

## IMMUUNSÜSTEEMI MUUTUSED POSTNATAALSES ARENGUS

Toomas Remmelkoor, Sulev Kuuse

Immuunsus on organismi kaitsevõime kehavõraste ainete (antigeenide) vastu; siia alla kuuluvad kõik organismi kaitsereaktsioonid, mis eristavad "oma" "mitteomast". Selles mõttes on ka sügoidi kinnitumine emakaseinale reaktsioon, mis kutsub esile immuunvastuse [11].

Immuunsüsteemi evolutsioonis on eristatud järgmisi tasemeid: kvaasiimmuunsus (eristatakse "oma" "mitteomast"), lihtne rakuline immuunsus (on olemas immuunmälu) ja integreeritud rakuline ning humoraalne immuunsus (on eristunud T- ja B-lümfotsüüdid). Humoraalsest immuunsusest rääkisid esimestena Emile Roux ja Alexandre J. E. Yersin (1904) ning rakulise immuunsuse teooriast Elie Metchnikoff (1903). Kõrgemate loomade immuunvastuse kujunemisel mängivad rolli kahte tüüpi rakud: fagotsüüdid ja lümfotsüüdid. Mononukleaarsete fagotsüütide esindajateks on perifeerse vere monotsüüdid ning makrofaagid e erinevates kudedes. Lümfoidsüsteemi eellasrakud tekivad loote rebukotis, maksas, põrnas, Fabriciuse paunas ja luuüdis. Seejärel toimub eellasrakkude diferentseerumine tüümuses või Fabriciuse paunas (lindudel) ja loote maksas ning luuüdis (imetajatel). Edasi migreeruvad lümfoidsüsteemi rakud lümfisõlmedesse ja põrna [1, 4, 9].

Organismi postnataalses arengus avalduvad mitmed tendentsid ja häired, mis viivad haiguste väljakujunemisele. Nendeks on näiteks DiGeorge'i sündroom (kõrvalkilpnäärme alaareng), Nezelofi sündroom (diferentseerumata tüümus), Iwemarki sündroom (maksa agenees), Chediak-Steinbrink-Higashi sündroom (granulotsüütide diferentseerumise, NK- /natural killer/ rakkude funktsiooni ja K- /null/ rakkudest tingitud antikeha-sõltuva rakulise tsütotoksilisuse /ADCC/ häired), retikulaarne düsogenees (T-, B-rakkude, granulotsüütide, monotsüütide vähesus), äge kombineeritud immuundefitsiitsus /SCID/ (T- ja B-rakkude vähesus), X-liiteline agammaglobuliineemia /XLA/ (B-rakkude vähesus, tsirkuleerivate immuunglobuliinide oluline vähenemine), Wiskott-Aldrichi sündroom /WAS/ (T-rakkude arvu vähenemine).

Suhteliselt vähe on uuritud vananemisega seotud muutusi fülogeneetiliselt vanimate immuunrakkude - mononukleaarsete fagotsüütide (monotsüüdid ja makrofaagid) omadustes kõrgematel organismidel. On leitud, et makrofaagide arv, fagotsütaarne ja lüsoosomaalne aktiivsus tõusevad koos elueaga [5]. Võib-olla väheneb selle tulemusena aga reaktsioonivõime "nõrkade" (sealhulgas kasvajate) antigeenide väikestele doosidele. On teada, et kasvajate avaldumise tõenäosus vananemisel tõuseb. Samuti võib esineda kontrollimatu rakkude proliferatsioon, mis viib lümfoomide, leukooside ja müeloomide tekkele. Nii võib näiteks *c-myc* protoonkogeeni kontrollimatu ekspressioon põhjustada B-rakulise neoplaasia väljakujunemist, kusjuures algpõhjuseks on sageli Epstein-Barri

viirusinfektsioon [10]. Täpsemad põhjuslikud mehhanismid organismi vananemise, immuunpuudulikkuse ja neoplaaside suurenenud arvu vahel on aga teadmata [6].

