetaudilla havaittiin yhteys (16). Tietty muutkin sytokiinit kuten IL-1 β , CXCL12, IL-17 ja IL-18 on yhdistetty suurentuneeseen verenpainetaudin riskiin (17), kun taas säätelijä- eli regulatoristen T-lymfosyyttien (Treg-solujen) tuottama IL-10 suojelee siltä (18).

Inflammasomi. Inflammasomi on Toll-reseptorien (TLR) ohella osa immuunijärjestelmän perustunnistuskoneistoa ja keskeinen tulehdusreaktion säätelijä. Se on suuri solusisäinen proteiini- ja lipoproteiini- kompleksiksi, jossa on mikrobirakenteita tunnistava osa, adapterimolekyylit ja solureaktioita käynnistävä kaspasientsyymi. Tunnistaessaan uhkaavan ärsyksen se voi aktivoitua IL-1 β :aa ja IL-18:aa näiden esimuodoista ja käynnistää täten tulehdusreaktiota (19). Krishnan ja kumppanit tutkivat tämän järjestelmän merkitystä verenpainetaudin kokeellisessa mallissa, jossa hiirille, joilta oli poistettu toinen munuainen ja joita altistettiin deoksikortikosteroniasetaatille, juotettiin veden asemesta keittosuolaa. Kokeelliseen verenpainetautiin liittyi muun muassa inflammasomin tiettyjen alayksiköiden mRNA:n ilmentymisen sekä IL-1 β :n pitoisuuden lisääntymistä hiirten munuaisissa. Inflammasomin määrättyä alayksikköä ilmentämättömät hiiret olivat osaksi suojassa verenpaineen nousulta ja makrofagien ja kollageenin kertymiseltä munuaisiin verrattuna villityypin hiiriin. Inflammasomin estäjähoito taas suojaasi hiiriä kokeelliselta verenpainetaudilta (19).

Toll-reseptori. TLR:t sijaitsevat vartijasolujen, kuten makrofagien, pinnalla ja kuuluvat tunnistukseen osallistuviin reseptoreihin. TLR:t tunnistavat elimistölle vieraita rakenteita ja aktivoivat soluja puolustusreaktion käynnistämiseksi. Rakenteet voivat myös olla isäntäelion omia kudovaurioissa vapautuvia biomolekyyliä (DAMPs, damage-associated

Ydinasiat

- ▶ Verenpainetaudin patogeneesi tunnetaan vielä puutteellisesti.
- ▶ Verenpainetaudissa vallitsee usein lievä tulehdustila.
- ▶ Arvellaan, että tietyt ärsykkeet, kuten runsaalle suolamäärälle altistuminen, voivat aktivoida immuunijärjestelmän verenpainetaudissa.
- ▶ Kaikilla immuunijärjestelmän soluilla näyttää olevan oma roolinsa verenpainetaudin patogeneesissä.
- ▶ Immuunijärjestelmän aktivaation ja tulehdustilan arvellaan ylläpitävän ja vaikeuttavan verenpainetautia sekä altistavan siihen liittyville elinvaurioille.

molecular patterns). Lukuisissa tutkimuksissa on todettu, että DAMPien välittämä TLR4:n epänormaali aktivaatio johtaa sydän- ja verisuonijärjestelmän häiriöihin ja haitalliseen uudelleen muovautumiseen – hiirikokeiden perusteella TLR4:llä voi olla oma roolinsa esimerkiksi vasemman kammion hypertrofian sekä verisuonten jäykistymisen patogeneesissä (20). Tätä aktivaatiomekanismia on epäilty puuttavaksi linkiksi tulehduksen ja verenpainetaudin välillä, sillä koe-eläinmallit ovat osoittaneet yhteyden TLR4:n ylössäätelyn ja verenpainetaudin välillä (20). TLR4:n estoa on tutkittu in vivo erilaisilla verenpainetaudin eläinmalleilla, muun muassa spontaanisti hypertensiivisillä rotililla, joilla se alensi verenpainetta ja pienensi verisuonten ylisupistuvuutta sekä vähensi IL-6:n ilmentymistä mesenteerisissä valtimoissa (21).

