

Allergiatutkimussäätiö

2024

48. vuosikirja

Toimielimet vuonna 2024

Allergiatutkimussäätiön hallitus 2024

Professori Antti Lauerma, puheenjohtaja
Varatuomari Klaus Frösén, varapuheenjohtaja
Professori Petteri Jouko
Dosentti Jussi Karjalainen
Professori Mika Mäkelä
Ylilääkäri Kati Palosuo
Varatuomari Arto Palsala
Professori Johannes Savolainen
Professori Sanna Toppila-Salmi

Säätiön asiamies

Varatuomari Arto Palsala
puh. 040 507 3060
arto.palsala@palsala.fi

Säätiön yhteystiedot

Allergiatutkimussäätiö
c/o Lakiasiaintoimisto Arto Palsala Oy
Heiniemenpolku 10
02940 Espoo
arto.palsala@palsala.fi

Vuosikirjan toimitus

Päätoimittaja

Antti Lauerma

Graafinen suunnittelu

Pauliina Nykänen

ISSN

2489-2106

Sisällys

- 4 **Tulehduskipulääkkeen pahentaman hengitystiesairauden mekanismit**
Sanna Toppila-Salmi
- 6 **Kontaktiallergioiden esiintyvyys Suomessa 1998–2021**
Ville Wikström, Suvi-Päivikki Sinikumpu, Laura Huilaja, Jari Jokelainen
- 8 **Kuumeen ja infektioiden yhteys atooppisten sairauksien puhkeamiseen lapsuudessa**
Tiina Palmu, Jussi Lehtonen, Helena Elding Larsson, Kristian F. Lynch, Berglind Jonsdottir, Corrado Cilio, Desmond Schatz, Marian Rewers, Heikki Hyöty, Maria Lönnrot, TEDDY Study Group
- 10 **FinnATOPY-hankkeen raportti**
Péter Csonka, Lauri Lehtimäki, Mika Mäkelä, Tari Haahtela, Sanna Toppila-Salmi, Ilkka Junntila, Antti Karlsson, Ara Taalas, Niina Nieminen, Reija Autio, Ilari Kuitunen
- 12 **Syöttösolujen vaste Interleukiini-4:n ja -13:n signalointiin eroaa merkittävästi basofiilien vasteesta**
Tanja Salomaa, Laura Kummola, Martín Ignacio González-Rodríguez, Lotta Hiihtola, Tero A.H. Järvinen, ja Ilkka S. Junntila
- 14 **Lasten astman ja allergian hoidon parantaminen**
Mika J. Mäkelä, Burman J., Kauppila Tiina, Kotaniemi-Syrjänen Anne, Lajunen Katariina, Malmberg LP, Määttä A, Palosuo Kati, Pelkonen AS, Perälä M, Röntynen P, Savinko T, Tanninen T
- 16 **Nenän mikrobiston yhteys hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen lapsilla**
Laura Toivonen
- 18 **Cytokine mediated immune response during allergic inflammation**
Martín I. González-Rodríguez
- 22 **Minne Jartin väitöskirjatyön nykyvaihe: Rokote rhino- ja enterovirus D68 aiheuttamia tauteja vastaan**
Minne Jartti, Sarah Butcher, Minna Hankaniemi
- 24 **Shift in lncRNA expression is essential for successful oral immunotherapy outcome**
Olivia Liong, Pii Karisola, Kati Palosuo
- 26 **Ruoka-allergisten lasten elämänlaatu sekä anafylaksiariskisten pähkinäallergioiden diagnostiikka ja hoito lapsilla**
Juho E Kivistö, Bertine Flokstra de Blok, Jennifer L P Protudjer, Iida Ojaniemi, Jussi Karjalainen, Heini Huhtala, Lasse Saarimäki, Audrey Dunn Galvin, Harri Sintonen
- 28 **Characterization of the immune response in Dermatitis herpetiformis**
Helka Kaunisto
- 30 **Airway barriers during inflammatory diseases: discovery of genome-based alterations by using next-generation sequencing**
Tanzeela Hanif

Tulehduskipulääkkeen pahentaman hengitystiesairauden mekanismit

Sanna Toppila-Salmi

Professori, Itä-Suomen yliopisto ja Pohjois-Savon hyvinvointialue
Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto

TAUSTA Tulehduskipulääkkeiden eli NSAID-lääkkeiden pahentama hengitystiesairaus (N-ERD), astma ja krooninen polypoottinen rinosinuiitti (CRSwNP) muodostavat esiintyvyydeltään yleisen triadin, joka aiheuttaa merkittävää sairastavuutta ja kustannuksia. Triadin mekanismit eivät ole täysin tunnettuja, ja ne liittyvät hengitysteiden limakalvopuolustuksen ja ympäristötekijöiden, kuten mikrobiston ja allergeenien häiriintyneeseen vuorovaikutukseen. Limakalvolla on tyypin 2 tulehdus, jolle ominaista ovat kohonneet interleukiini-4 (IL-4), IL-5, IL-13 ja eosinofilia. Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää varhaisvaiheiden infektiioihin liittyviä triadin riskitekijöitä ja asetyylisalisyylihappoaltistuksen (ASA:n) aiheuttamia muutoksia veren ja virtsan lipidomissa.

AINEISTO JA MENETELMÄT Aineistona olemme käyttäneet retrospektiivistä HUS:n RhinoRisk -sairauskertomus-rekisteriaineistoa (n=77 000, v. 2007–2019) sekä satunnaistetussa lumekontrolloidussa ASA-siedätystutkimuksessa (AirGOs-medical) N-ERD-potilaista ja kontroleista (n=15) kerättyjä virtsa ja verinäytteitä. Näytteistä tutkittiin lipidomia kromatorgrafian ja massaspektrometrian avulla.

ALUSTAVIA TULOKSIA Retrospektiivisestä sairaalakohorttiaineistosta havaitsimme, että kesällä syntyminen suojaa astman, allergisen nuhan ja N-ERD:n puhkeamiselta. Lisäksi nuoruusiän krooninen rinosinuiitti on yhteydessä allergiaan ja astmaan. Edelleen sairaalassa hoidetut välikorva- ja risatulehdukset ovat yhteydessä myöhemmin puhkeavaan astmaan, N-ERD:iin ja kroonisen rinosinuiittiin. Tulokset liittyvät todennäköisesti varhaisvaiheiden infekti- ja allergiarisktiin mm. D-vitamiiniaineenvaihdunnan, allergeenien ja epidemioiden kausivaihtelun kautta.

Näytetutkimuksessa seitsemän lipidimediaattorin pitoisuudet erosivat merkitsevästi N-ERD- ja kontrolliryhmien välillä ja 18 lipidimediaattorin pitoisuudet erosivat merkitsevästi vertailtaessa

näytteitä, jotka oli otettu ennen ASA:n nauttimista ja sen jälkeen. Valtaosa havaituista lipidimediaattoreista esiintyy arakidonihappo- ja linolihapporeitillä, mikä viittaa näiden aineenvaihduntareittien keskeiseen rooliin N-ERD:n synnyssä.

JOHTOPÄÄTÖS Syntymävuodenajan ja infektiohistorian vaikutus astman ja N-ERD:n puhkeamisen riskiin viittaa siihen, että triadin kehittyminen todennäköisesti alkaa varhaisvaiheissa ja liittyy mikrobistovuorovaikutuksen häiriöön hengitysteiden limakalvoilla. Tunnistamalla varhaisvaiheiden riskitekijät sekä solu- ja molekyyllitason vuorovaikutukset, voidaan N-ERD estää ja hoitaa tulevaisuudessa tehokkaammin. Näin ollen nämä tekijät ansaitsevat lisätutkimuksia väestön allergia- ja astmataakan vähentämiseksi.

KIRJALLISUUS

Hänninen R., Murtomäki A., Svärd F., Dietz A., Torkki P., Haukka J., Nuutinen M., Toppila-Salmi S. Being born in summer has a protective role for NSAID exacerbated respiratory disease, asthma and allergic rhinitis in Finland (Submitted)

Helevä A., Murtomäki A., Huhtala H., Bousquet J., Luukkainen A., Karjalainen J., Lemmetyinen R., Haukka J., Torkki P., Nuutinen M., Toppila-Salmi S. Risk factors of NSAID-exacerbated respiratory disease: A population-based study. *Clin Transl Allergy*. 2023 Aug;13(8):e12296.

Murtomäki A., Helevä A., Torkki P., Haukka J., Julkunen-Iivari A., Lemmetyinen R., Mäkelä M., Dietz A., Nuutinen M., Toppila-Salmi S. Comorbidities of chronic rhinosinusitis in children and adults. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(4):e12354.

Murtomäki A., Haukka J., Torkki P., Nuutinen M., Toppila-Salmi S. Infection History and Risk of Chronic Inflammatory Airway Diseases; A Real-World Hospital Cohort Study. Abstract. EAACI Congress 2024 and EAACI ISMA-RHINA Symposium 2024.

