

Maija Saraste ja Laura Airas

Raskauden vaikutukset soluvälitteisiin autoimmuunitauteihin – erityisesti MS-tautiin

Raskauden aikana äidin immuunijärjestelmän toiminta muuttuu. Muutosten pääasiallisena tarkoituksena on turvata sikiön kasvu, mutta seurannaisvaikutuksena havaitaan usein muutoksia autoimmuunitautien aktiivisuudessa. Soluvälitteisten autoimmuunitautien, kuten multippelliskleroosin (MS-tauti), tulehdusaktiivisuus on usein vähäisempää raskauden aikana. Pian synnytyksen jälkeen taudin merkit kuitenkin palaavat, usein jopa voimakkaampina kuin ennen raskautta. Raskauden aikaiseen lievittymiseen ja synnytyksen jälkeiseen aktivoitumiseen vaikuttavia mekanismeja ei tunneta tarkasti, mutta tekijöitä on luultavasti useita. Raskauden edetessä suuret estrogeeni- ja progesteronipitoisuudet rauhoittavat tulehdusta edistävää immuunivastetta ja tehostavat kudosten korjausmekanismeja. Raskaudenaikaisten immunologisten muutosten selvittäminen voi auttaa löytämään uusia mekanismeja, joita voidaan hyödyntää uusien lääkeaineiden kehittämisessä.

Raskauden alkaessa äidin immuunijärjestelmä on vaativan tehtävän edessä. Onnistuneen lisääntymisen mahdollistamiseksi immuunijärjestelmän täytyy elää sovussa puoliksi allogeenisen sikiön kanssa mutta samalla suojella äitiä tehokkaasti infektoilta, jotka voisivat koitua jälkeläisen kohtaloksi.

Sikiön antigeenit, trofoblastin (alkiorakku-
lan uloin solukerros, josta muodostuu istukka)
ja desiduan (katokalvo) solut sekä estrogeenin,
progesteronin ja istukkkagonadotropiinin suuret
pitoisuudet aiheuttavat raskaudenaikaisia
immunologisia muutoksia, joita tapahtuu erityisesti
paikallisesti istukassa mutta myös systeemisesti
immuunijärjestelmässä. Lisäksi esimerkiksi
epigeneettiset tekijät, mikro-RNA:t, MHC-molekyylit
ja trofoblastin solujen HLA-E- ja HLA-G-
molekyylit vaikuttavat raskaudenaikaisen
immuuniteetin säätelyyn (1,2).

Raskauden aikaisten immunologisten muutosten
ajatellaan yleisesti johtavan luontaisen immuuniteetin
vahvistumiseen ja adaptiivisen eli hankinnaisen
immuuniteetin heikkenemiseen. Suurin osa istukan
valkosoluista on luontaiseen immuunijärjestelmään
kuuluvia immuunisoluja, joilla on tolerogeenisiä
ominaisuuksia (3).

Luontaisen immuuniteetin vahvistuminen näkyy
myös systeemisesti.

Veren monosyyttien, dendriittisolujen ja neutrofiilien määrä lisääntyy raskauden edetessä,
ja myös monosyyttien aktiivisuuteen liittyvien
geenien ilmentyminen on suurempaa raskauden
aikana kuin synnytyksen jälkeen (1,4). Lisäksi
hormonit ja tietyt seerumin liukoiset tekijät,
kuten interleukiini 10 (IL-10) ja transformatiivinen
kasvutekijä beeta (TGF- β), vähentävät T-solujen
aktiivisuutta (1).

Raskauden vaikutus riippuu autoimmuunitaudin mekanismeista

MS-taudin ja muidenkin soluvälitteisten autoimmuunitautien
tulehdusellinen aktiivisuus vähenee raskauden aikana.
Etenevä monikeskustutkimus osoitti jo yli 20 vuotta sitten,
että MS-taudin pahenemisvaiheet vähenevät noin 70 %
viimeisen raskauskolmanneksen aikana verrattuna
raskautta edeltäneeseen vuoteen (5). Useat uudemmat
tutkimukset ovat vahvistaneet käsitystä (6–8).

Raskauden jälkeen MS-tauti kuitenkin aktivoituu
uudelleen, ja vuosittainen relapsitiheys

palautuu vähitellen synnytystä edeltäväksi (5). Vaikka ensimmäisen kolmen kuukauden aikana relapsitiheys saattaa lisääntyä jopa suuremmaksi kuin ennen raskautta, yli puolet MS-potilasta ei saa pahenemisvaiheita synnytyksen jälkeisen vuoden aikana (5,6).

