

Minna E Kubin ja Riitta Palatsi

GLUKOKORTIKOIDIEN VAIKUTUSMEKANISMISTA IMMUUNIPUOLUSTUKSEEN

Minna Eveliina Kubin, LT, erikoislääkäri

Riitta Palatsi, dosentti, emerita, erikoislääkäri

PEDEGO Tutkimusyksikkö, Medical Research Center (MRC) Oulu, Ihotautilin klinikka, Oulun yliopisto ja Oulun yliopistollinen sairaala

TIIVISTELMÄ

Fysiologisesti hydrokortisoni eli kortisoli erittyy vuorokausirytmien mukaisesti lisämunuaisen kuorikerroksesta ja stressitilanteet lisäävät sen eritystä (Kuva 1). Kortisoli ja synteettiset glukokortikoidivalmisteet vaikuttavat sekä muokkaamalla geenien luentaa, että ei-genomisten mekanismien kautta. Glukokortikoidireseptori on glukokortikoidivaikutuksen pääasiallinen välittäjä, ja glukokortikoidireseptoreja löytyy kaikista ihmisen tumallisista soluista.

Ahkeran tutkimuksen ansiosta ja vuosikymmenten käyttökokemuksesta huolimatta glukokortikoidien uusia vaikutusmekanismeja löydetään edelleen. Glukokortikoidien annostelu vaikuttaa immuunipuolustuksen reagointiin: pienet annokset valmistavat kudoksia patogeenien ja traumojen varalle, suuret heikentävät sytokiinisia signaaleja ja lyhentävät immuunivastetta johtaen immunosuppressioon. Glukokortikoidien vaikutusmekanismi immuunipuolustukseen on laajakirjoinen.

ABSTRACT

The history of glucocorticoids in the treatment of inflammatory diseases dates back to 1950s. Physiologically, the synthesis of cortisol is affected by circadian rhythm and individual stress levels. Cortisol and glucocorticoid treatment changes the expression of certain glucocorticoid responsive genes, but they also have non-genomic effects. Glucocorticoid receptor is found from all nucleated human cells.

Although widely studied, cortisol gives a challenge to researchers. New mechanisms of action are still found and the exact mechanism of action is unrevealed. This review gives a short overview of the known actions of cortisol with a focus on immunology.

TAUSTAA

Glukokortikoidivalmisteet ovat tulehduksellisten, kroonisten sairauksien hoidon kulmakivi. Ne ovat tuoneet apua miljoonille ihmiselle reilun 65 käyttövuotensa aikana. Glukokortikoidihoito ei kuitenkaan ole ongelmaton ja erityisesti pitkäaikaishoitoon liittyy tunnetusti haitta- ja sivuvaikutuksia (1). Vaikka glukokortikoidivalmisteita on käytetty vuosikymmenten ajan (2), yllättävän vähän tiedetään niiden tarkasta vaikutusmekanismista (3). Moderneihin biologisiin hoitoihin verrattuna glukokortikoidit ovat edelleen haaste tutkijoille (3). Glukokortikoidivalmisteiden tarkan vaikutusmekanismin tunteminen voisi auttaa uusien hoitoprotokollien ja mahdollisesti uusien lääkemolekyyliden suunnittelussa, mutta myös glukokortikoidien haittavaikutusten hallinnassa ja välttämässä. Taulukossa 1 esitetään eri glukokortikoidivalmisteiden yleisiä ominaisuuksia (viite: Bologna JL, Jorizzo LJ, Schaffer JV. *Dermatology*. Elsevier Health Sciences, London, UK. 2012. Third edition.). Glukokortikoidihoidon sivuvaikutuksia ja valmisteiden eroja on ansiokkaasti ja edelleen paikkansa pitävästi käsitelty Duodecimissa 10 vuotta sitten (viite. Timo Sane jne. 2008)

GLUKOKORTIKOIDIEN VAIKUTUSMEKANISMI

Perifeerisessä veressä kortisoni on pääosin sitoutuneena kortisolia sitovaan kantajaproteiiniin (CBG, cortisol binding globulin). vapaana verenkierrossa on 5% osuus fysiologisesta kortisonista. Kudoksissa hydroksisteroididehydrogenaasi -entsyymit 11β HSD1 ja 11β HSD2 säätelevät bioaktiivisen kortisolin ja inaktiivisen kortisonin interkonversiota, johon inflammatoriset signaalit vaikuttavat ja muuttavat solujen herkkyyttä kortisonin vaikutuksille. (4)

Glukokortikoidireseptori

Solunsisäinen glukokortikoidireseptori (GR) välittää pääosan glukokortikoidien vaikutuksista immuunipuolustukseen (5). Vaihtoehdoisella silmukoinnilla tuotetaan useita erilaisia GR-alatyyppejä (6).