Salmi V., Lyly A., Neuvonen M., Saarentaus E., Niemi M., Toppila-Salmi S. Peripheral blood and urine lipid mediators are associated with NSAID-exacerbated respiratory disease. Abstract. EAACI Congress 2024 and EAACI ISMA-RHINA Symposium 2024

Kontaktiallergioiden esiintyvyys Suomessa 1998–2021

Ville Wikström¹, Suvi-Päivikki Sinikumpu¹,
Laura Huilaja¹, Jari Jokelainen²

¹ Kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto

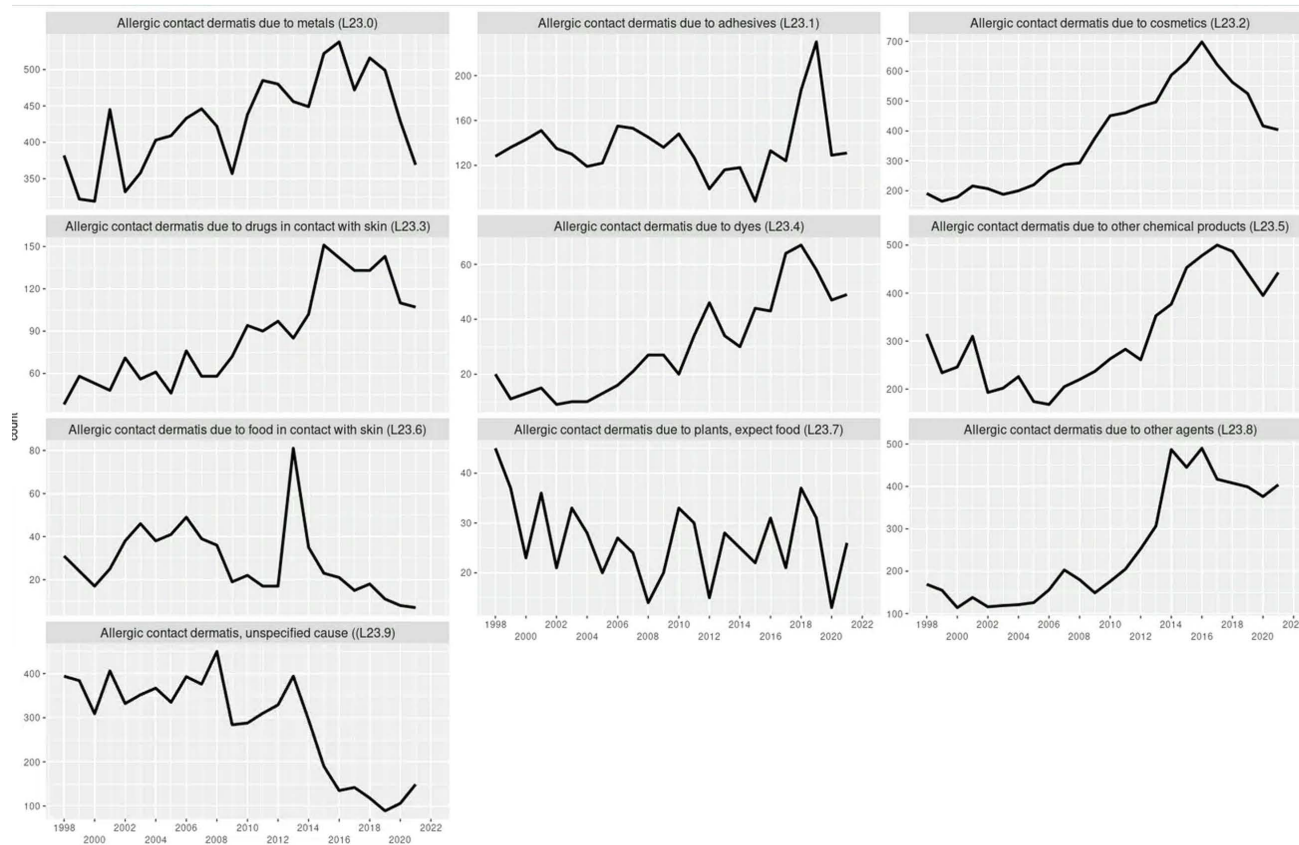
² Tietoaineistojen erikoisasiantuntija, Pohjois-Suomen syntymäkohortit ja Arctic Biopankki, Oulun yliopisto

TAUSTA Tutkimuksen tarkoituksena on saada lisätietoa ja ymmärrystä kontaktiallergioiden epidemiologiasta, oheissairastavuudesta sekä työkykyisyydestä eri ikäryhmissä suomalaisessa väestössä. Allergisten ihottumien yhteyttä muuhun sairastavuuteen ja riskitekijöihin on tutkittu vain niukasti. Altistavia tekijöitä tunnistamalla voidaan nopeuttaa diagnostiikkaa, ehkäistä taudin kroonistumista, ylläpitää potilaiden työkykyä ja tätä kautta vähentää työssä poissaoloista aiheutuvia kustannuksia.

TARKOITUS Tutkimuksella on yhteiskunnallista merkitystä, sillä huoltosuhte Suomessa heikkenee jatkuvasti, ja työntekijöiden kontaktiekseeman riskitekijöiden tunnistaminen ja tarvittaessa oikea-aikainen ammatillinen kuntoutus on terveystaloudellisesti järkevää. Tutkimuksen tavoitteena on selvittää kontaktiallergioiden esiintyvyyttä suomalaisessa väestössä eri ikäryhmissä ja näiden potilaiden oheissairastavuutta. Tavoitteena on lisäksi tutkia kontaktiallergioiden vaikutusta työssä pysyvyyteen työikäisillä sekä selvittää kontaktiallergioille altistavia tekijöitä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimuksen aineistona käytetään Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) hoitoilmoitusrekisteriä, josta poimitaan henkilöt, joille on vuosien 1998–2021 aikana asetettu kosketusallergiadiagnoosi sekä näiden henkilöiden kaikki muut diagnoosit ja hoitojaksotiedot. Allergisen kosketusekseeman diagnoosi tehdään Suomessa lähes ainoastaan erikoissairaanhoidon ihotautilin poliklinikoilla, jonka vuoksi THL:n ylläpitämä Hoitoilmoitusrekisteri muodostaa erinomaisen kattavan aineiston tämän sairausryhmän henkilöistä. Lisäksi poimitaan THL:n avoterveydenhuollon rekisteristä diagnoosit samoin perustein.

TULOKSET Ensimmäinen artikkeli, otsikolla ”Incidence of allergic contact dermatitis in Finland 1998–2021: A nationwide registry-based



Kuva 1

study” on vastikään ilmestynyt Contact Dermatitis -lehdessä (viite 1). Aineiston koko oli 26701 henkilöä. Allergisen kontakti-ekseen esiintyvyys nousi vuoteen 2016 asti, jonka jälkeen se alkoi laskea. Nousu oli suurempi naisilla kuin miehillä, ja erityisen usein naisilla aiheuttajana oli kosmetiikka, lisäksi sekä naisilla että miehillä liima-aineet nousivat. Yleisimmät allergian aiheuttajat olivat metallit, seuraavaksi yleisin kosmetiikka. Neljänneksellä tutkittavista oli kaksi tai useampia kontaktiallergian diagnoosia (kuva 1).

JOHTOPÄÄTÖS Löydöksemme osoittavat kontaktiallergioiden olevan työikäisessä väestössä merkittävä ja edelleen kasvava ongelma. Asia kaipaava lisää tutkimuksia ja vertailua muiden maiden väestöön. Seuraavassa artikkelissa on tarkoitus selvittää kontaktiallergiaan liittyvää oheissairastavuutta.

KIRJALLISUUS

1. Wikström V, Sinikumpu S-P, Jokelainen J, Huilaja L. Incidence of allergic contact dermatitis in Finland 1998–2021: A nationwide registry-based study. Contact Dermatitis. 2024; 1–7. doi:10.1111/cod.14688

VÄITÖSKIRJA (Tiina Palmu): Varhaislapsuuden mikrobialtistusten vaikutus atooppisen herkistymisen ja atooppisten sairauksien ilmaantuvuuteen Allergiatutkimussäätiön tuella tehty osatyö 2:

Kuumeen ja infektioiden yhteys atooppisten sairauksien puhkeamiseen lapsuudessa

Tiina Palmu^{1,2}, Jussi Lehtonen¹, Helena Elding Larsson^{3, 4}, Kristian F. Lynch⁵, Berglind Jonsdottir⁶, Corrado Cilio^{3,4}, Desmond Schatz⁷, Marian Rewers⁸, Heikki Hyöty^{1,9}, Maria Lönnrot^{1,2}, TEDDY Study Group

¹ Department of Virology, Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Tampere, Finland

² Department of Dermatology, Tampere University Hospital, Wellbeing Services County of Pirkanmaa, Tampere, Finland

³ Department of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Lund, Sweden

⁴ Department of Pediatrics, Skåne University Hospital, Malmö/Lund, Sweden

⁵ Health Informatics Institute, University of South Florida, Tampa, USA

⁶ Childrens Hospital Iceland, Reykjavík, Iceland

⁷ Department of Pediatrics, University of Florida

⁸ Barbara Davis Center for Diabetes, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, USA

⁹ Fimlab Laboratories, Wellbeing Services County of Pirkanmaa, Tampere, Finland

TAUSTA Atooppiset sairaudet ovat yksilötasolla elämänlaatua selvästi heikentäviä sairauksia ja kansantaloudellisesti kuormittavia. Niiden esiintyvyys on lisääntynyt nopeammin kuin geneettiset muutokset selittäisivät (1). Hygieni- /biodiversiteettihypoteesien mukaan elintason kohoamisen myötä ympäristön mikrobialtistuminen on kaventunut, minkä arvellaan johtavan immuunipuolustuksemme muokkautumisen häiriöihin ja suosivan allergian puhkeamista (2, 3). Näiden juurisyiden selvittäminen on tärkeää atooppisten sairauksien paremman ennaltaehkäisyn, ennustettavuuden ja hoidon vuoksi.

TARKOITUS Tutkin väitöskirjassani erilaisten varhaislapsuuden mikrobialtistusten vaikutusta atooppiseen herkistymiseen ja atooppisten sairauksien puhkeamiseen. Osatyö 1 on julkaistu vuonna 2021 (4) ja siinä selvitettiin yli 40 enterovirusserotyypin yhteyttä atopiaan ja atooppisten sairauksien puhkeamiseen ennen 5 ikävuotta. Mielenkiintoista oli, että väestötasolla kovin yleisillä enterovirusinfektioilla näytti olevan assosiaatio nimenomaan atooppisten sairauksien puhkeamisen vähenemiseen muttei niinkään atooppiseen herkistymiseen. Allergiatutkimussäätiön apurahan avulla tehdyssä ja pian submittoitavassa osatyössä 2 tutkittiin monikansallisessa syntymäkohortissa raportoitujen erilaisten infektiopisodien yhteyttä atooppisten sairauksien kehittymiseen. Lisäksi apurahan avulla on aloitettu raskauden aikaisten enterovirusinfektioiden ja napaveren lähes 100 eri inflammatorisen sytokiinin assosiaatiota lapsuuden atooppisiin sairauksiin selvittävän osatyön 3 analyysit ja artikkelin kirjoittaminen.

