

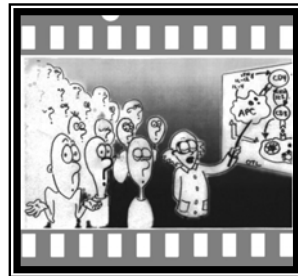
**Muutuv väliskeskkond
ja meie immuunsüsteem
(lühendatult)**

Raivo Uibo

Akadeemiline loeng 6. mail 2009.a.

- Ülemaailmne immunoloogia päev – 29. aprill 2009

**IMMUNOLOOGIA JA ÜLDSUS –
ÜHENDAMAS TEADUST JA TERVIST**



**200 aastat Charles Darwini sünnist
150 aastat raamatut “Liikide tekkimine”**

25 aastat Eesti Immunoloogide Seltsi

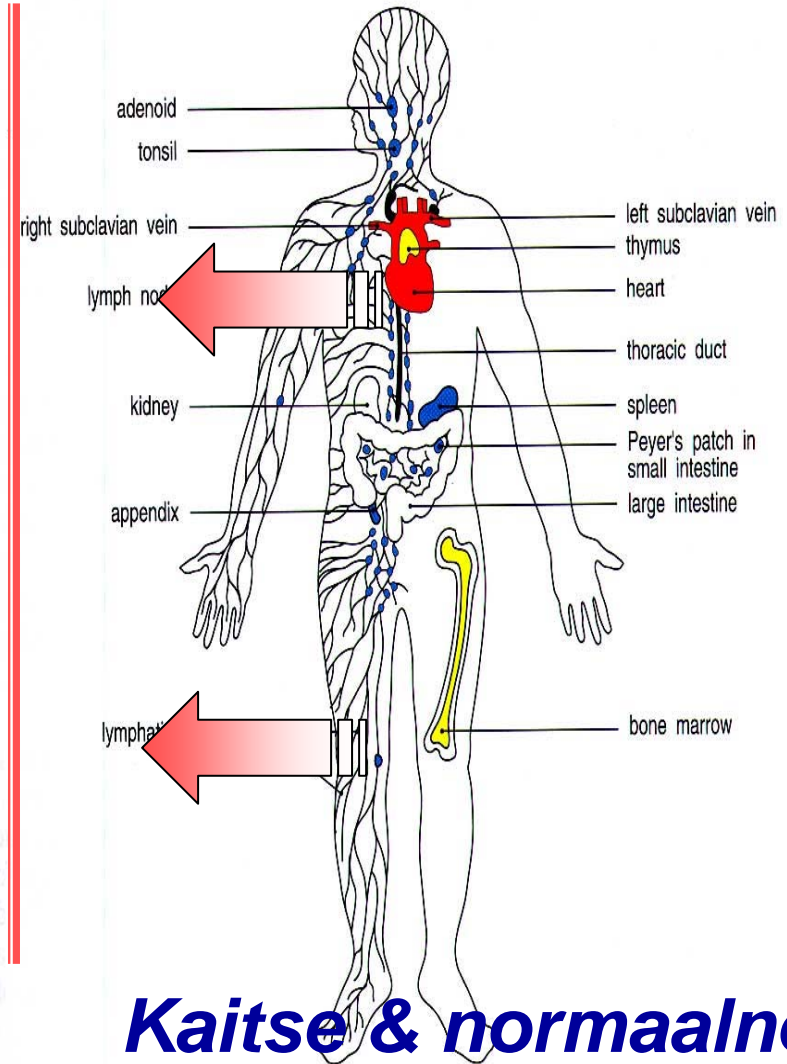
Väliskeskkond

Patogeensed mikroorganismid, toksilised ained, füüsikalised mõjurid jms.

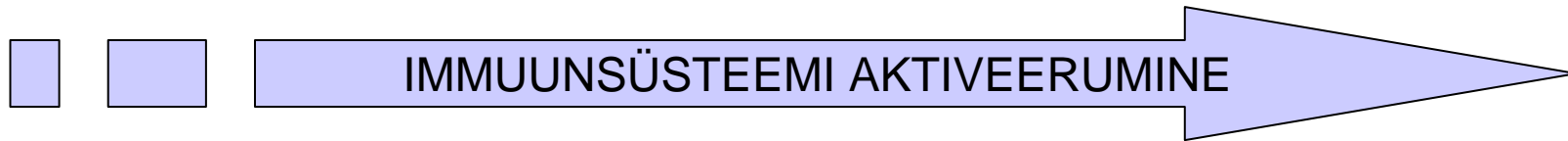
Mittepatogeensed mikroorganismid, toit jms.