$GR\alpha$, klassinen GR-alatyyppi, löytyy kaikista ihmisen tumallisista soluista (3). Se välittää suurimman osan glukokortikoidien tunnetuista vaikutuksista. $GR\beta$ -alatyyppi eroaa $GR\alpha$:sta vain lyhyemmällä karboksyyliäällä (7). Vaihtoehtoinen silmukointi johtaa eroon reseptorin hormonia sitovassa rakenteessa: $GR\alpha$ sitoo kortisonia, mutta $GR\beta$ ei (8). Edelleen, vaihtoehtoisella silmukoinnilla syntyvät $GR\gamma$ (9), GR-A ja GR-P (10). $GR\gamma$ sitoo kortisonia, mutta GR-A ja GR-P eivät (6).

GR lähetti-RNA:n kääntäminen proteiiniksi (translaatio) voidaan aloittaa useammasta kohdasta (11), mikä johtaa useaan mahdolliseen translationaaliseen GR -alatyyppiin (11). $GR\alpha$:sta tuotetaan kahdeksaa eri translationaalista alatyyppeä (6,11). Toisistaan poikkeavien GR-alatyypien määrä laajentuu vielä translaation jälkeisillä muutoksilla (6), esimerkiksi fosforylaatiolla (12) ja ubikitinaatiolla (13). GR:n perusrakenteen muutokset mahdollistavat solutasolla yksilöllisen GR-profiilin ja siten erilaisen glukokortikoidiherkkyyden solu- ja kudostyyppistä riippuen.

Glukokortikoidiin sitoutumaton GR α sijaitsee pääasiassa solujen sytoplasmassa. Se on sidottuna multiproteiinikompleksiin, joka sisältää mm. heat-shock proteiinin 90 (hsp90) (14). Kun glukokortikoidi sitoutuu GR α :an, multiproteiinikompleksi irtoaa ja GR α siirretään tumaan (6). GR α sitoutuu homodimeerinä DNA:n glukokortikoidiresponsiivisiin elementteihin (GRE) vaikuttaen geenien luentaan (15). Tämä sitoutuminen välittää glukokortikoidien vaikutukset (6). Lisäksi glukokortikoidin sitonut GR α voi toimia monomeerinä toisten transkriptiotekijöiden kanssa vaikuttaen geenien luentaan ja monipuolistaen glukokortikoidien vaikutusmekanismien valikoimaa (15).

GR voi sijaita myös solukalvoon sitoutuneena (16) tai mitokondriossa (17). Glukokortikoidien nopeimmat vaikutukset ilmenevät sekunneissa tai minuuteissa (18). Tämä selittyy muun muassa edellä mainituilla mekanismeilla, jotka ohittavat hitaamman, geenien luentaan perustuvan vaikutusmekanismin. Esimerkiksi tulehdussoluissa glukokortikoidi voi hillitä tulehdusreaktiota vaikuttamalla natrium- ja kaliumionien kulkuun solukalvon läpi (19). Mitokondriaalinen GR voi kiihdyttää solun apoptoosia muuttamalla suoraan mitokondrion geenien luenta (20). Kuvassa 2 on yhteenveto glukokortikoidin ja glukokortikoidireseptorin vaikutusmekanismeista solun sisällä.

Glukokortikoidien vaikutukset geenien luentaan

Glukokortikoidien tärkein vaikutuskohde on immuunipuolustus. Tärkeimmät tulehdusta vähentävät geenit, joiden ekspressio lisääntyy glukokortikoidien vaikutuksesta ovat lipokortiini I (lipocortin I, annexin A1; ANXA1) ja kalpaktiinia sitova proteiini (p11/calpactin binding protein) (21). Molemmat lipokortiini I ja kalpaktiinia sitova proteiini vähentävät osaltaan arakidonihapon eritystä (21). Arakidonihappo toimii esiasteena tulehdusprosesseissa tarvittaville prostaglandiineille, tromboksaaneille ja leukotrieeneille. Tärkeän tulehdussytokiinin, interleukiini (IL)-1:n, tyyppin II reseptorien määrä lisääntyy glukokortikoidien vaikutuksesta (22). Lisäksi muiden merkittävien