AINEISTO JA MENETELMÄT Osatyö 2 on osa monikansallista (Suomi, Ruotsi, Saksa, Yhdysvallat) prospektiivista syntymäkohorttitutkimusta (TEDDY, The Environmental Determinants of Diabetes in Youth). Tutkimuksessamme 3842 lasta seurattiin tiiviisti 10

ikävuoteen asti. Käytössämme oli muun muassa kronologisesti vanhempien tutkimuspäiväkirjaan täyttämät tiedot sairastetuista infektioepisodeista ja kuumeesta sekä tiedot klinikkakäynneillä kysytyistä terveydenhuollon ammattilaisen toteamista atooppisista sairauksista.

TUTKIMUKSEN ETENEMINEN Osatyö 2: Analysoimme eri infektio-ryhmien sekä kuumeen assosiaatiota neljään eri päätetapahtumaan: astma, atooppinen ihottuma, allerginen riniitti ja allergia. Tuloksista on laadittu käsikirjoitus, joka on tarkoitus lähettää arvioitavaksi korkeatasoiseen kansainväliseen julkaisusarjaan syksyn 2024 aikana.

ALUSTAVAT TULOKSET JA JOHTOPÄÄTÖKSET Vielä julkaisemattomia tuloksia emme valitettavasti voi tarkasti avata, mutta lapsuuden aikaiset infektio-tyypit assosioituvat eri atooppisten sairauksien puhkeamisen riskiin eri tavalla eikä kumpaakaan ryhmää (infektiot tai atooppiset sairaudet) kannata tutkia isona yhteismuuttujana/-pätetapahtumana. Kuumeella näyttää olevan erityinen yhteys immuunivasteemme koulutukseen. Osa löydöksistä näin laajassa mittakaavassa ei parhaan tietomme mukaan ole aiemmin osoitettu ja tulokset herättävät monia mielenkiintoisia jatkopohdintoja.

KIRJALLISUUS

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, ym. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743.
2. Renz H, Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(3):177–191.
3. Kelly MS, Bunyavanich S, Phipatanakul W, Lai PS. The Environmental Microbiome, Allergic Disease, and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(9):2206–2217.
4. Palmu T, Lehtonen J, Korhonen L, ym.. Association of different enteroviruses with atopy and allergic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(8):1629–36.

FinnATOPY-hankkeen raportti

Péter Csonka^{1,2}, Lauri Lehtimäki¹, Mika Mäkelä³,
Tari Haahtela⁴, Sanna Toppila-Salmi⁵, Ilkka Junntila^{1,6},
Antti Karlsson², Ara Taalas², Niina Nieminen²,
Reija Autio¹, Ilari Kuitunen⁵

¹ Tampereen yliopisto

² Terveystalo

³ Iho- ja allergiasairaala

⁴ Helsingin yliopisto

⁵ Itä-Suomen yliopisto

⁶ Nordlab

TAUSTA Atooppiset sairaudet, kuten astma, allergiat ja atooppinen ihottuma, ovat moni-ilmeisiä immunologisia sairauksia, joilla on yhteys myös muihin kroonisiin sairauksiin, kuten autoimmuunitalauteihin, neurologisiin häiriöihin, lihavuuteen ja psyykkisiin sairauksiin. Atooppiset sairaudet aiheuttavat Suomessa vuosittain noin 1,8 miljardin euron kustannukset, ja edellä mainitut liitännäissairaudet muodostavat merkittävän kansanterveydellisen ja -taloudellisen uhan. Tarvitaan koko maata kattavaa tutkimustietoa atooppisten sairauksien ja liitännäistautien epidemiologiasta, diagnostiikasta ja hoidosta. Jatkamme Kansallisen allergiaohjelman 2008–2018 jäljillä valtakunnallista aineistoa hyödyntäen.

TARKOITUS Pää tavoitteet ovat: 1) tutkia atooppisten sairauksien epidemiologiaa, 2) selvittää atooppisten sairauksien ja niihin liittyvien liitännäissairauksien tautitaakkaa Suomessa, 3) arvioida ja parantaa atooppisten sairauksien diagnostiikkaa, 4) tutkia siedätyshoidon vaikutuksia ja 5) laskea atooppisten sairauksien ja liitännäissairauksien suoria ja epäsuoria kustannuksia. Tutkimus on tarpeellinen hoidon terveydellisten ja taloudellisten vaikutusten mittaamiseksi sekä hoidon laadun parantamiseen vaikuttavien tekijöiden tunnistamiseksi, muun muassa tulevien interventioiden avulla.

AINEISTO JA MENETELMÄT Kyseessä on tutkijalähtöinen valtakunnallinen rekisteritutkimus, jossa keskitytään atooppisiin sairauksiin (astma, allergiat ja atooppinen ihottuma) ja näiden liitännäissairauksiin. Aineistoa kerätään kuudesta keskuslaboratoriosta (Fimlab, Huslab, Tykslab, Islab, Nordlab ja Synlab), joiden avulla kartoitetaan yli 80 % Suomen väestön allergista herkistymistä. Lisäksi tutkimusaineistoa kerätään noin 2 miljoonalta potilaalta (lapset ja aikuiset, joilla on atooppisiin sairauksiin viittaavia löydöksiä) Terveystalon valtakunnallisesta potilastietojärjestelmästä sekä Kelalta. Osalle tutkimushenkilöistä poimitaan myös vastaavuuspiistemääriin

perustuvat kaltaistetut verrokot. Tietoja kerätään aikavälillä 1.1.2012–31.12.2023. Ks. myös kuva.

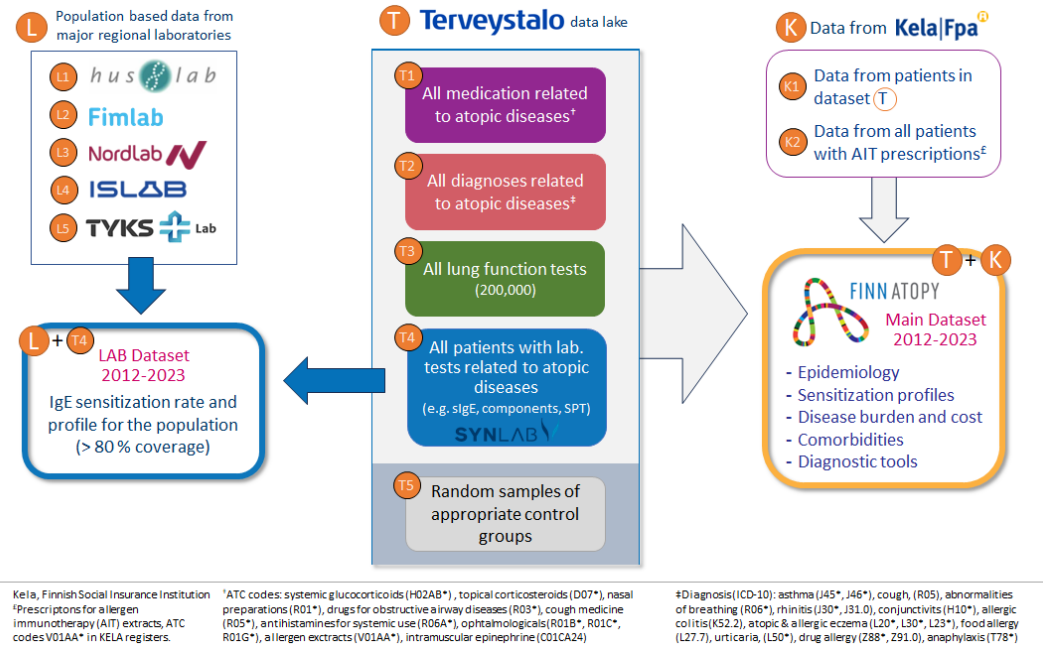
TUTKIMUKSEN NYKYVAIHE Vuoden 2023 aikana viimeistelimme hankkeen data-arkkitehtuurin ja poimintastrategian. FinDatan hakuprosessi on edennyt suunnitellusti tietopoimintapyyntöjen vaiheeseen. Tietopyyntö ja -luvut on haettava erikseen jokaiselta 21 hyvinvointialueelta, Terveystalolta sekä Kelan kolmesta rekisteristä. Hankkeen etenemistä eniten hidastava vaihe liittyy hyvinvointialueiden aineistolupiin. Odotamme saavamme koko aineiston käyttöömmä vuoden 2024 loppuun mennessä. Tulemme tuottamaan vuosien ajan arvokasta tutkimustietoa atooppisten sairauksien diagnostiikasta, epidemiologiasta, tautitaakasta, kustannuksista ja liitännäissairauksista. Tulokset raportoidaan vertaisarvioituissa tieteellisissä julkaisuissa ja väitöskirjahankkeissa. Julkaisuissa suositetaan Open Access -lehtiä näkyvyyden ja avoimuuden edistämiseksi.