Komplementtijärjestelmä. Komplementitokit ovat CRP:n tavoin akuutin vaiheen proteiineja, joiden plasmapitoisuus lisääntyy tulehdusreaktioissa. Komplementtijärjestelmän aktiivisuuden ja verenpainetaudin kehittymisen välillä on havaittu yhteys. Kiinassa tehdyssä poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin 7 820 prehypertensiota sairastavalla potilaalla merkittävästi suurentuneita C3-pitoisuuksia (22). Ruotsalainen työryhmä havaitsi 2 178 miehen otokseen pohjautuneessa pitkittäistutkimuk-

sessä, että suuremmat C3-pitoisuudet ennakoivat verenpainetaudin kehittymistä. C4-pitoisuudella oli suora yhteys verenpainetasoihin vain poikkitaasetelmassa (23). Kääntäen on havaittu C3a- ja C5a-komplementtiresptorien puutoksen suojaavan poistogeenisiä hiiriä verenpaineen nousulta verenpainetaudin kokeellisissa mallissa (24).

T-solujen roolin on arvioitu olevan kriittinen verenpainetaudin patogeneesissä. Angiotensiini II:lle altistetuissa verenpainetaudin hiirimalleissa on havaittu T-solujen kertyvän perivaskulaariseen rasvakudokseen, jossain määrin verisuonten ulkokalvoon (25) sekä munuaisiin ja aiheuttavan sytokiinivälitteisesti munuaisissa ja verisuonissa toimintahäiriötä (26). Guzik kollegoineen myös osoitti, että RAG-1 -/- -hiiret, joilla ei ole kypsiä lymfosyyttejä, olivat suojassa farmakologisesti aiheutetulta verenpainetaudilta. T-solujen siirto näihin eläimiin hävitti suojan, mutta B-solusiirrolla ei ollut vastaavaa vaikutusta (25).

Opitun immuniteetin keskeinen piirre on immunologinen muisti. Itani ym. esittivät, että toistuvat hypertensiiviset ärsykkeet voisivat johtaa muisti-T-solujen kehittymisen kautta tilanteeseen, jossa uudet selvästi vähäisemmät ärsykkeet aiheuttavat verenpainetautiin sairastumisen (27). Teoriaa puoltavat työryhmän löydökset geneettisesti muunnelluilla hiirillä tehdyssä kokeessa. Siinä muisti-T-solujen kehittymiselle välttämättömien CD70-solujen puutos suojaasi koehiiriä sekä verenpaineen nousulta että munuaisvaurioilta villityypin hiiriin verrattuna malleissa, joissa verenpainetta suurentava infuusio uusittiin tauon jälkeen (27).

B-solut. T-solujen ohella myös B-solujen toiminnalla nähdään olevan keskeinen merkitys verenpainetautiin sairastumisessa. Eritoten plasmasoluiksi erikoistuneet B-solut tuottavat immunoglobuliineja, joiden suurentuneiden pitoisuuksien yhteys verenpainetautiin on ollut jo pidempään tiedossa (28). Aihealueen tutkimuksen uutena virstanpylväänä voidaan pitää Chanin työryhmän tuloksia angiotensiini II -infuusioita saaneilla koehiirillä. Infuusioilla oli yhteys B-solujen aktivaation ohella kiertävien IgG-vasta-aineiden viisinkertaistumiseen sekä merkittävään kertymiseen aortan ulkokalvoon.

Kääntäen voitiin infuusioiden jälkeen todeta, että kypsien B-solujen puutosta ilmentävillä geneettisesti muunnelluilla hiirillä IgG-pitoisuus ei suurentunut ja verenpaineiden nousu oli vähäisempää kuin villityypin verrokkihiirillä. Kypsien B-solujen puutos näytti suojaavan myös IgG:n ja edelleen makrofagien kertymiseltä aorttaan sekä aortan jäykistymiseltä pulssiaaltoanalyysillä mitaten (29). Myös vasta-aineiden spesifiteetin merkityksestä on alustavia tutkimustuloksia: verenpainetauti sairastavilla on todettu muun muassa tyypin I angiotensiini II -reseptoria sekä alfa1-adrenoreseptoria vastaan autovasta-aineita enemmän kuin verrokeilla (30).

Verenpaine autoimmuunitaudeissa ja immunosuppressanttihoidossa

Verenpainetaudissa vallitsevan tulehdustilan vuoksi autoimmuunitauteja sairastavien potilaiden verenpainetasoihin kohdistuu mielenkiintoa. Nivelreumaa, psoriaasia, SLE:tä, Sjögrenin oireyhtymää, systeemistä skleroosia ja erilaisia vaskuliitteja sairastavilla potilailla esiintyy enemmän verenpainetauti kuin väestössä yleensä (31).