tulehduskaskadeihin osallistuvien proteiinien, IL-10:n, β 2-adrenoreseptoreiden ja secretory leucocyte protease inhibitorin (SLPI) ekspressio lisääntyy glukokortikoidien vaikutuksesta (18). Glukokortikoidien indusoima leusiini-zipper -proteiini (GILZ) estää nuclear factor (NF)- κ B:tä, mikä johtaa syklo-oksigenaasi-2:n kautta prostaglandiinisynteesin vähentymiseen (4). GILZ myös estää Toll-like -reseptorien (TLR) kautta tapahtuvaa signalointia estäen adaptiivisen immunitetin kehittymistä ja lisää perifeeristen säätelijä T-solujen (regulatorinen T-solu, Treg) määrää (4). Edellä mainittujen proteiinien vaikutus on todennäköisemmin pitkäaikaisempi tulehduksen hillitseminen, niiden induktiokinetiikka on yleensä hidasta ja kestää 24–48 tuntia (21).

Geenien luentaa estävistä glukokortikoidien vaikutuksista aivolisäke-lisämunuais-akseli on kohteena tärkein. Glukokortikoidit vähentävät kortikotropiinia vapauttavan hormonin (CRH) ja adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) ekspressiota (Kuva 1) (21). Yleisesti ottaen, negatiiviset GRE:t eivät yleensä sijaitse tulehdusgeenien promoottorialueella ja onkin ehdotettu, että glukokortikoidien geenien luentaa estävä vaikutus välittyisi muutoin, kuin GR-DNA – interaktion välityksellä (21) (Kuva 2). GR voi sitoutua transkriptiotekijöihin, kuten aktivaattoriproteiini-1 (activator protein 1, AP-1), NF κ B ja Tbet (4) ja tämän sitoutumisen kautta vähentää inflammatoristen sytokiinien, kuten tuumorinekroositekijä (TNF)- α , IL-1 β , IL-6 ja transforming growth factor (TGF)- β (18), geenien luentaa (21). Transkriptiotekijöitä, jotka toimivat GR:n kanssa proteiini-proteiini-kontaktissa genomissa tunnetaan ainakin 11(4).

GLUKOKORTIKOIDIHOIDON VAIKUTUS ELIMISTÖN TULEHDUSPROSESSEIHIN

Glukokortikoidit vahvistavat luontaista immunitettia ylläpitämällä mikrobien ja kudonvauriossa vapautuvien rakenteiden tunnistusta hahmotunnistusreseptorien (PAMP ja DAMP) avulla. Reseptorit tunnistavat patogeenien ja kudostuhon molekyylihahmoja. Suuret annokset kortisonia heikentävät adaptiivista immunitettia heikentämällä bakteri-, virus- ja loisinfektioihin sekä kudostuhoon liittyvien hahmotunnistusreseptorien, vasta-aineisiin sitoutuvien Fc-reseptorien ja

sytokiinien antamia signaaleja ja lyhentävät immuunivastetta aiheuttaen immuunisuppression. (4)

(Kuva 3)

Glukokortikoidireseptorien vaikutus glukokortikoidivasteeseen

Poikkeavan heikkoa glukokortikoidiherkkyyttä on kuvattu potilailla, joilla on glukokortikoidihoitoon reagoimaton astma (23), nivelreuma (24), nenäpolypoosi (25) tai atooppinen ihottuma (26). Glukokortikoidihoitoon huonosti reagoiville potilaille on yhteistä, että GR β :n ekspresio on ollut korkea. Omissa tutkimuksissamme emme ole aina löytäneet yhteyttä GR ekspression ja glukokortikoidivasteen välillä (27-29). Solujen glukokortikoidiherkkyyteen saattaa vaikuttaa erilaisten reseptorialatyypien määrä ja/tai kudokselle tyypillinen glukokortikoidiherkkyys (30).

Kortisonin vaikutus dendriittisoluihin

Dendriittisolut, esim. Langerhansin solut, ovat antigeenejä esitteleviä soluja. Ne esittelevät prosessoimansa antigeenin lymfosyyteille, aloittavat adaptiivisen immunitetin ja ohjaavat imusolmukkeissa T-solujen erilaistumista.