Raskauden myönteinen vaikutus nivelreuman luonnolliseen taudinkulkuun havaittiin ensimmäisen kerran jo 1930-luvulla (1). Nivelreuman oireiden helpottuminen alkaa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja kestää raskauden loppuun saakka (9). Nivelreuman oireet lievittyvät nykyään raskauden aikana yli puolella potilaista, synnytyksen jälkeen tauti taas aktivoituu noin 40–60 %:lla (1).

Kaikkien autoimmuunitautien oireet eivät kuitenkaan rauhoitu raskauden aikana. Esimerkiksi vasta-ainevälitteisen systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) oireet voivat vaikeutua, ja myös skleroderman ja kilpirauhastulehduksen aktiivisuuden on havaittu lisääntyvän raskauden aikana (3).

Raskauden kolme immunologista vaihetta

Äidin immuunijärjestelmässä tapahtuvat muutokset ovat erilaisia raskauden alussa, keskivaiheilla ja lopussa. Raskaus voidaan jakaa kolmeen erilliseen immunologiseen vaiheeseen, jotka vastaavat sikiön kehityksen eri prosesseja: alkion implantaatio ja istukan muodostuminen, sikiön kasvu ja synnytys (**KUVA**) (2).

Paikallinen tulehdus raskauden alussa. Siemenneste ja sen sisältämät bioaktiiviset molekyylit sekä kohdun limakalvon stroomasolujen ja desiduaan kerääntyvien immuunisolujen tuottamat liukoiset tekijät edesauttavat tulehdusta edistävän ympäristön synnyssä paikallisesti kohdunseinämässä, ja ne mahdollistavat näin alkion implantaation onnistumisen (1). Paikallisella tulehduksella saattaa olla myös systeemisiä vaikutuksia. Vaikka vaikutusmekanismia ei tunneta hyvin, sen ajatellaan olevan yksi alkuraskauden pahoinvointia lisäävistä tekijöistä (10). Se saattaa myös olla syynä siihen, miksi raskaus ei suojaa MS-potilaita alkuraskauden pahenemisvaiheilta taudinkulkuun vaikuttavien lääkitysten, kuten autoreaktiivisten

solujen keskushermostoon siirtymistä estävien natalitsumabin ja fingolimodin, lopetuksen jälkeen (11).

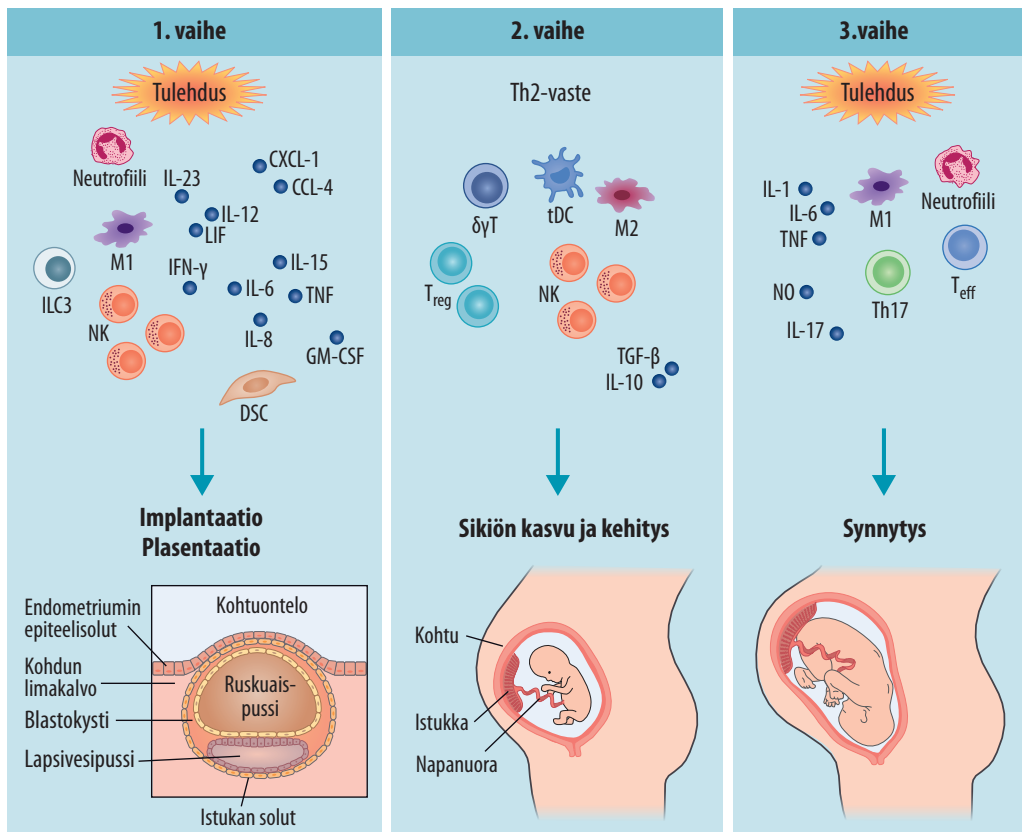
Raskauden keskivaihetta hallitsee tulehdusta hillitsevä immuunivaste. Raskauden seuraavassa immunologisessa vaiheessa useat tolerogeeniset immuunisolut vaikuttavat tulehdusta hillitsevän, Th2-tyyppisen mikroympäristön syntymiseen. Desiduaassa on paljon luonnollisia tappajasoluja (natural killer cell, NK-solu). Luontaiseen immuunijärjestelmään kuuluvat NK-solut ovat erikoistuneet virusten infektoimien solujen ja kasvainsolujen tuhoamiseen.