Kiitos koko tutkimusryhmän puolesta saamastamme tuesta!
Tampereella, 24.8.2024

Péter Csonka

Dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lastenallergologi
Terveystalolta ja potilasturvallisuuden erityispätevyys

www.finnatopy.fi



Kuva 1

Syöttösolujen vaste Interleukiini-4:n ja -13:n signalointiin eroaa merkittävästi basofiilien vasteesta

Tanja Salomaa^{1,2,3}, Laura Kummola^{1,*}, Martín Ignacio González-Rodríguez^{1,2,3,*}, Lotta Hiihtola^{1,2}, Tero A.H. Järvinen^{1,5}, ja Ilkka S. Junntila^{1,2,3,4,*}

¹ Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, 33014 Tampere, Finland

² Fimlab Laboratories, 33520 Tampere, Finland

³ Northern Finland Laboratory Centre (NordLab), 90220 Oulu, Finland

⁴ Research Unit of Biomedicine, University of Oulu, 90570 Oulu, Finland

⁵ Department of Orthopaedics and Traumatology, Tampere University Hospital, 33520 Tampere, Finland

TAUSTA Allergeenin kohdatessa epiteelin, useat eri solutyypit erittävät monihaaraisen ketjureaktion seurauksena tyypillisiä allergisen ympäristön sytokiineja, kuten Interleukiini (IL)-4:ä ja -13:a, jotka siten säätelevät allergista tulehdusta. Nämä sytokiinit hyödyntävät osin samoja reseptoreita signaloinnissaan: IL-4 reseptorityyppi 1 pitää sisällään IL-4R α osatekijän sekä IL-2R γ osatekijän kun taas IL-4 reseptorityyppi 2 pitää sisällään IL-4R α osatekijän ja IL-13R $\alpha 1$ osatekijän. IL-4 voi signaloida kumman reseptorityypin kautta tahansa solutyypistä riippuen mutta IL-13 käyttää vain tyypin 2 reseptoria. Tutkimus käsittelee allergisessa tulehduksessa ja anafylaktiseen kohtauksessa keskeisesti osallistuvia soluja, basofiilejä ja syöttösoluja. Näille soluilla on yhteistä muun muassa niiden aktivoituminen immunoglobuliini E välitteisesti. Aktivaation seurauksena nämä solut vapauttavat granulansa sisältään saaden aikaan allergiassa tyypillisiä oireita, kuten hengitysoireita ja liman eritystä. Kuitenkaan ei ole täysin selvää, kuinka juuri nämä solut vastaavat IL-4:lle ja -13:lle.

TARKOITUS Tavoitteena on ymmärtää paremmin allergiseen tulehdukseen liitettyjen sytokiinien IL-4 ja -13 ja niiden signalointireittien vaikutusta syöttösolujen ja basofiilien toimintoihin.

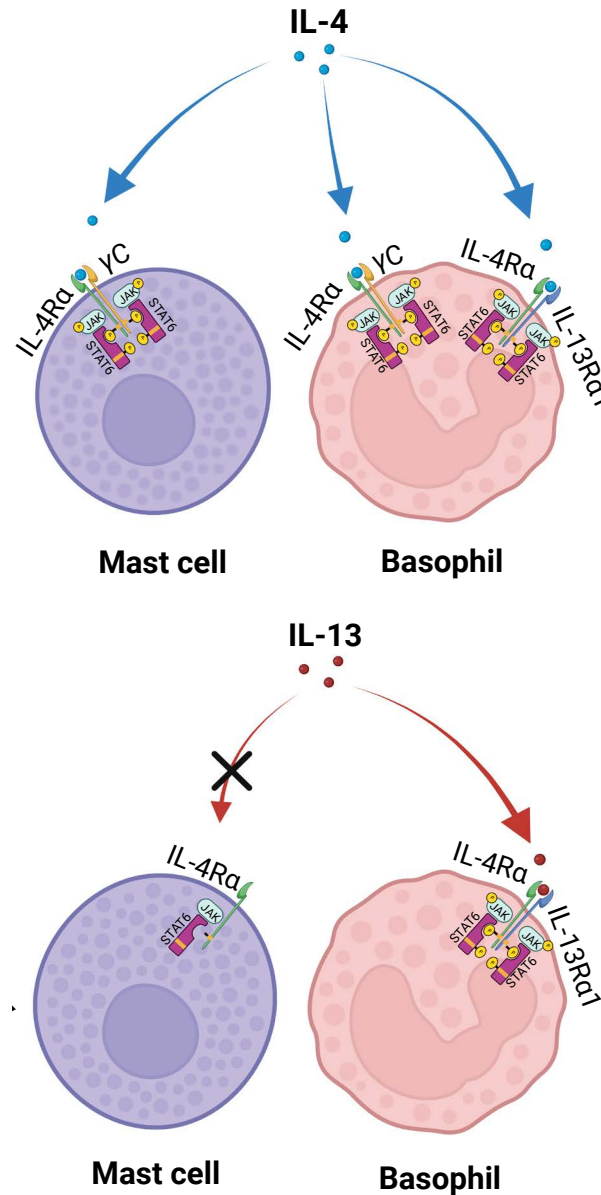
AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimuksessa hyödynnettiin IL-4:n ja -13:n reseptorityyppien suhteen poistogeenisiä hiiriä. Hiirten luuytimestä erilaistettujen sekä kudoksesta eristettyjen syöttösolujen ja basofiilien vastetta sytokiineille tutkittiin stimuloimalla soluja kyseisillä IL-4:llä ja IL-13:lla ja mittaamalla näiden signalointireittien aktivaatiota (pSTAT6) virtaussytometrialla ja RNA-tason vastetta qPCR:llä.

TULOKSET Basofiilit vastaavat sekä IL-4:lle että IL-13:lle ja ilmentävät molempia IL-4 reseptorityyppejä pinnallaan. Syöttösolut sen sijaan eivät ilmennä tyypin 2 IL-4:n reseptorin IL-13R α 1 osatekijää lainkaan, joten ne eivät kykene vastaamaan IL-13:lle. (1)

JOHTOPÄÄTÖS Koska syöttösolut ovat merkittävässä asemassa allergisen tulehduksen ja anafylaktisen reaktion synnyssä ja ylläpidossa, on huomioitavaa, että IL-13R α 1 reseptoriosatyypin kautta kulkevan signaloinnin inhibointi lääkehoidolla ei vaikutta suoraan syöttösolujen toimintaan.

KIRJALLISUUS

1. Salomaa T, Kummola L*, González-Rodríguez MI*, Hiihtola L, Järvinen TAH, Junttila IS. Low IL-13R α 1 Expression on Mast Cells Tunes Them Unresponsive to IL-13. *Journal of Leukocyte Biology* 2023;114(2):187-194



Kuva 1

Created in BioRender.

Gonzalez, M. (2022)

<https://BioRender.com/y34g553>

Lasten astman ja allergian hoidon parantaminen

Mika J. Mäkelä, Burman J., Kauppila Tiina, Kotaniemi-Syrjänen Anne, Lajunen Katariina, Malmberg LP, Määttä A, Palosuo Kati, Pelkonen AS, Perälä M, Röntynen P, Savinko T, Tanninen T

Allergiasairauksien linja, Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto

TAUSTA Allergisten sairauksien ja astman hoito kehittyy monien lääketieteen alojen tavoin ennalta aavistamatonta vauhtia. Molekyylilääketiede on tuonut uudet hoidot ruoka-allergioihin (molekyylidiagnostiikka) sekä astmaan (biologiset lääkehoidot yksittäisille tulehdusmediaattoreille).

TARKOITUS Kliinis-translationalinen tutkimuskokonaisuutemme keskittyy lasten ruoka-allergioiden, atopian ja astman tutkimukseen. Pyrimme jatkuvasti kehittämään uusia menetelmiä ja parantamaan aiempien soveltuvuutta diagnostiikassa ja hoidossa.

TUTKIMUSPROJEKTtien Tulosten YhteenVeto ja Johtopäätökset

Menneen apurahakauden aikana olemme saaneet valmiiksi useita pitkään jatkuneita tutkimusprojekteja, joiden seurauksena on syntynyt 4 väitöskirjaa.

Ruoka-allergiat ja atopia

Ruokasiedätys on ollut keskeinen tutkimuskohteemme lähes 25 vuoden ajan. Aloitimme aikanaan ensimmäisten eurooppalaisten tutkimusryhmien mukana maitosiedätyksen vuonna 2005. Olemme seuranneet hoidon piiriin vuosina 2005-2015 tulleiden potilaiden pitkäaikaistuloksia. Osoituksena hoidon vaikuttavuudesta yli puolet potilaista käytti edelleen n. 10 vuoden seurannan kuluessa vähintään 2 dl maitoa tai vastaavaa määrää muita maitotuotteita päivittäin. Sietokyvyn paranemiseen liittyi selkeästi parantunut allergiakohtainen elämänlaatu. LL Tiina Kauppila väitteli tuloksista huhtikuussa 2023.

Ruoka-allergioiden kehittymiseen liittyy oleellisena osana IgE-välitteinen herkistyminen, jota edistää pienen lapsen atooppinen ekseema. Seurasimme kolmen vuoden ajan 52 alkuaan 1-3-vuotiaista ekseemaa sairastavaa lasta, jotka satunnaistettiin kahteen ryhmään. Toista hoidettiin pahenemisvaiheissa paikallisin miedoin tai

keskivahvoin kortikosteroidivoitein ja väliaikoina perusvoiteilla ja toisen ryhmän hoito oli paikallinen takrolimuusivoide. Oleellinen löydös oli, että suurin osa lapsista tarvitsi voimakkaampaa hoitovuodetta I. vuoden aikana ja tämä näytti turvalliselta vaihtoehdolta laajoilla laboratoriotutkimuksilla arvioituna. Tutkimus on jo nyt muokannut hoitokäytäntöjämme nimenomaan aktiivisempaan suuntaan tässä perheiden elämänlaatua oleellisesti heikentävässä sairaudessa. LL Miia Perälä väitteli tutkimuskokonaisuudesta 6/24.

Astma

Pienten lasten astman diagnostiset kriteerit vaihtelevat maailmanlaajuisesti ja diagnostiikkaan tarvitaan edelleen parempia objektiivisia menetelmiä. Erityisen tärkeää olisi oppia tunnistamaan ne lapset, joilla varhainen astma on merkki elämänkestoisesta taipumuksesta.