Kortisoni vähentää merkittävästi veressä kiertävien dendriittisolujen määrää ja vähentää dermaalisten CD34+ dendriittisolujen määrää (31), mutta ei vaikuta Langerhansin solujen kehittymiseen (32). Kortisonihoito voi heikentää uusien antigeenien kohtaamiseen liittyvän immunitetin muodostumista, se estää antigeenien esittelyä MHC II –molekyylien kautta (4). Dendriittisolujen merkitys autoimmuunisairauksien kehittämisessä ja autoimmuunivasteessa on useiden tutkimusten kohde tällä hetkellä. Tavoitteena on löytää tolerogeenisiä dendriittisoluja, jotka pystyisivät estämään ei-toivottuja autoimmuunivasteita (33). Kortisoni lisää monosyyteissä, kuten dendriittisolut, TLR2 ja TLR4 ekspressiota ja myös nucleotide-binding oligomerization domain-like (NOD) –reseptoreja (34). TLR2, TLR4 ja NOD-reseptorit tunnistavat bakteerirakenteita. TLR2 –

knockout hiirillä on alentunut kortikosteronitaso ja muutoksia lisämunuaisen kuorikerroksessa (35). TLR2-aktivaatiolla ja kortisolierityksellä voi olla positiivinen takaisinsäätelymekanismi (34). Plasmasytoidit dendriittisolut näyttävät poikkeavilta siinä suhteessa, että niiden TLR7 ja TLR9 kautta kulkevat signaalit eivät esty kortisonilla ja solujen NFκB aktiviteetti säilyy, mikä voi johtaa autoimmunisaatioon (4).

Kortisonin vaikutus lymfosyytteihin

Kortisoni aiheuttaa erityksensä tahdissa vaihtelua verenkierron lymfosyyttien määrään. Yöllä lymfosyyttien siirtyessä lymfaattisiin tiloihin niiden määrä veressä vähenee 40%. Lymfosyytit ovat herkkiä kortisonin aiheuttamalle apoptoosille. (4)

T-solut

Kortisoni aiheuttaa monimuotoisen vasteen T-soluissa. Vaste on erilainen eri T-solutyypeissä (Kuva 4) ja yleisesti naiivit T-solut ovat herkempiä kortisonin vaikutuksille kuin täysin kehittyneet CD4+ efektori- ja muistisolut (36).

Kortisonilla on immunosuppressiivinen vaikutus pro-inflammatorisiin T-soluihin, T helper (Th-)1 ja Th17, jotka puolustavat elimistöä solun sisäisiltä ja ulkoisilta patogeeneiltä (4). Kortisoni vähentää Th1- ja Th17-solujen tuottamien sytokiinien (esim. IL-17 ja interferoni-γ; INF-γ) sekä Th1-soluille tyypillisen transkriptiotekijän Tbet:n synteesiä ja toimintaa (36). GILZ, jota kortisoni indusoi, estää Th17-polarisaatiota (4): dendriittisolussa Th17-solujen aktivaatioon tarvittavia spesifisiä molekyyliä IL-1, IL-6 ja IL-23 ei muodostu (4). Tunnettuja Th17-välitteisiä sairauksia ovat psoriaasi, MS-tauti ja nivelreuma.

Kortisoni vahvistaa Treg:ien aktiivisuutta (36). GILZ lisää Treg-transkriptiotekijä FoxP3 ekspressiota (4). Myös Th2-solujen polarisaatio ja niiden välittäjäainetuotanto (IL-4, IL-10, IL-13) lisääntyy kortisonin vaikutuksesta (36).

Yhteenvedona kortisoni heikentää T-solujen vapautumista lymfaattisesta kudoksesta ja lisää T-solujen määrää verenkierrossa sekä estää T-solureseptorin (T cell receptor, TCR) signaalinvälitystä. TCR-signaloinnin estymisestä seuraa T-solujen proliferaation väheneminen ja alentunut sytokiinituotanto.

B-solut

Kortisoni ei aiheuta merkittäviä, akuutteja muutoksia veren B-solujen määrässä (37). Pitkällisemmän kortisonihoidon seurauksena B-solujen määrä saattaa vähentyä, mutta vähemmän kuin T-solujen (37). Uusimpien tutkimusten mukaan BAFF, tuumorinekroositekijäperheeseen kuuluva välittäjäaine, olisi merkittävä B-solujen proliferaatioon ja vasta-ainetuotantoon vaikuttava tekijä (38). BAFF:n yliekspressio näyttää lisäksi altistavan autoimmuunisairauksille (38). BAFF:ia ekspressoivat monet tulehdussolut, mutta vain B-soluissa on BAFF-reseptori (38). Kortisonihoito näyttää vähentävän BAFF ekspressiota johtaen autoreaktiivisten B-solujen apoptoosiin (36).