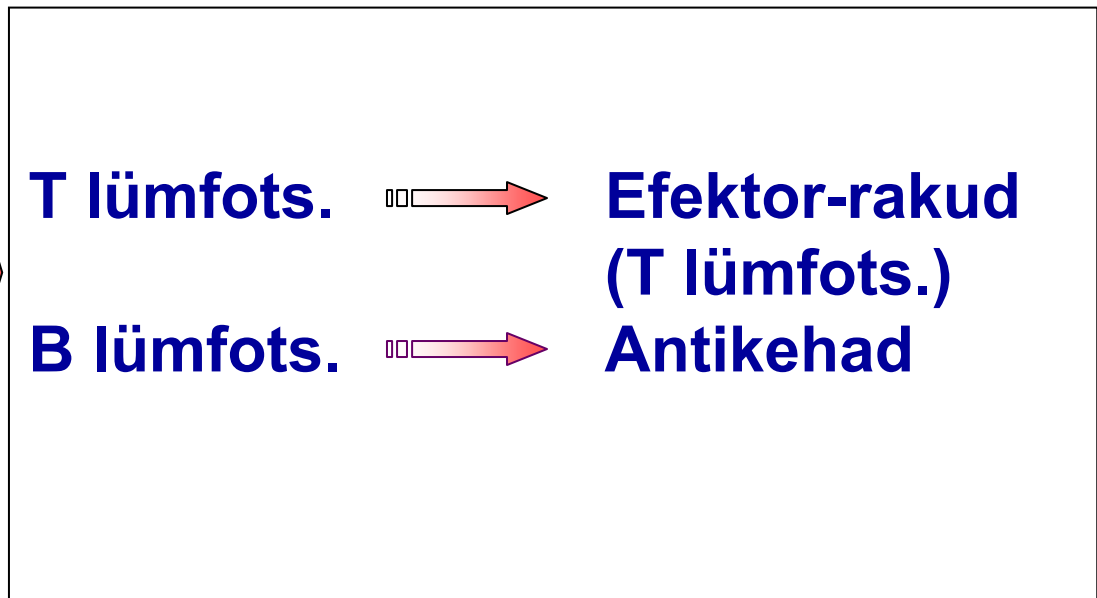
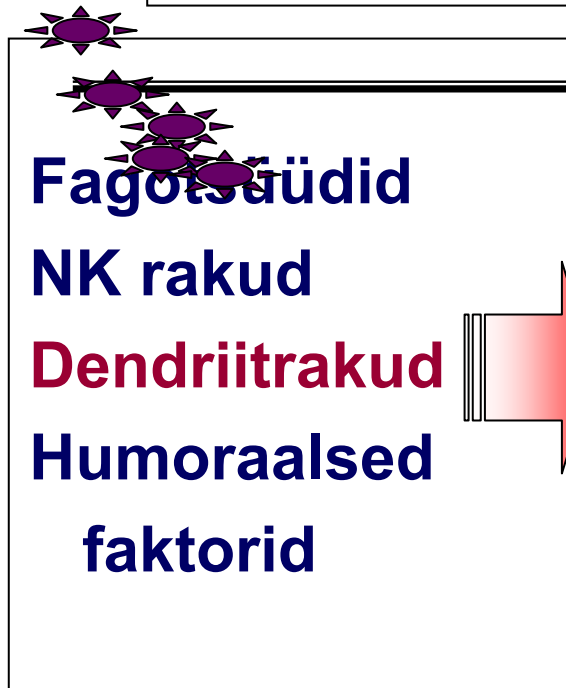
IMMUUUNSÜSTEEM