NK-solut voidaan jakaa erilaisiin toiminnallisiin alaluokkiin niissä ilmentyvien CD16- ja CD56-pintamolekyylien määrän perusteella. Regulatoriset eli säätelijä-NK-solut ilmentävät CD56-molekyyliä paljon, mutta CD16-molekyyliä vain vähän tai eivät ollenkaan. Siksi niitä kutsutaan yleisesti CD56^{bright}-soluiksi (12). Desiduan NK-solut ovat pääasiassa näitä CD56^{bright}-NK-soluja, eivätkä ne ole yhtä sytotoksisia kuin perifeeriset NK-solut (1,2).

Desiduan NK-solujen ja monosyyttien vuorovaikutuksen seurauksena monosyytit alkavat tuottaa indoleamiini-2,3-entsyymejä, mikä lisää säätelijä-T-solujen muodostumista (13). Säätelijä-T-soluilla on merkittävä osa raskauden aikaisen immunotoleranssin syntymisessä (1). Ne hillitsevät immuunivastetta ja estävät efektori-T-solujen liiallista toimintaa ja tulehdusta edistäviä sytokiineja tuottavien Th17-solujen erilaistumista.

Sikiöön kohdistuvan immunotoleranssin kehittyminen mahdollistaa sikiön nopean kasvun ja kehittymisen. Tässä vaiheessa raskautta tulehdusta edistävät signaalit ovat haitallisia ja voivat aiheuttaa keskenmenon tai käynnistää ennenaikaisen synnytyksen (2). Myös säätelijä-T-solujen ja Th17-solujen välisen tasapainon häiriintyminen saattaa olla yhteydessä raskauskomplikaatioihin (14).

Vaikka systeemisiä muutoksia koskevat tulokset ovat osittain ristiriitaisia, Th2-tyyppisen immuunivasteen korostuminen voisi selittää osittain sekä MS-taudin lievittymisen että joidenkin solunsisäisten infektioiden, kuten influenssan ja malarian, vaikeamman taudinkuvan raskauden aikana (4,15). Raskaus lisää



KUVA. Raskauden immunologiset vaiheet ja niihin keskeisesti vaikuttavat immuunisolut (1,2). Alkuraskaudessa istukkaan kerääntyvät immuunisolut ja desiduaan stroomasolut tuottavat tulehdusta edistäviä sytokiineja. Muodostuva paikallinen tulehdustila mahdollistaa blastokystan implantaation ja plasentaation. Raskauden toisen kolmanneksen alkaessa sikiöstä peräisin olevat tekijät yhdessä hormonien kanssa indusoivat Th2-tyyppisen, tulehdusta hillitsevän tilan muodostumisen. Useat regulatoriset immuunisolut ja niiden tuottamat liukoiset tekijät myötävaikuttavat ja ylläpitävät toleranssia. Synnytyksen lähestyessä paikallinen ympäristö muuttuu jälleen Th1-tyyppiseksi ja tulehdusta edistäväksi. Kuvassa esitettyjen paikallisten muutosten lisäksi systeemiset immunologiset muutokset vaikuttavat autoimmuunitautien aktiivisuuteen raskauden aikana.