Kortisonin vaikutus immunoglobuliineihin

Seerumin immunoglobuliineista IgG:llä on suurin pitoisuus. IgG1 ja IgG3 aktivoivat komplementtia (39). IgG4, joka liittyy Th2-valtaiseen tulehdukseen, ei aktivoi komplementtia (40). Kortisonihoito vaikuttaa immunoglobuliinitasoihin (41), mutta tarkkoja annoksia tai suositeltavaa hoidon kestoa vasta-ainetuotannon lopettamiseksi tulehduksellisissa, esimerkiksi autoimmuunisairauksissa, ei tarkalleen tunneta.

Kortisonihoito saattaa nostaa IgE-tasoa, mutta toisaalta esimerkiksi astman, joka on Th2- ja IgE-välitteinen tulehduksellinen sairaus, hoidossa kortisonihoito ei pahenna sairauden vaikeusasetta (4).

Kortisonin vaikutus granulosyytteihin

Vahvat paikalliskortisonit voivat vähentää granulosyyttien määrää sekä proteolyyttisten entsyymien, kuten matrix-metalloproteinaasi (MMP)-9 ja neutrophil elastase (NE) määrää kudoksissa (42). Kortisonilla on yleisesti vaikutusta valkosolujen ja endoteelisolujen toimintaan siten, että valkosolujen kiinnittyminen endoteeliin vaikeutuu ja ne eivät pääse verestä kohdekudoksiinsa, mistä seuraa esimerkiksi neutrofilia verenkierrossa (43). Tulehdussolut eivät pääse infektio- ja kudostuhopaikoille ja inflammatorinen vaste heikentyy (44).

Kortisoni estää kudostuhoa aiheuttavien vapaiden happiradikaalien (reactive oxygen species, ROS) vapautumista neutrofiileistä ja neutrofiilien degranulaatiota (45). Neutrofiilien apoptoosi estyy kortisonihoidon aikana (46). Th2 solujen tuottama IL-5 aktivoi eosinofiilejä (47). Eosinofiilit ovat erittäin herkkiä kortisonihoidolle, kortisoni aiheuttaa eosinofiilien apoptoosia (46). Kortisoni estää histamiinin vapautumista basofiileistä, vähentää basofiilien määrää ja lisää eosinofiilien apoptoosia Fas -reseptori –välitteisen kaskadin kautta (46).

Kortisonin vaikutus monosyytteihin ja makrofageihin

Matala kortisoniannos johtaa makrofagien toiminnan, adheesion, kemotaksiksen, fagosytoosin ja sytokiinitoiminnan immunomodulaatioon, kun taas korkeammat annokset heikentävät erityisesti aktivoitujen makrofagien toimintaa (48). Kortisoni myös parantaa makrofagien fagosytoottista toimintaa (49). Kortisoni lisää IL-10 tuotantoa ja uudelleenohjaa monosyyttien erilaistumista anti-inflammatorisempien fenotyyppien suuntaan (36).

Kortisonin vaikutus syöttösoluihin ja sytokiineihin

Kortisoni estää syöttösolujen kypsymistä ja erinäisten sytokiinien, kemokiinien ja IgE:tä sitovan FcεRI -reseptorin ekspressiota syöttösoluista (50). Lisäksi kortisoni estää lukuisten tulehduksen

välittäjäaineiden erityistä kudoksissa (IL-1b, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22, IL-23, TGF- β , TNF- α ja INF- γ) (39). Useiden pro-inflammatoristen välittäjäaineiden (IL-1, IL-2, IL-6, TNF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF) lähetti-RNA:n stabiilius heikkenee kortisonin vaikutuksesta (51).

LOPUKSI

Ihmisen immuunipuolustuksen vaste kortisonihoitoon on monimutkainen. Kortisonin vaikutusmekanismien ymmärtäminen on kuitenkin tärkeää kliinisen työn kannalta, kortisonia käytetään laajalti tulehduksellisissa sairauksissa ja autoimmuunisairauksissa sekä kemoterapiassa ja hyljinnänestolääkkeenä. Vaikka kortisonivalmisteiden vaikutus näkyy nopeasti, ei kortisonihoito ole välttämättä parantava, vaan oireenmukainen. Ennen kuin uusia täsmähoitoja erilaisia tulehduskaskadeja kohtaan voidaan kehittää, meidän pitää tuntea autoinflammatoristen prosessien perusmekanismit.

Analogisesti antibiooteille voimme ajatella immunosuppressiiviset hoidot laaja- ja kapeakirjoisina. Kun sairauden aiheuttajaa ei vielä tunneta, hoidetaan potilasta laajan vasteen antavalla hoidolla, ja kun aiheuttaja täsmentyy, edetään kohdennetumpaan, kapeakirjoisempaan hoitoon. Kortisonilla on edelleen paikkansa lääkärin lääkevalikoimassa.