Kaitse & normaalne homeostaas



Füüsikaline barjäär

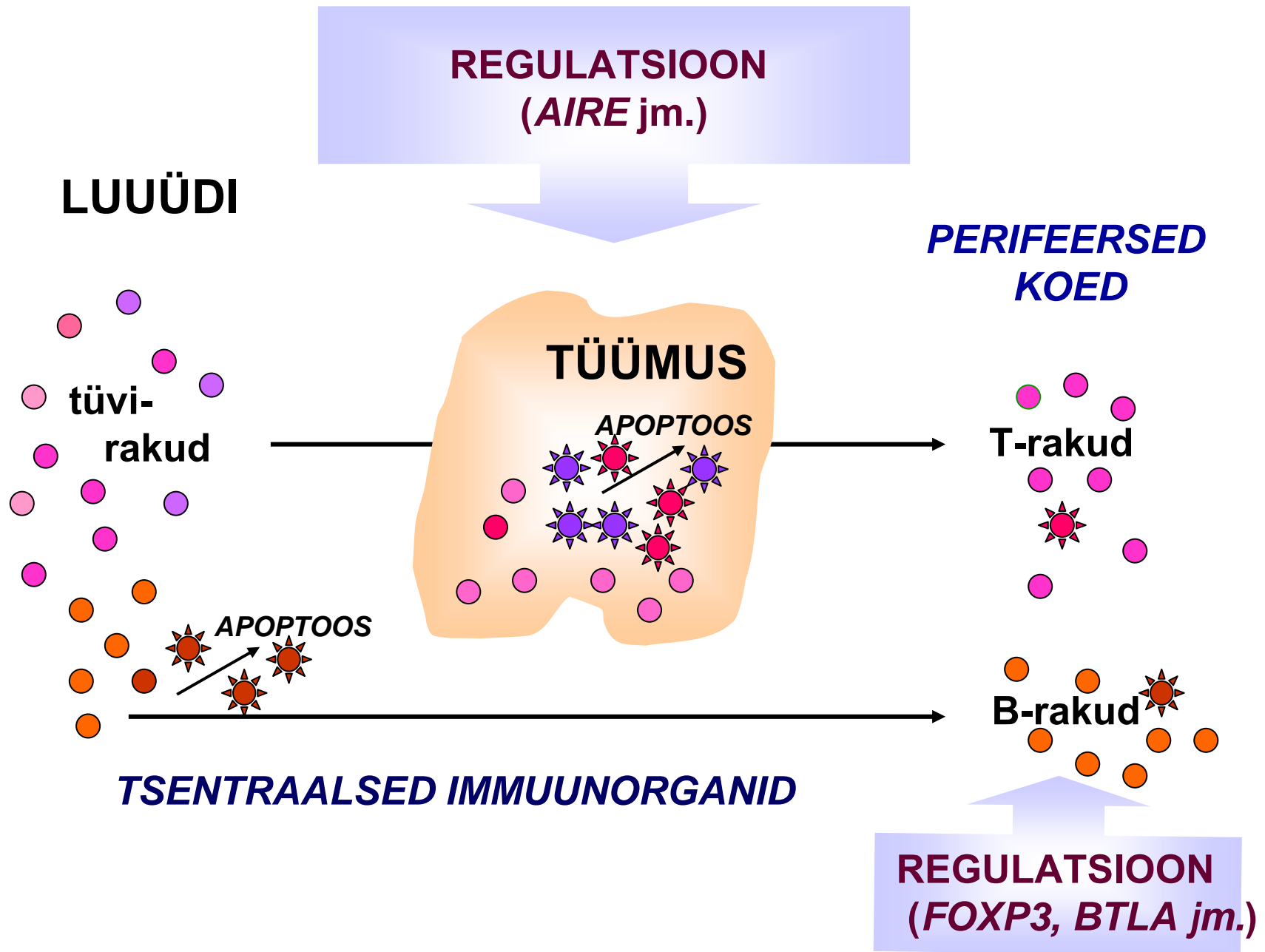


0 6 12 t.