Tutkimme esikouluikäisenä astmaan sairastuneita lapsia, joilla oli osoitettu objektiivisesti keuhkojen toiminnan poikkeama astmaan tyypillisesti kuuluvien oireiden lisäksi. Seurasimme heitä teini-ikään saakka, jolloin tehtiin uudelleen laajat keuhkofunktio tutkimukset ja kliininen arvio. Impulsioskillometriassa esikouluikäisenä havaittu epänormaali hengitysteiden vastus (R5) 5 Hz lisäsi lähes 10-kertaisesti riskin keuhkotoiminnan heikentymiselle, astman oireille ja lääkityksen tarpeelle teini-iässä. Keuhkoputkien ärtyvyys esikouluikäisenä ennusti oireita ja lääkitystarvetta nuoruudessa. Edelleen altistuminen tupakansavulle esikouluikäisenä yhdistettiin poikkeavuuksiin, jotka olivat mitattavissa keuhkojen toiminnassa sekä keuhkoputkien tulehdusta mitaavalla uloshengityksen typpioksidilla. Tutkimuksessa siis osoitettiin, että pystymme arvioimaan jo esikouluikäisten

lasten keuhkojen toiminnan ja merkittävien ympäristötekijöiden vaikutusta taudin luonnolliseen kulkuun. Tuloksista väitteli LL Katariina Lajunen 1/24.

Oleellinen osa objektiivisesti tehtävää astmadiagnoosia on oikeiden ikäkausikohtaisten menetelmien kehittäminen. Tutkimme uusina astman diagnostiikan ja monitoroinnin kokeina eukapnista voluntaarista hyperventilaatiokoetta (EVH) ja impedanssipneumografiaa. Osoitimme, että EVH testi on käyttökelpoinen astman diagnostiikkaan ja lisäksi sinä voidaan saada jopa muita testejä paremmin esiin toiminnallinen hengityshäiriö. Impedanssipneumografia taas osoittautui leiki-ikäisillä lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavilla yksilötasolla liian epäherkäksi menetelmäksi astman hoitotasapainon arviointiin. Tulosten perusteella EVH-testi on nyt otettu mukaan uusimmassa astman Käypä hoito -suosituksessa astman diagnostisena testinä. Tutkimuskokonaisuudessa arviointiin myös keuhkoputkien ärtyvyyden mahdollista muutosta ruokasiedätystä saavilla potilailla ja totesimme vm. hoitomuodon turvallisuuden tässäkin suhteessa. LL Janne Burman väitteli laajasta projekti-kokonaisuudesta 8/24.

JOHTOPÄÄTÖKSET Kaikki esitellyt tutkimukset korostavat yhtä keskeistä asiaa lapsen ja nuoren elämänkaareissa: sairauksia tulisi hoitaa varhain ja aktiivisesti, jotta voidaan varmistaa sekä potilaan paras mahdollinen elämänlaatu että estää sairauden eteneminen. Kliininen tutkimus on keskeisin keino varmistaa lasten sairauksien hoidon korkea taso myös tulevaisuudessa. Tällaisen tutkimuksen tukemiseen tarvitaan erityisesti Allergiatutkimussäätiön kaltaisia toimijoita.

KIRJALLISUUS

1. Kauppila TK, Hinkkanen V, Savinko T, Karisola P, Kukkonen AK, Paassilta M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Long-term changes in milk component immunoglobulins reflect milk oral immunotherapy outcomes in Finnish children. *Allergy*. 2023;78(2):454-463
2. Long-term outcomes of milk oral immunotherapy and food allergy specific health related quality of life. *Dissertationes Scholae Doctoralis Ad Sanitatem Investigandam Universitatis Helsinkiensis*. URN:ISSN:2342-317X
3. Perälä M. Childhood atopic dermatitis: allergic sensitisation, long-term treatment, and genetics. *Dissertationes Universitatis Helsinkiensis* ; 2024, 142
4. Burman J. Relationship of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children: evaluating impulse oscillometry, eucapnic voluntary hyperventilation and impedance pneumography [dissertation]. *Kuopio: University of Eastern Finland*; 2024.
5. Lajunen K. Childhood asthma : searching for origin and objectivity. *Dissertationes Universitatis Helsinkiensis*. URN:ISSN:2954-2952

Nenän mikrobiston yhteys hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen lapsilla

Laura Toivonen

Tyks Lasten ja nuorten klinikka, Turun yliopisto

TAUSTA Astma on lapsuusiän yleisin krooninen sairaus, mutta sen ennaltaehkäisyyn ei tällä hetkellä ole keinoja. Ennaltaehkäisykeinojen kehittämiseen tarvitaan tarkempaa tietoa varhaisista, muokattavissa olevista altisteista. Hengitysteiden mikrobisto vaikuttaa limakalvojen paikallisiin immuunivasteisiin ja saattaa liittyä alttiuteen hengitystieinfektioille ja astmalle. Pienten lasten hengitysteiden mikrobioston yhteydestä hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen on kuitenkin vain vähän tietoa.

TARKOITUS Tutkimuksessa selvitetään varhaisen nenän mikrobiston ja metabolomin yhteyttä hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen suomalaisilla lapsilla.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimus tehdään yhteistyössä Harvard Medical Schoolin ja Massachusetts General Hospitalin (Boston, Yhdysvallat) ja Tyksin lastenklinikan ja Turun yliopiston kanssa. Tutkimus pohjautuu 923 suomalaisen lapsen syntymäkohorttitutkimukseen, jossa lapsia on seurattu hengitystieinfektioiden ja astman kehittymisen suhteen 12 vuoden ikään. Olemme analysoineet mikrobiston 2-24 kuukauden iässä otetuista 2261 nenätikkunäytteestä Baylor College of Medicinessä (Houston, Yhdysvallat). 2 kuukauden iässä otetuista nenänäytteistä on analysoitu metabolomi. Lapset kävivät 2021-2022 12 ikävuoden seurantakäynnillä, jolloin otetuista nenänäytteistä (n=600) on juuri analysoitu nenän mikrobisto.

TULOKSET Analysoimme nenän mikrobiston kehitystä ensimmäisten ikävuosien aikana koneoppimismenetelmien avulla ja osoitimme, että poikkeava nenän mikrobiston kehityskulku liittyi korkeampaan hengitystieinfektioiden ja astman riskiin (1). Deep neural network-analyysiä hyödyntävässä työssä osoitimme, että antibioottihoidot muokkaavat nenän mikrobiston kehityskulkua (2). Causal mediation-analyysiä käyttäen osoitimme, että varhaiset antibioottihoidot

liittyivät korkeampaan astmariskiin, ja vaikutus välittyi osin nenän mikrobiston muutosten kautta. Laajakirjoiset antibioottihoidot lisäsivät riskiä voimakkaammin (3). Yhdysvaltalaisessa monikeskustutkimuksessa osoitimme myös, että eri virukset liittyivät erilaiseen nenänielun mikrobistoon sairaalahoitoisen bronkioliitin aikana. Olemme tutkineet myös hengitystieinfektioiden virusetiologiaa, immunologista vastetta, geneettistä alttiutta hengitystieinfektioille ja astmalle, sekä diagnostisia merkkiaineita (4, 5). Tutkimuksesta saatava tieto voi tarjota pohjaa nenän mikrobiostoon ja hengitystieinfektioiden ja astman ilmaantuvuuteen vaikuttamiseen tulevaisuudessa.

JOHTOPÄÄTÖS Varhainen nenän mikrobisto vaikuttaa olevan merkittävä tekijä hengitystieinfektioiden ja astman kehittymisessä. Tietyt varhaiset nenän mikrobiston kehityskulut liittyivät lisääntyneeseen astmariskiin ja hengitystieinfektioihin. Varhaiset antibioottihoidot liittyivät lisääntyneeseen astmariskiin, ja vaikutus välittyi osin nenän mikrobiston muutosten kautta. Tutkimus toi uutta tietoa yksilöllisestä alttiudesta hengitystieinfektioille ja astmalle. Löydökset ovat kliinisesti merkittäviä, koska mikrobisto on mahdollisesti muokattavissa oleva riskitekijä. Tutkimuksesta saatu tieto voi tarjota pohjaa hengitystieinfektioiden ja astman ilmaantuvuuteen vaikuttamiseen esimerkiksi mikrobistoa muokkaamalla ja antibioottihoitojen kohdentamisella ja välttämällä, sekä auttaa korkeassa riskissä olevien lasten varhaisessa tunnistamisessa.

Lisää tietoa tarvitaan muun muassa mikrobien ja isännän vuorovaikutuksesta, joten tutkimme parhaillaan mikrobiston vaikutusta nenän metabolomiin ja metabolomin yhteyttä hengitystieinfektioihin ja astman kehittymiseen.

KIRJALLISUUS:

1. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Waris M, He Q, Hoffman KL, Petrosino JF, Dumas O, Camargo CA Jr., Hasegawa K, Peltola V. Longitudinal changes in early nasal microbiota and the risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2020;146(4):e20200421.
2. Raita Y, Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karppinen S, Waris M, Hoffman K, Camargo CA Jr., Peltola V, Hasegawa K. Maturation of nasal microbiota and antibiotic exposures during early childhood: Population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):283.e1-283.e7.
3. Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karppinen S, Waris M, Hoffman KL, Camargo CA Jr., Hasegawa K, Peltola V. Antibiotic treatments during infancy, changes in nasal microbiota, and asthma development: Population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):1546-54.
4. Forsström V, Toivonen L, Homil K, Waris M, Pedersen CT, Bønnelykke K, Jartti T, Peltola V. Association of asthma risk alleles with acute respiratory tract infections and wheezing illnesses in young children. *J Infect Dis*. 2023; doi: 10.1093/infdis/jiad075.
5. Ahti J, Toivonen L, Ollila H, Ivaska L, Salo-Tuominen K, Vuorinen T, Lempainen J, Peltola V. Household transmission and clinical features of SARS-CoV-2-positive and -negative respiratory tract infections. *J Infect Dis* 2024;230(4):e837-e846.