KIITOKSET

Kiitämme Seija Leskelää avusta artikkelien kuvien suunnittelussa.

VIITTEET

(1) Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. Br J Pharmacol 2006 Jan;147 Suppl 1:S258-68.

(2) Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. Rheumatology (Oxford) 2011 Nov;50(11):1982-1990.

- (3) Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1711-1723.
- (4) Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017 Apr;17(4):233-247.
- (5) Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2016 Feb;42(1):15-31.
- (6) Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Nov;132(5):1033-1044.
- (7) Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985 Dec 19-1986 Jan 1;318(6047):635-641.
- (8) Kino T, Manoli I, Kelkar S, Wang Y, Su YA, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor (GR) β has intrinsic, GR α -independent transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 Apr 17;381(4):671-675.
- (9) Rivers C, Levy A, Hancock J, Lightman S, Norman M. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov;84(11):4283-4286.
- (10) Moalli PA, Pillay S, Krett NL, Rosen ST. Alternatively spliced glucocorticoid receptor messenger RNAs in glucocorticoid-resistant human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 1993 Sep 1;53(17):3877-3879.
- (11) Lu NZ, Cidlowski JA. Translational regulatory mechanisms generate N-terminal glucocorticoid receptor isoforms with unique transcriptional target genes. *Mol Cell* 2005 Apr 29;18(3):331-342.
- (12) Beck IM, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Yamamoto KR, Haegeman G, De Bosscher K. Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. *Endocr Rev* 2009 Dec;30(7):830-882.
- (13) Wallace AD, Cidlowski JA. Proteasome-mediated glucocorticoid receptor degradation restricts transcriptional signaling by glucocorticoids. *J Biol Chem* 2001 Nov 16;276(46):42714-42721.
- (14) Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev* 1997 Jun;18(3):306-360.
- (15) Xavier AM, Anunciato AK, Rosenstock TR, Glezer I. Gene Expression Control by Glucocorticoid Receptors during Innate Immune Responses. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016 Apr 19;7:doi: 10.3389/fendo.2016.00031.
- (16) Matthews L, Berry A, Ohanian V, Ohanian J, Garside H, Ray D. Caveolin mediates rapid glucocorticoid effects and couples glucocorticoid action to the antiproliferative program. *Mol Endocrinol* 2008 Jun;22(6):1320-1330.

- (17) Psarra AM, Sekeris CE. Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions. *Biochim Biophys Acta* 2009 May;1787(5):431-436.
- (18) Kino T, Charmandari E, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor: implications for rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S32-41.
- (19) Kaji DM, Thakkar U, Kahn T. Glucocorticoid-induced alterations in the sodium potassium pump of the human erythrocyte. *J Clin Invest* 1981 Aug;68(2):422-430.
- (20) Boldizar F, Talaber G, Szabo M, Bartis D, Palinkas L, Nemeth P, et al. Emerging pathways of non-genomic glucocorticoid (GC) signalling in T cells. *Immunobiology* 2010 Jul;215(7):521-526.
- (21) Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 2000 Jul;55(7):603-613.
- (22) Colotta F, Re F, Muzio M, Bertini R, Polentarutti N, Sironi M, et al. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 1993 Jul 23;261(5120):472-475.
- (23) Sousa AR, Lane SJ, Cidlowski JA, Staynov DZ, Lee TH. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor β -isoform. *J Allergy Clin Immunol* 2000 May;105(5):943-950.
- (24) Kozaci DL, Chernajovsky Y, Chikanza IC. The differential expression of corticosteroid receptor isoforms in corticosteroid-resistant and -sensitive patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Apr;46(4):579-585.
- (25) Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GR β expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Jul;108(1):59-68.
- (26) Hägg PM, Hurskainen T, Palatsi R, Ilves M, Oikarinen A. Increased expression of glucocorticoid receptor β in lymphocytes of patients with severe atopic dermatitis unresponsive to topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 2010 Feb 1;162(2):318-324.
- (27) Kubin ME, Hägg PM, Kokkonen N, Haapasaari KM, Väyrynen JP, Uchida T, et al. Expression of Glucocorticoid Receptors GR α and GR β in Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2016 Nov 2;96(7):922-926.
- (28) Kubin ME, Kokkonen N, Palatsi R, Hägg PM, Väyrynen JP, Glumoff V, et al. Clinical Efficiency of Topical Calcipotriol/Betamethasone Treatment in Psoriasis Relies on Suppression of the Inflammatory TNF α - IL-23 - IL-17 Axis. *Acta Derm Venereol* 2017;97(4):449-455.
- (29) Kubin ME, Hägg PM, Kokkonen N, Väyrynen JP, Haapasaari K, Moilanen J, et al. Glucocorticoid receptors GR α and GR β are expressed in inflammatory dermatoses. *European Journal of Dermatology* 2016;26(1):21-27.
- (30) Chriguer RS, Elias LL, da Silva IM, Jr, Vieira JG, Moreira AC, de Castro M. Glucocorticoid sensitivity in young healthy individuals: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Nov;90(11):5978-5984.