1 3 5 päeva

Loomulik immuunsus

Spetsiifiline (omandatud) immuunsus



Väljakutsed meie immuunsüsteemile

**Jätakuvalt ulatuslikumad
muutused
väliskeskkonnas**



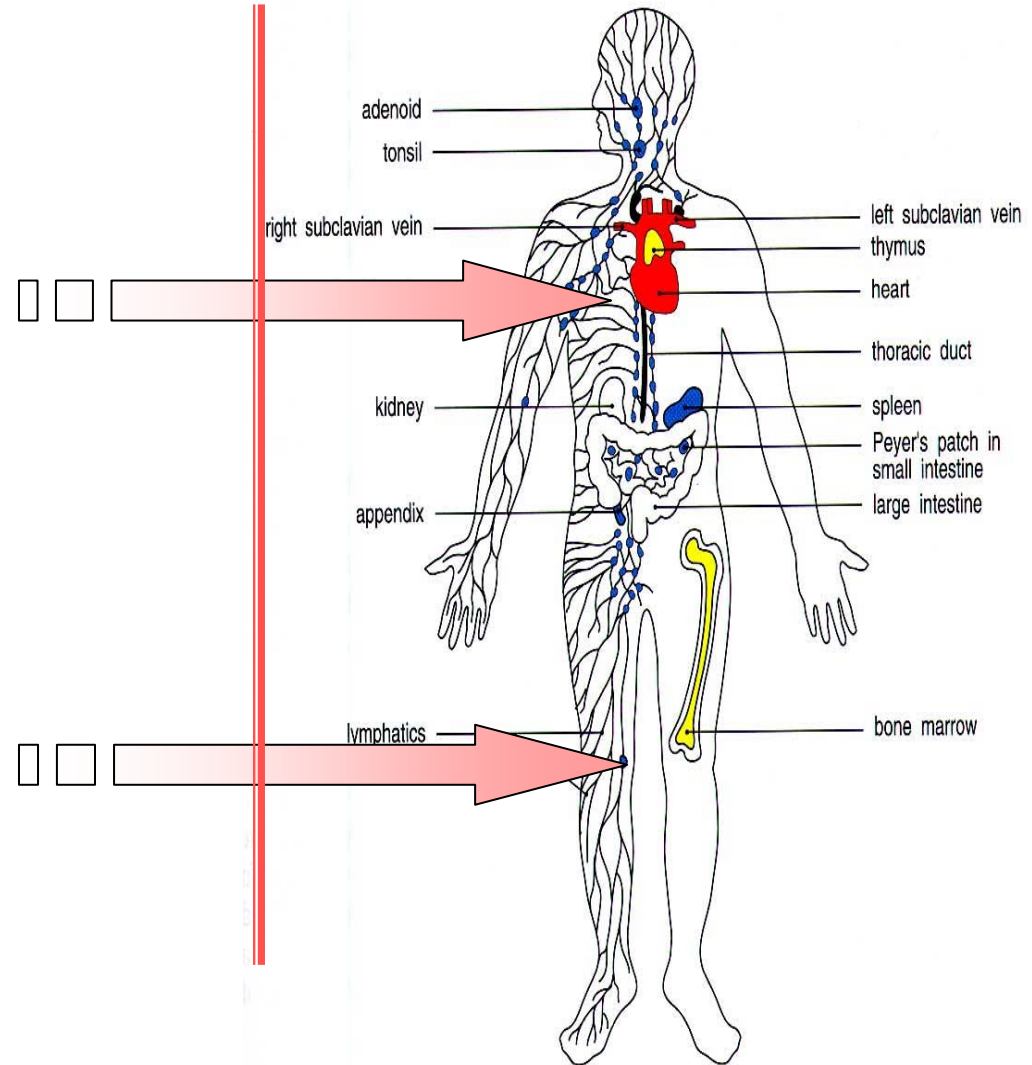
**Sotsiaalsed muutused,
muutused toitumistavades,
uued ravimid jne.**

IMMUUNSÜSTEEM

Väliskeskkond

Patogeensed mikroorganismid, toksilised ained, füüsikalised faktorid jms.

Mittepatogeensed mikroorganismid, toit jms.



Funktsiooni muutus

Immuunsüsteemile mõjuvate välisfaktorite toime

Otsene toime:

- allergeenidena jt. antigeenidena
- meie rakukomponentide modifitseerimine
 - immuunreaktsioonid
 - autoimmuunreaktsioonid

Kaudne toime:

**- eeskätt mõju immuunsüsteemi
regulatsioonile**

Raskemetalli-ioonid (Hg, Cd, Ni, Be, Pb jt.)

Asbest

Radiatsioon

Nanopartiklid ?

Dobrovolskaja, 2008

Dioksiinid, furaanid ja polüklooritud bifenüülid (PCB)

Mõju arüül-süsivesinike retseptorile (AHR)

(Regulatoorsed T lümfotsüüdid, Th17 jt.)

Veldhoen jt., 2008

Ho jt., 2008

jne.

Mikroorganismid mõjurina

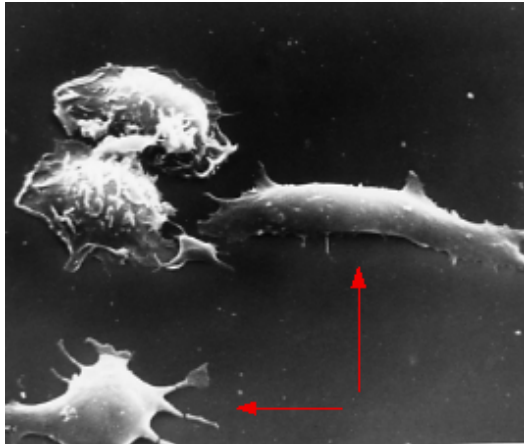
“hügieenihüpotees”

lapsea infektsioonid ↓

“vanade sõprade” hüpotees

indigeensed bakterid, sooleparasiidid ↓

**Organismis on suhetes keskne koht
dendriitrakkudel – nad on väliskeskkonna
muutuste sensorid**



→ DENDRIITRAKUD

*Steinman jt., 1979
kes sai tööde eest dendriitrakkude jm.
eest Laskeri auhinna (2007)*

Immuuntolerantsi kujunemist tähtsamate allergeenide suhtes toetab

- **Elamine maatalus, kus on loomapidamine (farm)**
- **Nn. traditsiooniline eluviis**
- **Allergeenide paljusus lähikeskkonnas**
- **Pastöriseerimata lehmapiima kasutamine**
- **Rinnapiim 4.-6. elukuuni**
- **Suitsetamisest loobumine raseduse ajal**

jm.