Tutkimustieto immunosuppressiivisten lääkkeiden vaikutuksesta verenpainepotilailla on vähäistä. Pienessä tutkimuksessa, jossa aloitettiin joko psoriaasin tai nivelreuman hoitoon immunosuppressiivinen lääkitys lievää verenpainetauti sairastavilla potilailla, havaittiin mykofenolaattimofetiilihoidon olevan yhteydessä merkittävästi verenpaineen laskuun (32). Samankaltaisessa tutkimusasetelmassa todettiin ambulatoarisissa verenpainemittauksissa vastaava löydös TNF- α :n estäjä infliksimabilla nivelreumapotilailla (33). Hollantilaisen BeSt-tutkimuksen post hoc -analyysissä tutkittiin verenpaineiden muutosta ennen ja jälkeen vastatodetun nivelreuman immunosuppressiivista hoitoa. Verenpaine oli merkittävästi alhaisempi niillä, joilla taudin aktiivisuus oli vähäisempi, ja hoidon aikana infliksimabia saaneilla potilailla verenpaine oli matalampi kuin muilla immunosuppressanteilla hoidetuilla (34).

Eläinkokeissa mykofenolaattimofetiilihoito on estänyt verenpainetaudin patogeneesiä niin spontaanisti hypertensiivisillä, deoksikortiko-

steroniasetaatti-infuusiolle altistetuilla kuin Dahlin suolaherkillä rotilla. Näissä eri koeasetelmissa mykofenolaattimofetiili on muun muassa vähentänyt lymfosyyttien ja makrofagien infiltraatiota munuaisiin, oksidatiivista stressiä, munuaisvauriota sekä vasokonstriktiota ilmeisesti lymfosyyttejä estämällä (35). Angiotensiini II -infuusiomallissa taas TNF- α :n estäjä etanersepti on estänyt verenpainetaudin kehittymistä (25). Lukuisia muitakin immunosuppressiivisia lääkkeitä on kokeiltu verenpainetaudin kokeellisissa malleissa, ja julkaistuissa tutkimuksissa on yleensä raportoitu verenpaineen laskua hoidon seurauksena (36).

Verenpainetaudin kannalta keskeiset elimet tulehduksessa

Nykykäsityksen mukaan verenpainetaudin patogeneesissä immuunijärjestelmän aktivaatio johtaa muutoksiin sekä verisuoniston, hermoston että munuaisten toiminnassa. Sydämen ohella näiden elinten toiminta vaikuttaa keskeisesti edellä jo mainitun, verenpainetta määrittävän Ohmin lain suureisiin (6). Alustavia tutkimustuloksia on myös suoliston toiminnan ja verenpainetaudin yhteydestä: ihmis- ja eläinokoiden perusteella verenpainetaudissa saattaa vallita suoliston bakteeriflooran epätasapaino eli dysbioosi (37).

Verisuonet. Immuunipuolustuksen solujen kertyminen verisuoniin voi vaikuttaa jo mekaanisesti suonten läpimittaan ja täten ääreisvastukseen. Toisaalta T-solujen toiminta vaikuttaisi olevan tärkeä verenpainetaudin patogeneesille keskeisissä muutoksissa, joita ovat verisuonten harventuma (rarefaction), endoteelin toimintahäiriö (vasodilaatiokyvyn heikkeneminen) sekä valtimoiden jäykistymiseen johtava haitallinen rakenteen ja muodon muutos (remodelling) (26). B-solujen tuottamalla vasta-aineilla taas saattaa olla suoria paikallisia vaikutuksia reseptoreihin ja ionikanaviin, jotka liittyvät esimerkiksi vasokonstriktion säätelyyn (29,30). Siihen vaikuttaa myös vasodilaattori typpioksidin väheneminen hypertensiossa reaktiivisten happyyhdisteiden vaikutuksesta; T-solujen erittämä IL-17 näyttäisi säätelevän näiden happyyhdisteiden määrää (38).

Munuaisten rooli on ensisijainen kohonneen verenpaineen aiheuttamissa pysyvissä muutoksissa. Verenpainepotilaiden munuaisissa on havaittu makrofagien ja T-solujen kertymää (39,40). Ilmiön syyt ovat vielä epäselvät, mutta taustalla oleviksi mekanismeiksi on pohdittu kudonsvauriota, sympaattisen hermoston aikaansaamaa stimulaatiota tai suolan suoraan immuunijärjestelmää stimuloivaa vaikutusta. Immuunisolut voivat vapauttaa sytokiineja ja muita tekijöitä, jotka osallistuvat munuaisvaurion kehitykseen, suola- ja vesirententioon ja ääreisvastuksen kasvuun (11). Mattson työryhmineen on ehdottanut, että suolaherkän verenpainetaudin patogeneesin ensimmäiseen vaiheeseen ei osallistu immuunipuolustus, vaan tämä aktivoituu vasta, kun munuaiset ovat vaurioituneet suola-altistuksen suurentaman perfuusiopaineen myötä. Heidän mukaansa ilmiön toisessa vaiheessa immuunijärjestelmän aktivaatio johtaa suolan ja veden retention kautta verenpaineen suurenemiseen ja munuaisia vaurioittavaan noidankehään (11). Työryhmän tutkimustulokset Dahlin suolaherkillä rotilla ovat tukeneet tätä teoriaa: mykofenolaattimofetiililääkitys suojaasi suolaherkkiä rottia yllä kuvatulta patogeneesiltä (41).