CCL-4 = CC-kemokiiniligandi 4, CXCL-1 = CXC-kemokiiniligandi 1, DSC = desiduaan stroomasolu, GM-CSF = granulositytti-makrofagikasvutekijä, IFN- γ = gammainterferoni, IL = interleukiini, ILC3 = tyypin 3 luontainen lymfocytti, LIF = leukemiaa estävä tekijä, M1 = M1-makrofagi eli tulehdusta edistäviä sytokiineja ja typpioksidia tuottava (klassisesti aktivoitunut) makrofagi, M2 = M2-makrofagi eli pääasiassa tulehdusta hillitseviä sytokiineja tuottava, kudosten uusiutumista edistävä (vaihtoehtoisesti aktivoitunut) makrofagi, NK = luonnollinen tappajasolu, NO = typpioksidi, tDC = tolerogeeninen dendriittisolu, T_{eff} = efektori-T-solu, TGF- β = transformoiva kasvutekijä beeta, Th = auttaja-T-solu, TNF = tuumorinekroositekijä, T_{reg} = säätelijä-T-solu

myös vakavan COVID-19-infektion riskiä. Tämän vuoksi kausi-influenssarokotetta ja koronavirusrokotetta suositellaan kaikille raskaana oleville (16).

Raskauden lopussa tulehdus palaa jälleen. Synnytyksen lähestyessä desiduaan ja sikiökalvoihin siirtyy luontaisia immuunisoluja, kuten neutrofiileja ja tulehdusta edistäviä makrofageja (1). Sikiön keuhkorakkulasolujen erittämä surfaktantti A -proteiini ja muut molekyylit, joiden määrä lisääntyy raskauden loppua koh-

ti, lisäävät tulehdusta edistävien sytokiiniin tuotantoa aktivoimalla tumatekijä kappa beeta (NF- κ B) -transkriptiotekijän. Tulehdustilan onkin osoitettu olevan välttämätön synnytyksen käynnistymiselle ja edistymiselle (2).

MS-taudin ja nivelreuman lievittymiseen vaikuttavat tekijät

Hormonit vaikuttavat immuunijärjestelmän toimintaan. Estrogeeni ja progesteroni voivat

TAULUKKO. Estrogeenin ja progesteronin vaikutukset immuunisolujen määriin ja toimintaan (17,18).

	Estrogeeni	Progesteroni
T-solut	Lisää auttaja-T-soluja Vähentää tappaja-T-soluja Lisää Th2-soluja Lisää säätelijä-T-solujen proliferaatiota Vähentää Th1- ja Th17-soluja Lisää IL-10:n, IL-4:n ja TGF-beetan tuotantoa Vähentää tulehdusta edistävien sytokiinin IL-17 ja IL-23 eritystä Lisää tai vähentää gammainterferonin ja TNF-alfan tuotantoa (vaikutus riippuu pitoisuudesta)	Lisää naiivien T-solujen erilaistumista säätelijä-T-soluiksi Lisää IL-4:n tuotantoa Vähentää auttaja-T-solujen proliferaatiota Vähentää tappaja-T-solujen sytotoksisuutta Vähentää T-solujen differentaatiota tulehdukselliseksi Th17-soluiksi Vähentää gammainterferonin tuotantoa
B-solut	Lisää vasta-ainetuotantoa	–
NK-solut	Vähentää NK-solujen sytotoksisuutta	Aiheuttaa veren NK-solujen apoptoosia eli ohjelmoitua solukuolemaa Vähentää gammainterferonin eritystä
Makrofagit	Vähentää TNF-alfan, IL-6:n ja IL-1-beetan eritystä	Vähentää TNF-alfan tuotantoa Vähentää typpioksidin eritystä
Neutrofiilit	Vähentää TNF-alfan, IL-6:n ja IL-1-beetan eritystä Vähentää kemotaksista	Vähentää superoksidien vapautumista Vähentää neutrofiilien apoptoosia
Dendriittisolut	Vähentää TNF-alfan, gammainterferonin ja IL-12:n tuotantoa	Vähentää TNF-alfan ja IL-6:n eritystä

IL = interleukiini, NK-solu = luonnollinen tappajasolu, TGF- β = transformatiivinen kasvutekijä beeta, Th = auttaja-T-solu, TNF = tuumorinekroositekijä

vaikuttaa suoraan immuunisolujen toimintaan sitoutumalla transkriptiotekijöinä toimiviin reseptoreihinsa (**TAULUKKO**) (17,18). Suuret estrogeenipitoisuudet lisäävät Th2-vastetta ja vasta-ainevälitteistä immuniteettia (4). Estrogeenien ja progesteronin pitoisuudet suurenevat raskauden aikana ja ovat suurimmillaan viimeisen raskauskolmanneksen aikana, jolloin MS-taudin pahenemisvaiheet ovat harvimmillaan. Vastaavasti kun näiden hormonien pitoisuudet synnytyksen jälkeen nopeasti pienenevät, MS-taudin aktiivisuus lisääntyy (19). Siten raskauden aikaiset muutokset MS-taudin ja muidenkin autoimmuunitautien aktiivisuudessa näyttäivät liittyvän vahvasti hormonaalisiin tekijöihin.