***Scientific Rationale for the
Finnish Allergy Programme 2008-2018***

**Inimeste immuunsüsteemi funktsiooni
muutuse tulemus → muutused
allergia- ja autoimmuunhaiguste levimuses**

NB! Ka lemmikloomadel leitakse järjest sagedamini
allergiat ja autoimmuunhaigusi

Autoimmuunhaiguste levimuse geograafiline varieeruvus

**I tüübi (insuliinisõltuv)
diabeet**

> 15x erinevus Euroopas
Knip jt., 2005

Süsteemne luupus

10x erinevus mustadel
Aafrikas ja USA-s
Bae jt., 1998

Mitmed autoimmuunhaigused

põhja-lõuna gradient
Euroopas

Bach jt., 1994

Autoimmunhaiguste levimus

Reumatoidartriit (RA) Suurbritannias:

- 800 keskaegsel inimskeletil ei leitud RA muutusi

Rogers jt. 1990

- praegu elanikkonnas 1,16 %-l naistest ja 0,44 %-l meestest esineb RA

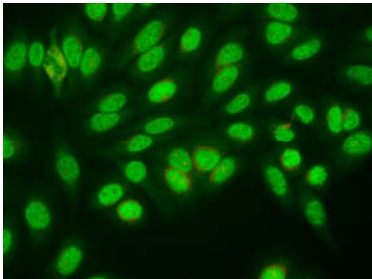
Symmons jt. 2002

Primaarne biliaarne tsirroos, põletikuline soolehaigus, I tüüpi suhkurtõbi ja tsöliaakia:

- veel möödunud sajandi keskel harvaesinevad
- nüüd sagedased (tsöliaakia – 0,3 - 2 % Euroopa elanikkonnast)

Autoimmuunhaiguste levimus - 5 (7) % elanikkonnast

Enamlevinud autoantikehade võrdlev levimus kahes juhuslikult valitud noorte täiskasvanute kogumis

	<i>Tartu</i> (<i>n</i> – 448)	<i>Uppsala</i> (<i>n</i> – 532)	<i>P</i>
tuuma a. (ANA)	7.4 %	12.4 %	
 IgM	14/448	42/532	<0.01
IgG	16/448	26/532	<0.01
mao limaskesta a.	4.2 %	2.4 %	
kilpnäärme a.	2.9 %	2.3 %	
retikuliini (R1) a.	0.2 %	1.1 %	

Allergiahaiguste levimus

Allergia Suurbritannias:

- Allergia levimuse tõus viimase 20 a. jooksul
ca 3 korda

Royal Colleague of Physicians, UK, 2006

IgE uuringud Soomes ja Venemaa Karjalas:

	<u>SOOME</u>		<u>KARJALA</u>	
Allergeen-spetsiifiline IgE:				
kassikarvad	11 %	vs.	2 %	
kask	11 %	vs.	2 %	
muna	6 %	vs.	3 %	
Kokku	22 %	vs.	6 %	p < 0,001

Seiskari jt., 2007

Näited kahest haigusest, mille levimus on viimastel aastatel jätkuvalt kasvanud

- tsöliaakia
- I tüüpi diabeet

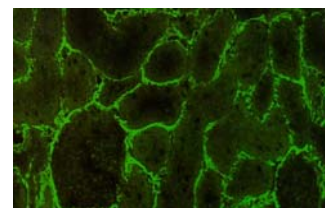
Tsöliaakia

- autoimmuunne peensoole limaskesta atroofia

Rohkem kui 95 %-l haigetest esinevad HLA-DQ2 või/ja DQ8 alleel(id). Haigetel esinevad koe transglutaminaasi vastased autoantikehad (anti-tTG), varem määratud kui

endomüüseumi antikehad:

*NISU
gluteen
jt.
prolamii-
nid*



Norm. limaskest



Limaskesta atroofia

Ravi: nisu, rukki, odra (kaera?) vaba dieet
e. nn. gluteenivaba dieet



Tsöliaakia levimuse muutused

(haigusjuhud on leitud elanikkonna sõeluuringutes)

Soomes:

1978-1980	76/6993 (1,05 %)	
2000-2001	124/6402 (1,94 %)	<i>(Lohi jt., 2007)</i>

Eestis:

1990	0/1464	<i>(Uibo jt., 1993)</i>
1998-1999	4/1160 (0,34%)	<i>(Ress jt., 2007)</i>

Tsöliaakia võrdlev levimus Soomes (3654 uuritut) ja Venemaa Karjala (1988 uuritut) osas

Anti-tTG (marker-autoantikehad):