Hermosto. Calvillo ja kollegat ovat esitelleet mekanismeja, joilla autonomisen hermoston ja immuunijärjestelmän vuorovaikutus voisi vaikuttaa verenpainetaudin patogeneesiin (17). Sympaattinen aktivaatio voi stimuloida hematopoieettisten kantasolujen ja progenitorisolujen ekstravasaatiota luuytimestä. Tämän seurauksena kehittyneet tulehdussolut voivat erikoistua aivoissa mikroglia soluiksi, ja niiden aktivaatiosta seuraava sytokiiniheritys lisää neuroinflammaatiota. Prohypertensiivinen ensiärsyke voi olla esimerkiksi angiotensiini II:n aiheuttama. Toisaalta krooninen psykologinen stressi voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin aktivaation, joka pitkäkestoisena johtaa verisuonissa verisuonten sisäpinnan suuntaisen jännityksen ja sytokiini tuotannon lisääntymiseen. Krooninen stressi voi myös lisätä sympaattisen hermoston aktivoitumisen kautta sytokiini tuotantoa. Lisämunuaisten ja sympaattisen hermoston erittämät noradrenaliini ja adrenaliini osallistuvat vasokonstrik-

tioon, ja tämän lisäksi tietyillä hermosolujen erittämällä peptideillä, kuten neuropeptidi Y:llä saattaa olla merkitystä vasokonstriktiossa ja immuunisolujen aktivaatiossa (17). Sydän- ja verisuonijärjestelmän, hermoston ja immuunijärjestelmän vuorovaikutus on monimutkainen, ja ymmärrys neuroimmunologian osuudesta verenpainetaudin patogeneesissä on vielä puutteellista.

Lopuksi

Immuunijärjestelmän aktivaation ja tulehduksen vaikutus on tunnistettu eritoten eläinkokeissa yhä tärkeämmäksi verenpainetaudin patogeneesissä. Mikään yksittäinen eläinkoemalli ei voi kuitenkaan kuvata täsmällisesti verenpainetaudin kehittymistä väestössä, koska taudin patogeneesi etenee ihmisillä hitaammin, useimmiten vuosikymmenten kuluessa. Eri immuunisolujen aktivaation syyt ja suhteelliset painoarvot verenpainetaudin patogeneesissä ovat vielä epäselviä ja vaativat paljon lisätutkimuksia. Siksi menetelmät, joilla voitaisiin yksilöllisesti estää primaarisen verenpainetaudin tulehduksellisia mekanismeja, eivät ole lähinäköpiirissä. Immunomodulatoristen lääkitysten haittavaikutuspotentiaalin vuoksi ei ole myöskään varmuutta siitä, tulisiko niistä käyttökelpoisia verenpainetaudin hoidossa. Koska verenpainetauti on kansanterveydellisesti tärkein ja edelleen puutteellisesti hoidettu verenkiertoelimistön sairaus, odotamme yhtä kaikki alan tutkimustyön jatkuvan sinnikkäästi. Saavutettujen tutkimuslöydösten perusteella on lievää tulehdustilaa ja verenpainetautia ehkäiseviä terveellisiä elintapoja syytä suositella kaikille. ■

VILLE LANGÉN, LT, sisätautien, geriatrian ja kardiologian erikoislääkäri

Turun kaupunginsairaala
Medisiininen toimialue, Tyks

JARI LAUKKANEN, LT, professori, kardiologian erikoislääkäri

Sisätaudit, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
Kliinisen lääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto

TEEMU NIIRANEN, LT, professori, sisätautien erikoislääkäri

Sisätautioppi, Turun yliopisto
Kansantautien tutkimusyksikkö, THL
Medisiininen toimialue, Tyks