Tutkimukset, joissa estrogeenia on käytetty MS-taudin lääkkeenä, tukevat osittain tätä hypoteesia (17). Pilotitutkimuksessa, johon osallistui kymmenen MS-tautia sairastavaa naista, estrioli vähensi magneettikuvauksessa havaittujen tulehduspesäkkeiden määrää ja kokoa. Toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa MS-potilailla, jotka saivat beetainterferonin lisäksi suuren annoksen etinyyliestradiolia ja

desogestreelia, oli merkittävästi vähemmän uusia tulehduspesäkkeitä kuin pelkkää beetainterferonia saavilla naisilla. Estriolin on havaittu tehostavan hieman glatirameeriasetaatin relapseja estävää vaikutusta. Toisaalta synnytyksen jälkeen otettavat progestiini nomegestroliaasettaatti ja estradioli eivät vaikuttaneet toivotusti pahenemisvaiheiden määrään 12 viikon seuranta-aikana (20).

Muutokset sytokiinin ja muiden liukoisten molekyylien pitoisuuksissa. Vuonna 1993 esitettiin, että raskauden aikana istukassa tuotetut Th2-sytokiinit, kuten IL-4, IL-5, IL-9 ja IL-13, estäisivät Th1-soluvälitteistä immuunivastetta, joten raskautta voitaisiin pitää ”Th2-ilmiona” (21). Th1-solut tuottavat tulehdusta edistäviä sytokiineja, joten Th2-tyyppisen vasteen korostuminen voisi teoriassa selittää MS-taudin ja nivelreuman raskauden aikaisen oireiden lievittymisen.

MS-taudin osalta tutkimukset ovatkin antaneet viitteitä systeemisestä siirtymisestä Th1-dominanssista Th2-dominanssiin toisen raskauskolmanneksen aikana (22). Nivelreumaa tai muitakaan reumaattisia sairauksia sai-

rastavien naisten äärisveren sytokiiniprofiili ei sitä vastoin näyttäisi selvästi siirtyvän Th2-painotteiseksi raskauden aikana (1). Sen sijaan tulehdusta edistävien sytokiinien liukoisten antagonistien määrä lisääntyy raskauden aikana, ja näiden liukoisten reseptorien pitoisuuden on havaittu korreloivan nivelreuman aktiivisuuden vähenemisen kanssa (1).

Muutokset säätelijäsolujen määrissä. Säätelijä-T-soluilla on merkittävä osa perifeerisen toleranssin ylläpitämisessä, ja niiden puutteellinen toiminta voi johtaa autoimmuunitaudin syntymiseen. Esimerkiksi nivelreuman hiirimallissa säätelijä-T-solujen puuttumisen on havaittu liittyvän artriitin vaikeutumiseen. Säätelijä-T-solut voisivat siis vaikuttaa MS-taudin ja nivelreuman raskauden aikaiseen lievittymiseen.

Nivelreuman lievittymisen onkin havaittu korreloivan säätelijä-T-solujen määrän lisääntymisen kanssa. Lisäksi viimeisen raskauskolmanneksen aikana eristetyt säätelijä-T-solut vähensivät tehokkaammin efektori-T-solujen tuumorinekroositekijän (TNF) ja gammainterferonin tuotantoa kuin synnytyksen jälkeen eristetyt solut (1). MS-tautipotilaiden säätelijä-T-solujen määriä tarkastelleiden, suhteellisten pienten, tutkimusten tulokset ovat sitä vastoin olleet ristiriitaisia, ja veren säätelijä-T-solujen määrän on havaittu sekä lisääntyvän, vähentyvän että pysyvän ennallaan (19).

MS-potilaiden veren CD56^{bright}-NK-solujen suhteellisen määrän ja aktiivisuuden on havaittu lisääntyvän viimeisen raskauskolmanneksen aikana (23–25). Tämän havainnon painoarvoa lisää se, että monet MS-taudin hoidossa käytetyt lääkkeet, kuten beetainterferoni ja dimetyylifumaraatti, lisäävät veren CD56^{bright}-solujen määrää. Mikä tärkeintä, solumäärän lisääntyminen näyttäisi liittyvän hyvään hoitovasteeseen (12).