Lümfotsüütide tüvirakkude arv luuüdis ei muutu ontogeneesi käigus. Küll aga võib väheneda nende proliferatsiooni ja diferentseerumise kiirus [6, 7].

Kõige markantsem näide immuunsüsteemi ontogeneesis toimuvast muutusest on tüümuse ehk harkelundi taandareng pärast organismi suguküpsuse saavutamist. Selle kohta, kas tüümuse involutsioon vähendab märkimisväärselt T-lümfotsüütide summaarset arvu, on vastuolulisi andmeid [vrdl. 2, 3, 7], kuna tüümuse kui endokriinorgani roll on lõpuni selgitamata. Igatahes ei ole täheldatud ühegi T-rakkude spetsiifilise populatsiooni elimineerumist selle tagajärjel. Küll aga on T-rakkudel vananemise käigus leitud palju funktsionaalseid defekte, samal ajal kui B-rakkude ja makrofaagide juures on rõhutatud nende intaktsuse säilumist [2].

T-lümfotsüütide peamised funktsionaalsed muutused organismi vananemisel on järgmised: rakkude mitogeenidest sõltuva proliferatsioonivõime langus; T-rakkude kasvufaktori (TCGF) tootmise langus; suurenenud tundlikkus prostaglandiinide inhibeerivale toimele; kõrge afiinsusega antigeenireseptoreid omavate rakkude arvu vähenemine; langus T-rakkude poolt vahendatud resistentsuses mükobakteriaalsetele, viirus- ja seeninfektsioonidele; nõrgenenud reaktiivsus koesiirdamise ja kasvajate suhtes; muutused T-helperite koöperatsioonis B-rakkudega [2, 3, 6].

Kooskõlas muutustega rakulises immuuniteedis, toimuvad reeglipärased nihked ka humoraalses immuuniteedis. Nii langeb organismivälisele, heteroloogsetele antigeenidele vastavate antikehade toodang, suureneb aga autoantikehade ja vastavate immuunkomplekside kontsentratsioon. Samas jääb perifeersete B-lümfotsüütide koguarv enam-vähem konstantseks [3]. Seega toimuvad muutused vananemisel kahesuunaliselt: ühelt poolt on tendents immuunpuudulikkusele (eeldab kõrget supressor-T-rakkude jms. mehhanismide aktiivsust), teiselt poolt võimenduvad autoimmuunreaktsioonid ja avalduvad vastavad haigused (eeldab madalat supressormehhanismide aktiivsust).

Ülaltoodud paradoksi üks lahendusi on võimalus, et eksisteerib mitu erinevat supressor-rakkude alampopulatsiooni. Teine võimalus on, et need kaks tendentsi ei välista teineteist, vaid on ühe ja sama nähtuse eri ilmingud. Siingi on kaks, sealjuures täiesti vastandlikku hüpoteesi. Esiteks: supressor-rakud aktiveeritakse kaitsemehhanismina ontogeneetilisel järjest tugevneva autoantikehade produktsiooni vastu. Tagajärjeks on kõrvalefekt, mil tekib immuunpuudulikkus väliste antigeenide suhtes. Sellega on kooskõlas oletus, et tüümuse taandareng võib olla evolutsiooniline kaitsemehhanism autoimmuunsuse nõrgendamiseks. Teiseks: primaarseks on immuunpuudulikkus väliste antigeenidele, millele organism püüab vastu seista supressormehhanismide nõrgendamisega. See omakorda vabastab kontrolli alt autoimmuunreaktsioonid [2].