KIRJALLISUUTTA

- Williams B, Mancia G, Spiering W, ym. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
- World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO 2013.
- Salomaa V. Verenpaineen genetiikka. *Duodecim* 2014;130:1099–107.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, ym. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 2011;57:132–40.
- Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, ym. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart* 2019;105:686–92.
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, ym. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019;19:517–32.
- Okuda T, Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med* 1967;25:257–64.
- White FN, Grollman A. Autoimmune factors associated with infarction of the kidney. *Nephron* 1964;1:93–102.
- Svensden UG. The role of thymus for the development and prognosis of hypertension and hypertensive vascular disease in mice following renal infarction. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976;84:235–43.
- Tikkanen I, Fyhrquist F, Miettinen A, ym. Hypertension immunologia. *Duodecim* 1980;96:284–8.
- Mattson DL. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:290–300.
- Justin Rucker A, Crowley SD. The role of macrophages in hypertension and its complications. *Eur J Physiol* 2017; 469:419–30.
- Dörrffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, ym. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:113–7.
- Kirabo A, Fontana V, De Faria APC, ym. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest* 2014;124:4642–56.
- Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, ym. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19:149–54.
- Yao YS, Chang WW, Jin YL. Association between TNF- α promoter -308G/A polymorphism and essential hypertension in the Asian population: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2017; 18:1470320317741066.
- Calvillo L, Gironacci MM, Crotti L, ym. Neuroimmune crosstalk in the pathophysiology of hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:476–90.
- Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, ym. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Circ Physiol* 2006;290:H935–40.
- Krishnan SM, Dowling JK, Ling YH, ym. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice. *Br J Pharmacol* 2016;173:752–65.
- Nunes KP, de Oliveira AA, Mowry FE, ym. Targeting toll-like receptor 4 signalling pathways: can therapeutics pay the toll for hypertension? *Br J Pharmacol* 2019; 176:1864–79.
- Bomfim GF, Echem C, Martins CB, ym. Toll-like receptor 4 inhibition reduces vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2015;122:1–7.
- Bao X, Meng G, Zhang Q, ym. Elevated serum complement C3 levels are associated with hypertension in an adult population. *Clin Exp Hypertens* 2017;39:42–9.
- Engström G, Hedblad B, Berglund G, ym. Plasma levels of complement C3 is associated with development of hypertension: a longitudinal cohort study. *J Hum Hypertens* 2007;21:276–82.
- Chen XH, Ruan CC, Ge Q, ym. Deficiency of complement C3a and C5a receptors prevents angiotensin II-induced hypertension via regulatory T cells. *Circ Res* 2018;122:970–83.
- Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, ym. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007;204:2449–60.
- Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, ym. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension* 2014;64:1108–15.
- Itani HA, Xiao L, Saleh MA, ym. CD70 exacerbates blood pressure elevation and renal damage in response to repeated hypertensive stimuli. *Circ Res* 2016; 118:1233–43.
- Ebringer A, Doyle AE. Raised serum IgG levels in hypertension. *Br Med J* 1970; 2:146–8.
- Chan CT, Sobey CG, Lieu M, ym. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2015;66:1023–33.
- Liao YH, Wei YM, Wang M, ym. Autoantibodies against AT1-receptor and α 1-adrenergic receptor in patients with hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25:641–6.
- Taylor EB, Wolf VL, Dent E, ym. Mechanisms of hypertension in autoimmune rheumatic diseases. *Br J Pharmacol* 2019; 176:1897–913.
- Herrera J, Ferrebuz A, MacGregor EG, ym. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:5218–25.
- Yoshida S, Takeuchi T, Kotani T, ym. Infliximab, a TNF- α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J Hum Hypertens* 2014;28:165–9.
- Klarenbeek NB, Van Der Kooij SM, Huizinga TJW, ym. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1342–5.
- Moes AD, Severs D, Verdonk K, ym. Mycophenolate Mofetil aenuates DOCA-salt hypertension: effects on vascular tone. *Front Physiol* 2018;9:578.
- Bomfim GF, Cau SBA, Bruno AS, ym. Hypertension: a new treatment for an old disease? Targeting the immune system. *Br J Pharmacol* 2019;176:2028–48.
- Wilck N, Matus MG, Kearney SM, ym. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature* 2017;551:585–9.
- Madhur MS, Lob HE, McCann LA, ym. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension* 2010;55:500–7.
- Hughson MD, Gobe GC, Hoy WE, ym. Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites. *Am J Kidney Dis* 2008;52:18–28.
- Sommers SC, Relman AS, Smithwick. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am J Pathol* 1958;34:685–715.
- De Miguel C, Das S, Lund H, ym. T lymphocytes mediate hypertension and kidney damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R1136–42.

SIDONNAISUDET

Ville Langén: Luentopalkkio (MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis)

Jari Laukkanen: Ei sidonnaisuuksia

Teemu Niiranen: Ei sidonnaisuuksia

VASTUOTOIMITTAJA

Seppo Meri