Cytokine mediated immune response during allergic inflammation

Martín I. González-Rodríguez

Msc, Doctoral researcher at Cytokine Biology Research group.
Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University.

BACKGROUND Over the course of evolution our immune system has been shaped by the interactions with the environment, specially by the encounter with microorganisms around us. The recognition of those microorganisms by the immune system is controlled by engagement with specific pathogen recognition receptors on innate immune cells and lead to activation of the adaptive immune system. The lack of exposure to a diverse array of microorganisms has been associated with dysfunction of our immune barriers, promoting detrimental inflammatory conditions like autoimmunity and allergies. Furthermore, these interactions occur in the skin where Langerhans cells (LCs) are strategically located and work as a communication link between the outside world signals and immune system. Langerhans cells directly recognize microorganisms and sense cytokines released by the epithelial barrier directing the adaptive immune response. The induction of the pro-inflammatory cytokine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is linked to an unbalanced immune response, such as the one seen in atopic dermatitis and allergies.

PURPOSE Although previous studies have shown that modulation of the skin microbiota using forest-derived soil in humans correlated with a higher immune regulatory cytokine pattern in peripheral blood, the cellular mechanisms controlling this immune modulation and the potential benefits for the development of allergy-related diseases are not completely understood. Similarly, the understanding of how inflammatory signals (such as TSLP) are sensed by LCs is crucial to improving diagnostics and developing new therapeutical strategies.

MATERIALS AND METHODS We evaluated the immune response to autoclaved and non-autoclaved forest-derived soil in the mouse immune system by multiplex cytokine profiling using

electroluminescence (MesoScale Discovery), cellular phenotyping by flow cytometry, gene expression characterization by RT-qPCR, and in vitro stimulation of immune cells with their subsequent assessment by flow cytometry and cytokine quantification (Figure 1A).

For the TSLP receptor characterization on LCs we utilized specific TSLP-induced inflammation in mice by the vitamin analog MC903 and the evaluation of the receptors using flow cytometry (Figure 1E). Results or preliminary results. Our previous studies exposing mice to autoclaved inactivated soil material showed reduced levels of proinflammatory cytokines and T cell activation on splenocytes stimulated in vitro. In the next exposure comparing live vs autoclaved soil, we identified higher cDCs activation levels in mesenteric lymph nodes from live soil exposed animals (Figure 1B) congruent with lower IgM expression in B1 B cells (Figure 1C) and reduced Th2 gene (*Gata3*) expression in the draining lymph nodes (Figure 1D). Moreover, inflammatory signals released in response to microorganisms in the epithelium, such as the skin, are critical to educate and direct the immune system. We analyzed the proinflammatory cytokine TSLP and how the recognition of this signals is sensed and adapted by the immune sentinels LCs. We demonstrated that in steady state LCs express both chains needed for a functional TSLP receptor contrary to splenic DCs (Figure 1F). Furthermore, in response to TSLP induction one of the receptor chains (TSLPR) undergoes into a positive expression loop (Figure 1G) and this response is localized in a specific cluster of cells characterized by migratory and maturation surface markers associated (Figure 1H).

CONCLUSIONS Our results demonstrate that environmental soil exposure induces an immune response in mice characterized by anti-inflammatory traits and lower inflammatory signatures upon re-stimulation. Furthermore, we demonstrated that Langerhans cells

express both receptor chains for TSLP signaling, and that under TSLP induction, one of the receptors undergo a positive expression loop. Altogether, our results suggest potential benefits of soil-derived microorganisms in the development of allergic disorders and the identification of critical receptor dynamic on LCs could be used as therapeutic targets.

Finally, the financial support of the Allergy Research Foundation materialized into two scientific manuscripts, two international conferences presentations and the completion of the doctoral dissertation that is currently under pre-examination and prompt public defense.

REFERENCES

1. Martin Ignacio Gonzalez-Rodriguez, Lura Kummola, Tanja Salomaa, Noora Nurminen, Lotta Hiihtola, Pertti Marnila, Olli Laitinen, Aki Sinkkonen, Heikki Hyöty, Ilkka Junttila; Comparison of the effect of autoclaved and non-autoclaved soil exposure on mouse immune system. *J Immunol* 1 May 2023; 210 (1_Supplement): 81.09. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.210.Supp.81.09> (Conference presentation)
2. Laura Kummola*, Martín I. González-Rodríguez*, Pertti Marnila, Noora Nurminen, Tanja Salomaa, Lotta Hiihtola, Iida Mäkelä, Olli H. Laitinen, Heikki Hyöty, Aki Sinkkonen, & Ilkka S. Junttila. Comparison of the effect of autoclaved and non-autoclaved live soil exposure on the mouse immune system. *BMC Immunol* 24, 29 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00565-0> *equal contribution.
3. Martín I. González-Rodríguez, Tanja Salomaa, Carolina Cabalin, Tuomas Komulainen, Lotta Hiihtola, Laura Kummola, Tero A.H. Järvinen, Ilkka S. Junttila. Dynamic thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and its receptor complex expression on skin Langerhans cells in response to MC903-induced skin inflammation (Submitted to *European Journal of Immunology* 20240731).

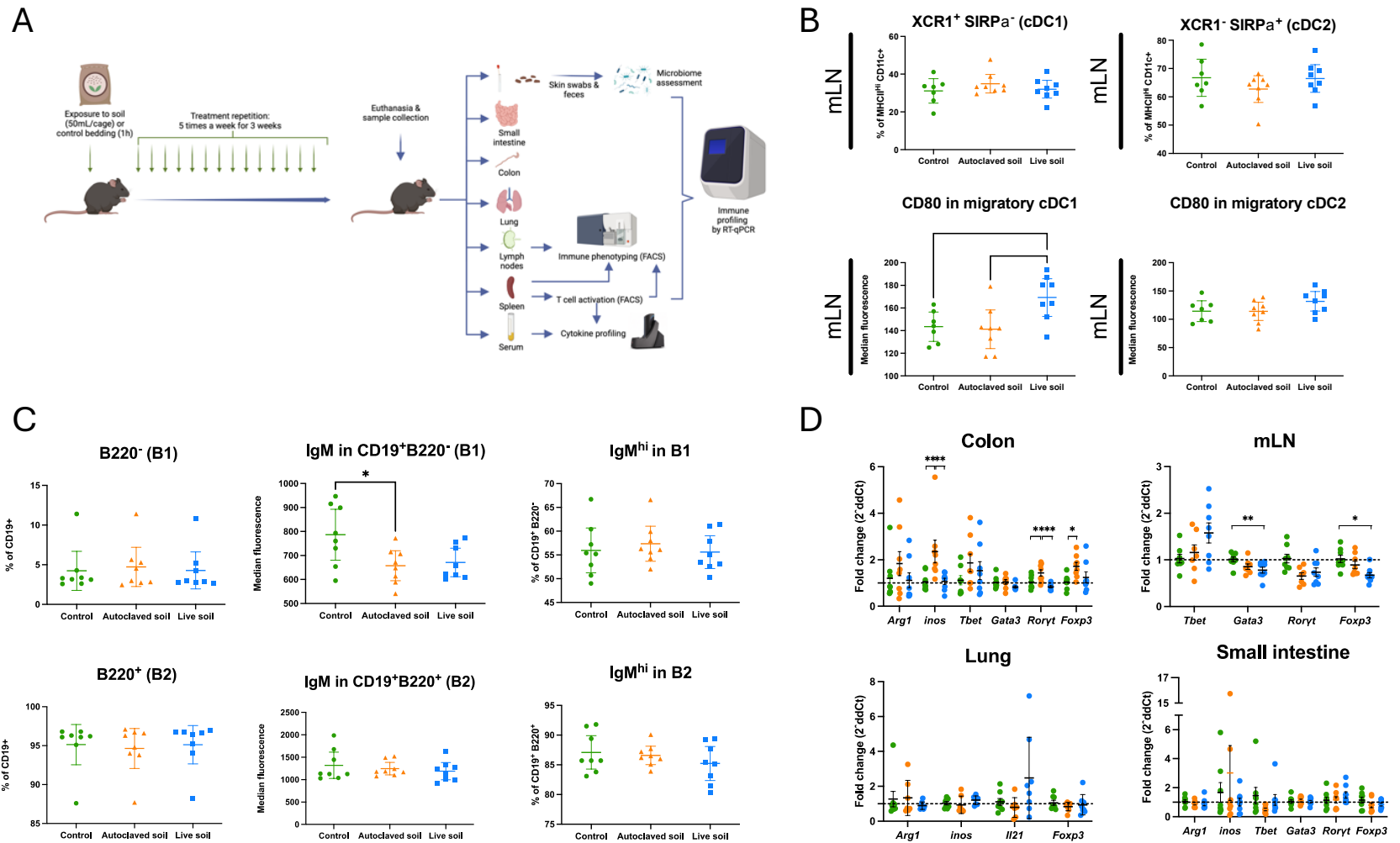


Figure 1. (A–D) Exposure to environmental microorganisms induces lower inflammatory responses in mice and TSLP receptor suffers upregulation upon TSLP-induced inflammation. **(A)** Experimental setup for soil exposure in mice. **(B)** Maturation levels (CD80) of migratory dendritic cells (DCs) type 1 (XCR1+ SIRP α -) or type 2 (XCR1- SIRP α +) in lymph nodes. **(C)** Activation levels (IgM) on B1 (CD19+B220-) or B2 (CD19+B220+) B cells in spleen. **(D)** Immune related gene expression quantification on different tissues.