Soomes	1,4 % (kõrge tiiter!)	
	(sealjuures HLA-DQ2 + seas 7,4 %)	
V. Karjalas	0,6 %	
	(sealjuures HLA-DQ2 + seas 2,9 %)	
	P = 0,005	P = 0,03

Diagnoositud tsöliaakiajuhud:

Soomes	1: 107
V. Karjalas	1: 496

Kondrashova, EPIVIR Group, 2008

Tsöliaakiat vallandavate teraviljade koguse suurenemine Eesti imikute toidus aastatel 1994-1999 (ööpäevane tarbimine)

6 kuu vanused lapsed:

1994 = 4.9 g

1999 = 12.1 g

= tarbimine suurenes

2.5 korda

(p = 0.0242)

K. Mitt, O. Uibo, 2001

12 kuu vanused lapsed:

1994 = 38.5 g

Samal ajal - 77.4 g Rootsis (2 x)

58.6 g Soomes (1.5 x)

Tsöliaakia levimuse tõusu põhjuseks ei saa olla ainult gluteeni jt. sarnaste prolamiinide tarbimise üldine suurenemine

Siin tuleb põhjusi otsida ka mujalt...

- imikute puudulik (alla 4 kuu) rinnaga toitmine

Agostoni jt., 2008

- infektsioonid (N: sage rotaviirusinfektsioon)

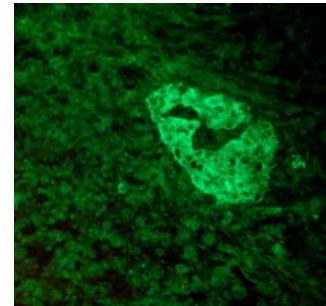
Stene jt., 2007

jt. immuunsüsteemi funktsiooni mõjutavad faktorid (N: muutused soole mikroflooras - kommensaalide tasakaalu häirumine)

I tüübi (insuliinisõltuv) diabeet

-progresseeruv pankrease saarekeste insuliini tootvate β -rakkude autoimmuunne kahjustus, mille tulemusena kujuneb välja insuliini puudulikkus

**Seos HLA-DR3/DQ2
ja HLA-DR4/DQ8 alleelidega.**



Haigetel esinevad pankrease saarekeste vastased autoantikehad kuid-aastaid enne kahjustuse kliinilist avaldumist:

IFT leitavad autoantikehad (ICA)
glutamaadi dekarboksülaasi vastased ak.(GADA)
türosiini fosfataasi IA-2 vastased ak. (IA-2A)
insuliini vastased ak. (IAA)
Zn transporter'i vastased ak. (ZnT8A)


Haigestumus I tüübi diabeeti

(kuni 14 a. vanuses 100 000 lapse kohta aastas)

Soomes	1990-1994	36,5
Rootsis	1978-1997	21,1-31,9
Saksamaal	1988-1995	14,2
Ungaris	1987-1997	10,7
Eestis	1983-1996	10,2
Pakistanis	1989-1993	1,0