- (31) Shodell M, Shah K, Siegal FP. Circulating human plasmacytoid dendritic cells are highly sensitive to corticosteroid administration. *Lupus* 2003;12(3):222-230.
- (32) Woltman AM, Massacrier C, de Fijter JW, Caux C, van Kooten C. Corticosteroids prevent generation of CD34+-derived dermal dendritic cells but do not inhibit Langerhans cell development. *J Immunol* 2002 Jun 15;168(12):6181-6188.
- (33) Mackern-Oberti JP, Llanos C, Vega F, Salazar-Onfray F, Riedel CA, Bueno SM, et al. Role of dendritic cells in the initiation, progress and modulation of systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2015 Feb;14(2):127-139.
- (34) Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2015;22(1-2):20-32.
- (35) Bornstein SR, Zacharowski P, Schumann RR, Barthel A, Tran N, Papewalis C, et al. Impaired adrenal stress response in Toll-like receptor 2-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Nov 23;101(47):16695-16700.
- (36) Zen M, Canova M, Campana C, Bettio S, Nalotto L, Rampudda M, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev* 2011 Apr;10(6):305-310.
- (37) Slade JD, Hepburn B. Prednisone-induced alterations of circulating human lymphocyte subsets. *J Lab Clin Med* 1983 Mar;101(3):479-487.
- (38) Youinou P, Pers JO. The late news on baf in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2010 Oct;9(12):804-806.
- (39) Bağcı IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2017 Mar 8;doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.010.
- (40) Zuo Y, Evangelista F, Culton D, Guilabert A, Lin L, Li N, et al. IgG4 autoantibodies are inhibitory in the autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Autoimmun* 2016 Sep;73:111-119.
- (41) Fichel F, Barbe C, Joly P, Bedane C, Vabres P, Truchetet F, et al. Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. *JAMA Dermatol* 2014 Jan;150(1):25-33.
- (42) Liu Z, Giudice GJ, Zhou X, Swartz SJ, Troy JL, Fairley JA, et al. A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 1997 Sep 1;100(5):1256-1263.
- (43) Fauci AS, Murakami T, Brandon DD, Loriaux DL, Lipsett MB. Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. VI. Lack of correlation between glucocorticosteroid receptors and the differential effects of glucocorticosteroids on T-cell subpopulations. *Cell Immunol* 1980 Jan;49(1):43-50.
- (44) Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993 Dec 15;119(12):1198-1208.

- (45) Hellberg L, Samavedam UK, Holdorf K, Hänsel M, Recke A, Beckmann T, et al. Methylprednisolone blocks autoantibody-induced tissue damage in experimental models of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita through inhibition of neutrophil activation. *J Invest Dermatol* 2013 Oct;133(10):2390-2399.
- (46) Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996 Jun 1;156(11):4422-4428.
- (47) de Graauw E, Sitaru C, Horn M, Borradori L, Yousefi S, Simon HU, et al. Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid. *Allergy* 2017 Jan 30;doi: 10.1111/all.13131.
- (48) Zhou JY, Zhong HJ, Yang C, Yan J, Wang HY, Jiang JX. Corticosterone exerts immunostimulatory effects on macrophages via endoplasmic reticulum stress. *Br J Surg* 2010 Feb;97(2):281-293.
- (49) Giles KM, Ross K, Rossi AG, Hotchin NA, Haslett C, Dransfield I. Glucocorticoid augmentation of macrophage capacity for phagocytosis of apoptotic cells is associated with reduced p130Cas expression, loss of paxillin/pyk2 phosphorylation, and high levels of active Rac. *J Immunol* 2001 Jul 15;167(2):976-986.
- (50) Smith SJ, Piliponsky AM, Rosenhead F, Elchalal U, Nagler A, Levi-Schaffer F. Dexamethasone inhibits maturation, cytokine production and Fc epsilon RI expression of human cord blood-derived mast cells. *Clin Exp Allergy* 2002 Jun;32(6):906-913.
- (51) Tobler A, Meier R, Seitz M, Dewald B, Baggiolini M, Fey MF. Glucocorticoids downregulate gene expression of GM-CSF, NAP-1/IL-8, and IL-6, but not of M-CSF in human fibroblasts. *Blood* 1992 Jan 1;79(1):45-51.