T-solujen CD25-pintamolekyyliin sitoutuvalla monoklonaalisella vasta-aineella daklitumabilla hoidettujen potilaiden CD56^{bright}-solujen määrä korreloi aivojen magneettikuvauksessa näkyvien aktiivisten pesäkkeiden määrän vähenemisen kanssa (26). CD56^{bright}-solut voivat muokata auttaja-T-solujen toimintaa tuottamalla sytokiineja, estää niiden lisääntymistä

tuottamalla immunosuppressiivista adenosiinia ja tappaa soluja suoran solukontaktin tai granssyymien ja perforiinin välityksellä (26,27). MS-taudissa veren NK-solujen kyky säädellä T-solujen aktiivisuutta on heikentynyt, vaikka solujen määrä tai fenotyyppi ei eroa terveiden henkilöiden NK-solujen määrästä tai fenotyyppistä (28).

Miksi taudit aktivoituvat synnytyksen jälkeen uudelleen?

Autoimmuunitautien aktivoitumiseen synnytyksen jälkeen vaikuttavat monet tekijät, kuten muutokset hormonipitoisuuksissa, immuunisoluissa ja sytokiineissa.

Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa selvitettiin synnytyksen vaikutusta immuunijärjestelmään liittyvien plasman proteiinien ilmenemiseen (29). Tutkituista 92 proteiinista 41:n ilmeneminen oli vähäisempää ja yhdeksän proteiinin suurempaa kahdeksan viikkoa synnytyksen jälkeen verrattuna raskausviikkoon 38. Erityisesti tulehdusta vähentävien ja immuunivastetta muuntavien proteiinien ilmeneminen väheni huomattavasti.

Aikaisemman suomalaisen MS-tutkimuksen perusteella immuunivastetta säätelevän HLA-G-geenin ilmeneminen perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa on 4–5 viikkoa synnytyksen jälkeen kaksi kertaa vähäisempää kuin raskausviikoilla 26–28 (30). Seerumin pienentynyt liukoinen HLA-G-pitoisuus ja HLA-G:tä ilmentävien auttaja- ja tappaja-T-solujen pienentynyt suhteellinen pitoisuus liittyivät synnytyksen jälkeiseen MS-taudin aktivoitumiseen.

Näiden säätelijä-T-solujen lisäksi myös osa monosyyteistä, dendriittisoluista ja NK-soluista ilmentää HLA-G-molekyyliä. Sekä solujen pintaan kiinnittynyt että liukoinen HLA-G voi vaikuttaa immuunisolujen toimintaan sitoutumalla useisiin erilaisiin reseptoreihin ja näin estää esimerkiksi auttaja-T-solujen lisääntymistä, tappaja-T-solujen ja NK-solujen sytotoksisuutta sekä B-solujen aktivaatiota. Liukoisen HLA-G:n on lisäksi havaittu tappavan tappaja-T- ja NK-soluja ohjelmoituneen solukuoleman eli apoptoosin kautta (31,32).

Ydinasiat

- ▶ Äidin immuunijärjestelmässä tapahtuvat muutokset ovat erilaisia raskauden alussa, keskivaiheilla ja lopussa.
- ▶ Autoimmuunitaudin oireet voivat joko lievittyä tai pahentua raskauden aikana taudin mekanismin mukaan.
- ▶ MS-taudin ja nivelreuman aktiivisuus pienenee raskauden aikana, mutta synnytyksen jälkeen oireet palaavat.
- ▶ Todennäköisiä aktiivisuuden vaihtelun syitä ovat muutokset hormonipitoisuuksissa, immuunisolujen määrissä tai toiminnassa ja seerumin liukoissa tekijöissä.
- ▶ Mekanismien selvittäminen auttaisi potilaiden synnytyksen jälkeisen lääkehoidon suunnittelussa.

Veren mononukleaaristen solujen transkriptomianalyysin perusteella nivelreuman aktivoitumiseen vaikuttaa lymfositien aktiivisuuteen liittyvien geenien ilmenemisen lisääntyminen synnytyksen jälkeen verrattuna raskauden viimeiseen kolmannekseen. Lisäksi nivelreumaa sairastavien naisten monosyyttien aktiivisuuteen liittyvien geenien ilmeneminen ei vähene synnytyksen jälkeen, vaikka terveille naisille näin tapahtuu (1).

Myös prolaktiini saattaa vaikuttaa autoimmuunitautien aktivoitumiseen synnytyksen jälkeen. Prolaktiini lisää T-solujen ja makrofagien tulehdusta edistävien sytokiinin tuotantoa, aktivoi B-soluja ja vähentää säätelijä-T-solujen toimintaa. Tästä huolimatta imetyksellä saattaa olla myönteinen vaikutus sekä nivelreuman että MS-taudin synnytyksen jälkeiseen aktiivisuuteen, vaikka imettävien naisten veren prolaktiinipitoisuus on huomattavasti suurempi kuin niiden, jotka eivät imetä (1). Imettävien naisten nivelreuman on havaittu olevan vähemmän aktiivinen kuin ei-imettävien (33). Vastaavasti imetyksen näyttöä suojaavan MS-taudin pahenemisvaiheilta (34).