Milline ka ei oleks supressioon (regulatsioon), on autoimmuunsuse tekkeks vajalikud ka vahetud põhjused. Nendeks oleksid: 1) organismi kahjustustega või haigustega seoses "eksponeeruvad" immuunrakkudele uued, olgugi et autoloogsed antigeenid, mille vastu pole eelnevalt immuutolerantsust välja kujunenud; 2) viirus-

infektsiooni või mutatsiooni tulemusena võivad organismi rakud hakata tootma uusi antigeene; 3) mutatsioonid põhjustavad uute B- või T-rakkude kloonide teket; 4) autoantikehi tootvad B-lümfotsüüdid on organismis kogu aeg olemas, neid ei elimineerita, vaid normaalolekus ainult supresseeritakse [6, 7]. Autoimmuunhaigused on sageli seotud viirusinfektsiooniga. Mitmed haigused (türeotoksikoos, pronkstõbi ehk Addisoni tõbi, reumatoidartriit, Addison-Biermeri ehk pernitsiosne aneemia, suhkruhaigus, amüloidoos) ilmnevad organismi vananedes. Samas võib sklerodermiast ja lihasedüstroofiast rääkida kui autoimmuunhaigustest, mis võivad ilmneda ontogeneesi varasematel etappidel [8].

Immuunfunktsioonide ealise iseloomuga defektide vältimiseks või raviks on välja pakutud mitmeid põhimõttelisi võimalusi, mida on katseloomadel ka uuritud. Sellisteks võimalusteks oleksid näiteks toidu kalorsuse vähendamine, immuunkompetentsete rakkude siirdamine (ka samale isendile teatud ajavahemike järel), kirurgilised meetodid (põrna ja tüümuse eemaldamine), ravimite (hormoonide) kasutamine, kehatemperatuuri alandamine (kaladel) [6].

Täheldades immuunsüsteemi erilist osa vananemise kui protsessi aeglustamisel või kiirendamisel, on mitmete uurijate poolt (1969, R. Walford ja 1974, F.M. Burnet) välja pakutud vananemise immuunteooria. Selle järgi pole nihked immuunsüsteemis ning sellega seotud haigused mitte vananemise lihtsateks ilminguteks, vaid peamisteks põhjusteks. Eelnevaga kooskõlas on ka väited, et suurde koosobivuskompleksi (MHC) kuuluvad geenid mõjutavad mitte ainult immuunfunktsioone, vaid ka immuunsüsteemi vananemist ja organismi eluiga. Hoolimata rohkearvulisest empiirilisest tõendusmaterjalist, on vananemise immuunteoorial olulisi puudujärke üldistusjõus; vananemist kui universaalset fenomeni ei saa niimoodi seletada selgrootutel, sest neil pole leitud selgroogsete immuunsüsteemi ekvivalenti [3, 7].

#### Kirjandus

1. Klein, J. (1982). *Immunology. The Science of Self-Nonself Discrimination.* pp. 20-156, 577-662.
2. Weksler, M. E., Siskind, G. W. (1982). *Age and the Immune System.* - In: *The Pathophysiology of Human Immunologic Disorders.* Ed. J. J. Twomey. pp. 63-77.
3. Yunis, E. J., Handwerker, B. S., Hallgren, H. M., Good, R. A., Fernandes, G. (1979). *Aging and Immunity.* - In: *Mechanisms of Immunopathology.* Ed. S. Cohen et al. pp. 91-106.
4. Вербицкий М. Ш. (1973). Развитие иммунологической реактивности в онтогенезе. - В кн.: *Основы иммуноэмбриологии.* Под ред. О. Е. Вязова, В. М. Барабанова. М., с. 30-32.
5. Фрейдлин И. С. (1984). *Система мононуклеарных фагоцитов.* М., 272 с.
6. Канунго М. (1982). *Биохимия старения.* Пер. с англ., М., 294 с.
7. Лэмб М. (1980). *Биология старения.* Пер. с англ., М., 206 с.
8. Макинодан Т., Юнис Э. (1980). *Иммунология и старение.* Пер. с англ., М., 277 с.
9. Сильверштейн А. М. (1987). *История иммунологии.* - В кн.: *Иммунология.* Под ред. У. Пола. Пер. с англ., М., Т. 1, с. 46-62.
10. Ройт А. (1991). *Основы иммунологии.* Пер. с англ., М., с. 156-177.
11. Токин Б. П. (1966). *Общая эмбриология.* Л., с. 350-356.