Geeni-polümorfismide uuringud Eesti diabeedihaigetel

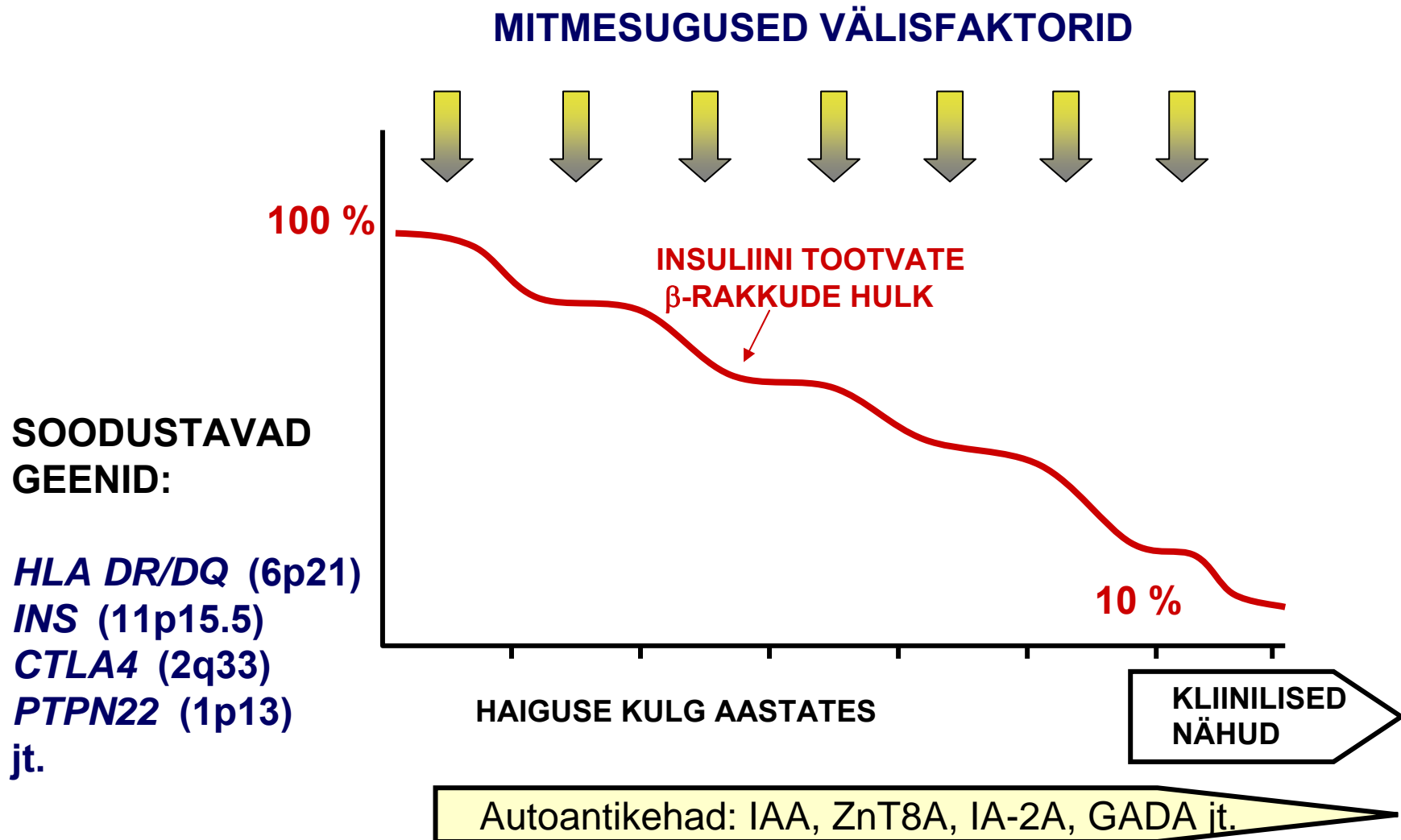
370 I ja II tüüpi diabeediga haiget (60 % kõigist registreeritud diabeedihaigetest ühes populatsioonivalikus) ja kontrollisikud:

	 <i>I tüüp</i>	<i>II tüüp</i>	<i>Kontr.</i>
	n - 69	n - 301	n -158
Insulin -2221 MspI C/T			
CC	84.1 %*	61.5 %	56.6 %
CT	15.9 %	33.5 %	39.6 %
TT	-	5.0 %	8.8 %
CTLA-4 +49 A/G			
AA	26.1 %	27.6 %	31.6 %
AG	42.0 %	50.5 %	53.8 %
GG	31.9 %**	21.9 %	14.6 %