Erityisesti täysimetyksen on huomattu pienentävän MS-taudin pahenemisvaiheen riskiä

synnytyksen jälkeisten kuuden kuukauden aikana (7,35). Valintaharha saattaa kuitenkin heikentää tämän tuloksen luotettavuutta. Taudin aktiivisuus voi vaikuttaa siihen, valitseeko potilas imetyksen tai lääkityksen aloittamisen. Aktiivisinta MS-tautia sairastavat potilaat eivät synnytyksen jälkeen ehkä halua imettää vaan valitsevat mieluummin lääkityksen. Siksi ei-imettävien potilaiden kokemat pahenemisvaiheet eivät välttämättä liity imettämisen suojaavan vaikutuksen puuttumiseen vaan voivat johtua aktiivisemmasta MS-taudista (36).

Lopuksi

MS-taudin ja muiden soluvälitteisten autoimmuunitautien luonnollista raskaudenaikaista lievittymistä voidaan pitää onnistuneena raskauden myönteisenä ”sivuvaikutuksena”. Lievittymisen kannalta keskeistä on se, että raskauden aikana tulehdusta edistävät ja estävät mekanismit ovat tasapainossa ja että T-solujen aktiivisuus vähenee. Näin ollen soluvälitteisten autoimmuunitautien lääkehoidon jatkaminen raskauden aikana ei yleensä ole välttämätöntä. Jos tauti on kuitenkin erityisen aktiivinen, lääkehoidon jatkamista voidaan harkita, kun otetaan huomioon lääkekohtainen informaatio (37).

Raskaus tarjoaa hyvän mahdollisuuden tutkia niitä immunologisia mekanismeja, jotka voivat vaikuttaa autoimmuunitautien aktiivisuuteen. Tutkimuksia suunniteltaessa ja niiden tuloksia tulkittaessa on hyvä huomioida, mille raskausviikoille tutkimukset on kohdistettu. Eri raskauskolmannesten immunologiset erityisominaisuudet voivat osittain selittää raskaus-immunologiatutkimusten ristiriitaisia tuloksia.

Raskaudenaikaisten immunologisten muutosten selvittäminen voi auttaa löytämään uusia mekanismeja, joita voidaan hyödyntää uusien lääkeaineiden kehittämisessä. Tarvetta olisi myös luotettaville, esimerkiksi verinäytteestä analysoitaville merkkiaineille, jotka ennustaisivat taudinkulkua raskauden aikana ja sen jälkeen. Yksi mahdollinen merkkiaine voisi olla desiduan ja sikiökalvojen solujen tuottama kasvutekijä aktiviini A, joka säätelee lymfositien, monosyyttien ja neutrofiilien toimintaa (38). Aktiviini A:n pienen pitoisuuden seuru-

missa alkuraskauden aikana on havaittu liittyvän MS-taudin pahenemisvaiheen suurempaan todennäköisyyteen raskauden aikana tai synnytyksen jälkeen (38).

Koska suurinta osaa nykyisin käytössä olevista MS-taudin ja nivelreuman lääkehoidoista

ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana, olisi käytännön hoitotyön kannalta hyvä pystyä tunnistamaan potilaat, joiden taudin aktivoitumisen riski synnytyksen jälkeen on suurin ja jotka siten hyötyisivät eniten varhaisesta lääkeytyksen uudelleen aloittamisesta. ■

MAIJA SARASTE, FT, tutkija

Neurokeskus, TYKS

Kliiniset neurotieteet, Turun yliopisto

LAURA AIRAS, LT, professori, neurologian erikoislääkäri

Kliiniset neurotieteet, Turun yliopisto

Neurokeskus, TYKS

SIDONNAISUUDET

Maija Saraste: Ei sidonnaisuuksia

Laura Airas: Apuraha (BiogenIdec, Novartis, Roche, Merck), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis)