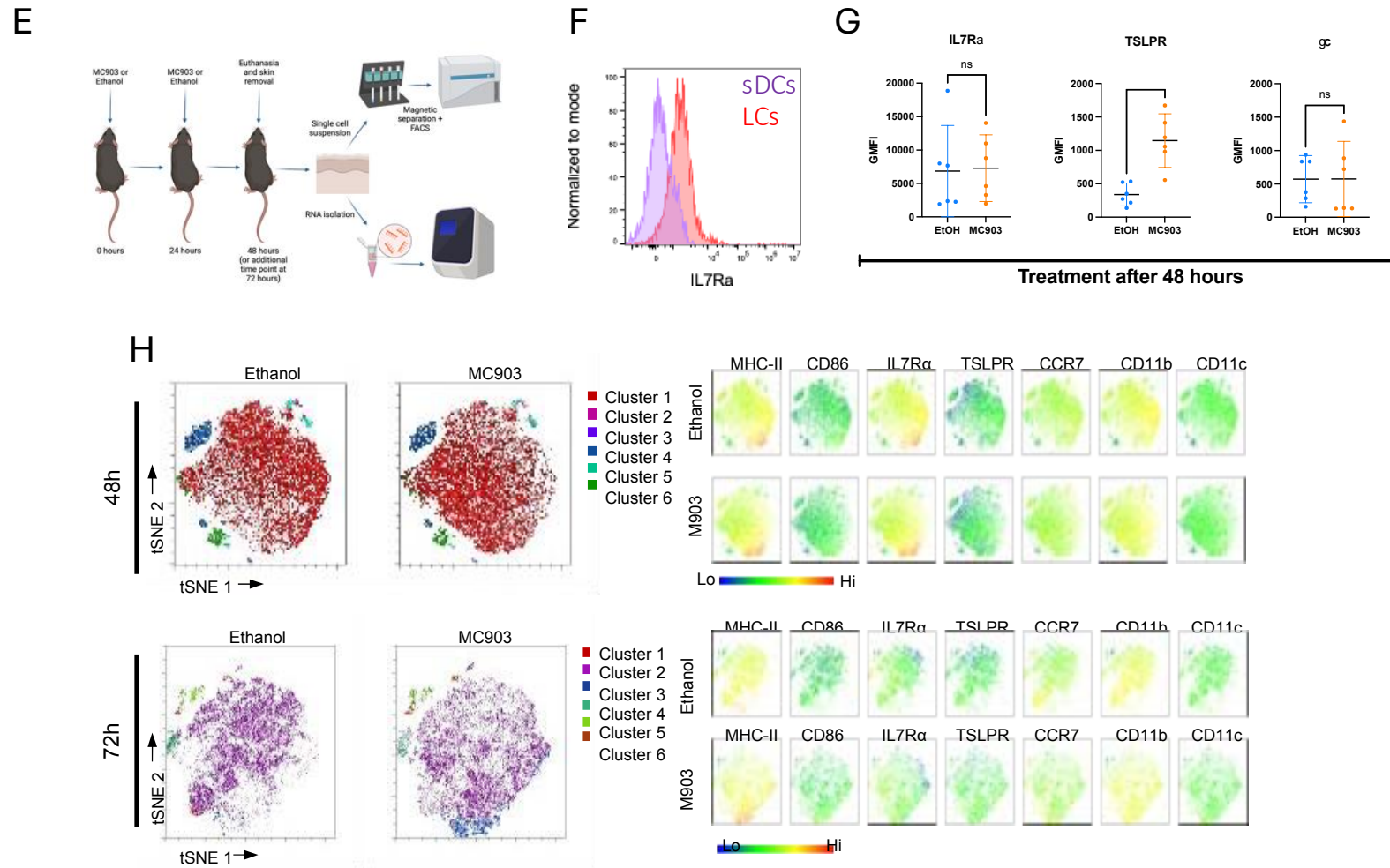


Figure 1. (E-H) Exposure to environmental microorganisms induces lower inflammatory responses in mice and TSLP receptor suffers upregulation upon TSLP-induced inflammation. **(E)** Experimental induction of TSLP by MC903 in mice. **(F)** Relative IL-7R α expression comparison between sDCs and LCs. **(G)** Receptor expression levels measured by flow cytometry after TSLP induction by MC903 for 48h. **(H)** t-SNE analysis of LCs populations after TSLP induction by MC903 after 24 or 72h with heatmaps of the different surface marker expressions.

Minne Jartin väitöskirjatyön nykyvaihe: Rokote rhino- ja enterovirus D68 aiheuttamia tauteja vastaan

Minne Jartti^{1,2}, Sarah Butcher², Minna Hankaniemi¹

¹ Virologia ja rokoteimmunologia tutkimusryhmä, Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto, Tampere

² Virus Structure Function and Inhibition tutkimusryhmä, Bioteknologian instituutti, HiLIFE, Helsingin yliopisto, Helsinki

TAUSTA JA TARKOITUS Tutkimukseni tavoite on kehittää rokote rhino- ja enterovirus D68:a vastaan. Sekä rhino- että Enterovirus D68 aiheuttavat samankaltaisia hengitystieoireita, eikä rrokotetta tai tehokkaita hoitoja tällä hetkellä ole. Rhinovirus on yleisin flunssan aiheuttaja ympäri vuoden, sekä keskeinen allergia-, keuhko- ja hengitystiesairauksia pahentava tekijä, aiheuttaen muun muassa akuuttia astmaa. Enterovirus D68 puolestaan on virus, joka on ilmestynyt 2014 lähtien aiheuttaen joka toinen vuosi voimakkaampia hengitystieinfektioiden epidemioita – vuonna 2022 myös Suomessa. Virus on vakava etenkin lapsilla, joilla on astma¹.

MENETELMÄT Väitöskirjatyössäni tuotettava rokote hyödyntää turvallista viruksen kuorta muistuttavaa virus-like particle (VLP) teknologiaa. VLP:t ovat proteiineja, ja mahdollistavat turvallisten rokotteiden suunnittelun, sillä perinteisten rokotteiden sijaan VLP:t eivät sisällä taudinaiheuttajan geneettistä materiaalia. Siksi toisin kuin virusten käsittely, on VLP:den käsittely täysin turvallista. VLP:den käyttö mahdollistaa myös rokotteiden antigeenisäällön muuntelemisen halutun kaltaiseksi, ja väitöstyöni tavoite onkin lähestyä rokotekehitystä rakenne-toiminta paradigman näkökulmasta².

ALUSTAVIA TULOKSIA Olen tutkinut erilaisia lähestymistapoja rhinoviruksen kaltaisten partikkeleiden (rhino VLP) tuottamiseen, ja tuottanut onnistuneesti rhino-VLP:tä. Tähän mennessä olemme myös kehitelleet uutta menetelmää VLP-rokotteiden tuottoon³, sekä tutkineet rakenne-toiminta lähestymistapaa rokotekehitykseen Cocksackievirus B1 VLP:n kohdalla⁴.

JOHTOPÄÄTÖS Uusien ja turvallisten rokotteiden, sekä rokotealustojen kehitys on erityisen tärkeää kansanterveyden turvaamiseksi, sillä rokotteet ovat keskeinen ennaltaehkäisevä toimi tartuntatauteja

vastaan. Lisäksi rokotteiden tuotanto-olosuhteet on optimoitava niin, että uusien rokotekandidaattien tuotto myös lääketeollisessa skaalassa on mahdollista, sillä epidemian puhkeaminen edellyttää usein nopeaa vastetta rokotetuotannolta. Tuloksemme ovat lupaava avaus uusien turvallisten rokotteiden suunnittelussa, sekä tuotannossa.

KIRJALLISUUS

1. Jartti M, Flodström-Tullberg M, Hankaniemi M. M. *Enteroviruses: epidemic potential, challenges and opportunities with vaccines*. J Biomed Sci. 2024 Jul 15;31(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01058-x>
2. Jartti M, Soppela S, Saarinen N, Hankaniemi M. M. *Structure-function informed design of virus-like particle-based rhinovirus vaccine*. Poster kansainvälisessä konferenssissa The International Society for Vaccines Annual Congress 2023, Sveitsi
3. Lampinen V, Gröhn S, Lehmler N, Jartti M, Hytönen V, Schubert M, Hankaniemi M. M. *Production of norovirus-, rotavirus-, and enterovirus-like particles in insect cells is simplified by plasmid-based expression*. Sci Rep. 2024 Jun 27;14(1):14874. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65316-6>
4. Soppela S, Plavec Z, Gröhn S, Jartti M, Oikarinen S, Laajala M, Marjomäki V, Butcher S, Hankaniemi M. M. *Comparison of structure and immunogenicity of CVB1-VLP and inactivated CVB1 vaccine candidates*. Pre-print <https://doi.org/10.21203%2Frs.3.rs-4545395%2Fv1>

Shift in lncRNA expression is essential for successful oral immunotherapy outcome

Olivia Liong¹, Piia Karisola¹, Kati Palosuo²

¹ Human Microbiome Research (HUMI), Faculty of Medicine, University of Helsinki, Haartmaninkatu 3, Helsinki, Finland

² Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital, Meilahdentie 2, Helsinki, Finland

BACKGROUND Oral immunotherapy (OIT) is currently the only curative treatment that succeeds in desensitizing allergic children to hen's egg. However, not all participants manage to achieve full desensitization and the underlying mechanism remains elusive. Our previous study revealed a major shift in long non-coding RNA (lncRNA) expression throughout the course of OIT.

PURPOSE To examine the role of lncRNAs in regulating immune response related to the desensitization process.

MATERIAL AND METHODS Fifty moderate-to-severe egg allergic individuals aged 6-17 years old participated in a randomized, open OIT trial performed at Helsinki University Skin and Allergy Hospital. Blood samples were withdrawn from the participants at the start, in the middle, and at the end of the build-up phase (time point 0, 3, and 8 months respectively). Total RNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and their expression was analyzed via human gene expression microarray (Agilent). lncRNA function and related pathways were predicted by their correlation to mRNA expression using analysis programs (Metaboanalyst, Perseus, QIAGEN IPA). The findings were experimentally validated using LPS-stimulated THP1-derived macrophages in order to mimic inflammatory responses which occur in allergic patients. Isolated RNA from stimulated THP1 cells were used as template for qPCR to quantify lncRNA expression.