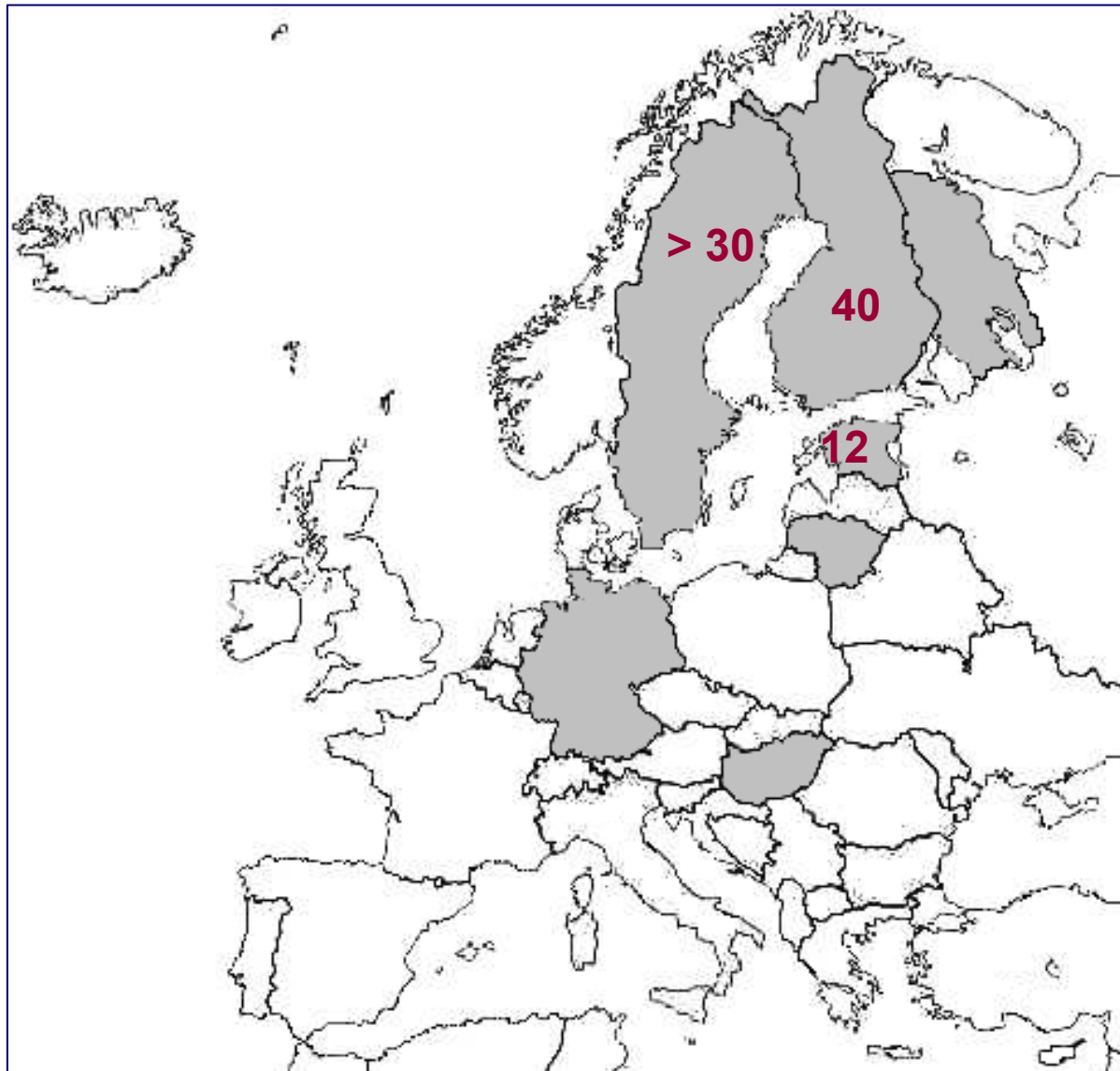
* OR=3.63; ** OR=2.80

Haller et al., 2004

I tüüpi suhkurtõve tekke üldskeem



INCO-Copernicus EPIVIR uuring (1998 EU)



I tüübi suhkurtõve
esmasjuhud
(100 000 el. kohta
aastas)

TABLE II. Proportion (%) of seropositive pregnant women (neutralizing antibodies).

Year	Antibody specificity	Finland		Estonia and Karelia
		1983	2001	2000
<u>titer >1/4</u>		N=200	N=200	N=200
	CBV4	65.5 ^a	57.5	85.7 ^b
	CBV5	58.0	53.0	71.9 ^b
	CAV9	64.0	65.0	90.5 ^b
	EV9	41.5	40.5	85.7 ^b
	multiple neutralizing antibodies (3 or 4)	43.7	38.7	84.6 ^b ←
<u>titer >1/256</u>		N=200	N=200	N=200
	CBV4	46.0	41.0	47.8
	CBV5	24.5 ^a	16.0	17.2
	CAV9	50.5	51.5	64.2
	EV9	19.0	21.5	34.0 ^c
	multiple neutralizing antibodies (3 or 4)	16.1	11.1	19.9 ^a ←

CBV4, Coxsackie B 4 virus; CBV5, Coxsackievirus 5; CAV 9, Coxsackie virus A 9; EV9, echovirus 9

^aP<0.05 ; ^b P<0.0001; ^cP<0.01 when compared to year 2001 samples from Finland.

Viskari jt., 2005

Väliskeskkond ja I tüüpi diabeet

- Toit
 - Lehmapiima valgud
 - Gluteen jt. taimsed valgud
 - Nitraat/nitrit
 - D-vitamiini puudus
 - Sage süsivesinikke ja valke sisaldava toidu tarbimine
- Toksiinid
 - alloksaan,
 - N-nitroso-ained jt.
- Mikroorganismid
 - mumps
 - rubella,
 - CMV, EBV
 - enteroviirused
 - retroviirused
 - rotaviirused
- Hügieeni-standard
- Psühhosotsiaalsed faktorid
- Füüsikalised faktorid
 - jt.

Knip'i (2003) järgi

MEIE EDASISED UURINGUD

EL uurimisprojekt F2-2008-202063

I tüüpi diabeedi patogenees – hügieeni hüpoteesi testimine (2008-2013)

13 partnerit Soomest, Saksamaalt, Hollandist, Venemaalt, Eestist

Eestist osalevad Tartu Ülikool, Tartu Ülikooli Kliinikum ja OÜ Immunotron

*“If you think research is expensive,
try disease”*

M. Lasker