Taulukko 1. Glukokortikoidien farmakologiaa.

	<u>Vastaava</u> <u>annos</u> (mg)	Mineralokortikoidi- vaikutus (suhteellinen)	Vaikutuksen kesto (tunteja)	Puoliintumisaika (plasma, minuutteja)
Lyhytvaikutteiset				
Kortisoni	25	1.0	8-12	60
Hydrokortisoni	20	0.8	8-12	90
Keskipitkävaikutteiset				
Prednisoni	5	0.25	24-36	60

Prednisoloni	5	0.25	24-36	200
Metyylprednisoloni	4	0	24-36	180
Triamsinoloni	4	0	24-36	300
Pitkävaikutteiset				
Deksametasoni	0.75	0	36-54	200
Beetametasoni	0.6	0	36-54	200

Kuva 1. Elimistön stressitila ja vuorokausirythmi vaikuttavat kortisonin fysiologiseen eritykseen. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toiminta johtaa kortisolin erittymisen säätelyyn. Kortisoli vaikuttaa negatiivisen takaisinsäätelyn kautta omaan eritykseensä, vähentää CRH:n ja ACTH:n vapautumista. Hypotalamuksen toimintaan vaikuttaa elimistön stressitila ja tulehdustilassa verenkiertoon vapautuneet IL-1, TNF ja IL-6. (CRH=kortikotropiinia vapauttava hormoni, ACTH=adrenokortikotrooppinen hormoni, IL=interleukiini, TNF=tuumorinekroositekijä).

Kuva 2. Yhteenveto kortisonin aktiivisuusmekanismeista solussa. Verenkierrosta kortisoni siirtyy solun sisään. Sytoplasmassa kortisoni sitoutuu GR-reseptoriin ja reseptoriin kiinnittynyt multiproteiinikompleksi irtoaa. Vapaan kortisonin siirtyminen suoraan plasmamembraaneihin johtaa ei-genomisiin vaikutuksiin. Kortisonin sitonut GR siirtyy tumaan. Genomiset vaikutukset voidaan jakaa kolmeen vaikutusmekanismiin. 1) GR sitoutuu monodimeerina GRE-elementteihin, mistä seuraa geeniekspression lisäys (+) tai inhibiitio (-). 2) GR sitoutuu monomeerina transkriptiotekijään proteiini-proteiini –interaktion kautta ja geeniekspressio lisääntyy tai estyy. 3) GR sitoutuu monomeerina yhdessä transkriptiotekijän kanssa DNA:han ja geeniekspressio lisääntyy tai estyy. (hsp=heat shock protein, GR=glukokortikoidireseptori, GRE=glukokortikoidiresponsiivinen elementti, RE=responsiivinen elementti, TF=transkriptiotekijä, TM=transkriptiokoneisto)

Kuva 3. Kortisoni lisää luontaiseen immunitettiin liittyvien hahmotunnistusreseptorien, sytokiinireseptorien ja komplementin ekspressiota ja vähentää pro-inflammatoristen sytokiinien sekä kemokiinien ekspressiota. Kortisoni vaikuttaa adaptiiviseen immunitettiin vähentämällä antigeenin esittelyyn, ko-stimulaatioon, T-solureseptoreihin ja lymfosyyttien elinvoimaisuuteen liittyvien geenien luentaa.

Kuva 4. Kortisoni vaikuttaa eri tavoin erilaisiin T-solutyyppeihin: Th2 ja Treg –solujen määrä lisääntyy, Th1- ja Th17-solujen määrä vähenee. (Th=T helper, auttaja-T-solu, Treg=regulatorinen T-solu).

Ydinasiat

1. Kortisonin tarkkaa vaikutusmekanismia immuunipuolustukseen ei edelleenkään tunneta.
2. Kortisonireseptori löytyy kaikista ihmisen tumallisista soluista.
3. Kortisonin vaikutus immuunipuolustukseen on monimutkainen ja yksilöllinenkin.
4. Hoitosuositusten mukaisesti käytettynä kortisoni on edelleen tärkeä lääke.