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:113–22.
2. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2017;17:469–82.
3. Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med* 2013;19:548–56.
4. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med* 2014;371:1077. DOI: 10.1056/NEJMc1408436.
5. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, ym. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998;339:285–91.
6. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, ym. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:739–46.
7. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, ym. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2020;94:e1939–e49.
8. Dobson R, Jokubaitis VG, Giovannoni G. Change in pregnancy-associated multiple sclerosis relapse rates over time: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102241. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102241.
9. Sihvonen S, Pertovaara M. Reumasairaudet raskauden aikana. *Duodecim* 2019;135:257–64.
10. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:425–33.
11. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, ym. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* 2018;90:e840–e6.
12. Michel T, Poli A, Cuapio A, ym. Human CD-56bright NK cells: an update. *J Immunol* 2016;196:2923–31.
13. Vacca P, Cantoni C, Vitale M, ym. Crosstalk between decidual NK and CD14+ myelomonocytic cells results in induction of Tregs and immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11918–23.
14. Ernerudh J, Berg G, Mjösberg J. Regulatory T helper cells in pregnancy and their roles in systemic versus local immune tolerance. *Am J Reprod Immunol* 2011;66(Suppl 1):31–43.
15. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, ym. Maternal immunological adaptation during normal pregnancy. *Front Immunol* 2020;11:575197. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575197.
16. Tiitinen A. Tietoa potilaalle: raskaus, imetys ja rokotukset. Lääkärin tietokannat. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim [päivitetty 20.9.2021]. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/dlk00968/search/raskaus,%20imetys%20ja%20rokotukset>
17. Maglione A, Rolla S, Mercanti SF, ym. The adaptive immune system in multiple sclerosis: an estrogen-mediated point of view. *Cells* 2019;8:1280. DOI: 10.3390/cells8101280.
18. Tan UJ, Peeva E, Zandman-Goddard G. Hormonal modulation of the immune system – a spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun Rev* 2015;14:536–42.
19. Patas K, Engler JB, Friese MA, ym. Pregnancy and multiple sclerosis: fetomaternal immune cross talk and its implications for disease activity. *J Reprod Immunol* 2013;97:140–6.
20. Vukusic S, Ionescu I, Cornu C, ym. Oral norgestrel acetate and transdermal 17-beta-estradiol for preventing postpartum relapses in multiple sclerosis: The POPARTMUS study. *Mult Scler* 2021;27:1458–63.
21. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, ym. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353–6.
22. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, ym. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420936166. DOI: 10.1177/1756286420936166.
23. de Andrés C, Fernández-Paredes L, Tejera-Alhambra M, ym. Activation of blood CD3+ CD56+ CD8+ T cells during pregnancy and multiple sclerosis. *Front Immunol* 2017;8:196. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00196.
24. Airas L, Saraste M, Rinta S, ym. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 2008;151:235–43.
25. Søndergaard HB, Airas L, Christensen JR, ym. Pregnancy-induced changes in microRNA expression in multiple sclerosis. *Front Immunol* 2021;11:552101. DOI: 10.3389/fimmu.2020.552101.
26. Laroni A, Uccelli A. CD56bright natural killer cells: a possible biomarker of different treatments in multiple sclerosis. *J Clin Med* 2020;9:1450. DOI: 10.3390/jcm9051450.
27. Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Wiendl H, ym. Regulatory functions of natural killer cells in multiple sclerosis. *Front Immunol* 2016;7:606. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00606.
28. Laroni A, Armentani E, Kerlero de Rosbo N, ym. Dysregulation of regulatory CD56(bright) NK cells/T cells interactions in multiple sclerosis. *J Autoimmun* 2016;72:8–18.
29. Bränn E, Edvinsson Å, Rostedt Punga A, ym. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum. *Sci Rep* 2019;9:1863. DOI: 10.1038/s41598-018-38304.
30. Airas L, Nikula T, Huang YH, ym. Postpartum-activation of multiple sclerosis is associated with down-regulation of tolerogenic HLA-G. *J Neuroimmunol* 2007;187:205–11.
31. Alegre E, Rizzo R, Bortolotti D, ym. Some

- basic aspects of HLA-G biology. *J Immunol Res* 2014;2014:657625. DOI: 10.1155/2014/657625.
32. Contini P, Murdaca G, Puppo F, *ym*. HLA-G Expressing immune cells in immune mediated diseases. *Front Immunol* 2020;11:1613. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01613.
 33. Ince-Askan H, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Breastfeeding among women with rheumatoid arthritis compared with the general population: results from a nationwide prospective cohort study. *J Rheumatol* 2019;46:1067–74.
 34. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, *ym*. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77:327–38.
 35. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, *ym*. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015;72:1132–8.
 36. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, *ym*. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:474–6.
 37. Gravbase-tietokanta. Kustannus Oy Duodecim [päivitetty 50/2021]. www.terveysportti.fi/apps/raim.
 38. Cuello JP, Martínez Ginés ML, Tejada-Velarde A, *ym*. Cytokine profile during pregnancy predicts relapses during pregnancy and postpartum in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2020;414:116811. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116811.