PRELIMINARY RESULTS Upon comparisons between the three time points (3 vs. 0, 8 vs. 0, and 8 vs. 3 months), a total of 537 individual genes were found to be differentially expressed with a split of 454 mRNA and 83 lncRNA ($|FC| > 0.58$, $p < 0.05$). A general trend was observed for the majority of mRNAs, where their expression level declined throughout the period of OIT. While some of the

differentially expressed lncRNA yielded an increase in expression during the first 3 months followed by downregulation 8 months after the start of treatment, most lncRNAs followed a similar pattern to that of mRNAs. For lncRNA function prediction, we correlated their

expression with the differently expressed mRNAs and highlighted the enriched pathways obtained from prediction software IPA. The correlation matrix yielded 2 relevant clusters involving 17 lncRNAs. The first cluster contained 26 mRNAs whose expression was inversely correlated with the lncRNAs and these mRNAs enriched significant pathways involved in pyroptosis signaling, phagosome formation, NLR and TREM1 signaling, and the role of pattern recognition receptors (PRRs) in recognition of viruses and bacteria, among others. The second cluster, consisting of 304 mRNAs, enriched pathways in IL-4, IL-6, IL-10, and IL-13 signaling. Additionally, these mRNAs were seemingly involved in both classical and alternative signaling of macrophage activation. Of note were the signaling of IL-4, IL-13, activin/inhibin, NOD1/2 and macrophage alternative activation signaling, whose z-scores indicated initial upregulation of activity at 3 months, before inhibition at 8 months.

We further observed the expression of these 17 lncRNAs in response to OIT from the microarray data. As monitored in blood mononuclear cells, inflammatory marker TNF from allergic patients at the beginning of the treatment was highly expressed, only to be downregulated upon desensitization at 8 months. Similarly, all 17 lncRNAs followed the expression pattern akin to that of TNF. We proceeded to validate these findings in vitro on THP1-derived macrophages with one of the lncRNAs, namely LOC644727. Complementary to the previous findings, the expression of both TNF and LOC644727 was highly upregulated upon stimulation of THP1 macrophages with 100 ng/ml LPS. While no TNF could be detected

in unstimulated THP1 macrophages, a low level of LOC644727 expression was still present, indicating its activity even at baseline.

CONCLUSIONS In OIT, successful tolerance towards food allergen is marked by changes in allergen-specific IgE/IgG antibodies that are associated with enhanced immunity and reduced inflammation. In addition, lncRNAs seem to participate in regulation of mRNA expression following OIT, leading to modulation of multiple immune related pathways and eventual desensitization. Further research aims at the potential of these lncRNAs as therapeutic targets or biomarkers for improvement of patient selection and treatment outcome.

LITERATURE

1. Karisola P, Palosuo K, Hinkkanen V, Wisgrill L, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. Karisola P, Palosuo K, Hinkkanen V, Wisgrill L, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. Integrative transcriptomics reveals activation of innate immune responses and inhibition of inflammation during oral immunotherapy for egg allergy in children. *Frontiers in Immunology*. 2021 Dec 15;12:704633.
2. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. A randomized, open-label trial of hen's egg oral immunotherapy: efficacy and humoral immune responses in 50 children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 May 1;9(5):1892-901.

Ruoka-allergisten lasten elämänlaatu sekä anafylaksiariskisten pähkinäallergioiden diagnostiikka ja hoito lapsilla

Juho E Kivistö^{1,2,3}; Bertine Flokstra de Blok^{4,5,6}; Jennifer L P Protudjer^{8,9,10,11}; Iida Ojaniemi¹; Jussi Karjalainen^{1,2}; Heini Huhtala¹²; Lasse Saarimäki¹³; Audrey Dunn Galvin¹⁴; Harri Sintonen¹⁵

- ¹ Allergy Centre, Tampere University Hospital Tampere, Finland
- ² Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Tampere, Finland
- ³ Tampere Center for Child Health Research, University of Tampere, Finland
- ⁴ General Practitioners Research Institute, Groningen, the Netherlands
- ⁵ University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen Research Institute Asthma and COPD (GRIAC), Groningen, the Netherlands
- ⁶ University of Groningen, University Medical Center Groningen, Beatrix Children's Hospital, Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Allergology, Groningen, the Netherlands
- ⁷ Department of Food and Human Nutritional Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada
- ⁸ Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada
- ⁹ The Children's Hospital Research Institute of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada
- ¹⁰ George and Fay Yee Centre for Healthcare Innovation, Winnipeg, MB, Canada
- ¹¹ Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- ¹² Faculty of Social Sciences, Tampere University, Tampere, Finland
- ¹³ Department of Paediatrics, Tampere University Hospital, Tampere, Finland
- ¹⁴ School of Applied Psychology, University College Cork, Cork, Ireland
- ¹⁵ Department of Public Health University of Helsinki

TAUSTA Ruoka-aineista pähkinät aiheuttavat maailmanlaajuisesti eniten anafylaksia-kuolemia. Fataaleissa anafylaksioissa taustalla on usein ollut huonossa hoitotasapainossa oleva astma. Vaikka ruoka-aineiden aiheuttamilta lasten anafylaksiakuolemilta on viime vuosina Suomessa vältytty, niin kehityssuunta lasten anafylaksioiden suhteen on huolestuttava. Allergiaperheissä kokonaistilanne on usein hyvin kuormittava. Lapsen anafylaksiariskisen pähkinäallergian tiedetään haittaavan perheen elämänlaatua merkittävästi – jopa enemmän kuin I tyypin diabetes.(1, 2)

TARKOITUS Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää anafylaksiariskisten pähkinäallergisten lasten ja perheiden elämänlaatua – ennen ja jälkeen altistuskokeiden, tutkia potilaille tehtävien tutkimus- ja hoitotoimenpiteiden vaikuttavuutta lyhyellä ja pitkällä aikavälillä sekä tuoda suomalaisten käyttöön kansainväliset ruoka-allergisten lasten elämänlaatukyselyt WHO:n validointiprosessin mukaisesti. Kyseessä on pähkinäallergisten lasten prospektiivinen seurantatutkimus, jossa selvitetään pähkinäallergian luonnollista kulkua, elämänlaatuvaikutuksia ja hoidon vaikuttavuutta pitkällä aikavälillä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimus toteutetaan Taysin allergiakeskuksessa. Tutkimuksessa on asiantuntijoina mukana joukko kokeneita

kansainvälisiä tutkijoita. Potilasaineiston kerääminen tapahtuu Taysin allergiakeskuksessa. Tavoitteena on ollut saada tutkimukseen yhteensä 100 lasta, joilla epäillään vakavaa maapähkinä-, cashew-pähkinä, hasselpähkinä- tai saksanpähkinäallergiaa. Tärkeimpinä päätemuuttujina ovat validoidut kansainväliset ruoka-allergisten lasten elämänlaatumittarit. Kansainväliset validoidut lasten ruoka-allergialomakkeet käännetään suomeksi ja tehdään validointi WHO:n ohjeiden mukaisesti. Lapset ja huoltajat täyttävät myös yleisen elämänlaatumittarin (vanhemmille HRQoL 15D, 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset 16D ja alle 12-vuotiaat lapset 17D) ennen tutkimusta ja sitten vuosittain.(3)

TULOKSET Potilaat on rekrytoitu tutkimukseen ja ensimmäiset pähkinäallergiatutkimukset on tehty 100 potilaalle ja osalle myös uusinta-allergiatutkimuksia eri pähkinöille. Ennen pähkinäallergiatutkimuksia heille on tehty tutkimussuunnitelman mukaiset keuhkofunktio- ja keuhkotutkimukset ja poissuljettu näin piilevä astma tai varmistettu astman riittävä hoitotasapaino.

Kansainväliset elämänlaatumittarit on käännetty suomeksi ja niiden validointiprosessi on edennyt WHO:n protokollan mukaisesti. Elämänlaatumittareiden validointi tehdään yhdessä alkuperäistekijöiden Audrey Dunn Galvinin ja Bertine Flokstra-de Blokin kanssa. WHO:n protokollan mukaan tehty validointi tuottaa toimivia suomenkielisiä työkaluja ruoka-allergisten lasten elämänlaadun selvittämiseen.(4)

JOHTOPÄÄTÖS Tutkimusprojekti on laaja ja monivuotinen ja tulee tarjoamaan tietoa vaikeiden allergioiden vaikutuksista elämäänlastuun lapsilla ja heidän perheillään. Tutkimus tulee myös tarjoamaan tietoa potilaille tehtävien tutkimus- ja hoitotoimenpiteiden vaikuttavuudesta lyhyellä ja pitkällä aikavälillä. Ensimmäinen elämänlaatumittareiden validointityö on julkaistu.(4) Pähkinäallergisten lasten

ja heidän vanhempiensa yleistä elämänlaatua kuvaava tutkimus on juuri valmistumassa.

KIRJALLISUUS

1. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2003;14(5):378-82.
2. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy*. 2009;64(3):461-8.
3. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med*. 2001;33(5):328-36.
4. Kivisto JE, de Blok BF, Protudjer JLP, Ojaniemi I, Karjalainen J, Huhtala H, et al. Validation of the Finnish version of the food allergy quality of life questionnaire-parent form (F-FAQLQ-PF). *Acta paediatrica*. 2023.

Characterization of the immune response in Dermatitis herpetiformis

Helka Kaunisto

TAUSTA Ihokeliakia on autoimmuunitauti, jossa potilailla ilmenee symmetrinen kutiseva ja rakkuloiva ihottuma kyynärpäissä, pakoilla, ja polvissa. Ihottuman yhteydessä olevasta terveestä ihosta löytyy papillaari dermikseen kertynyttä IgAa, joka ko-lokalisoituu epidermaalisen transglutaminaasin (TG3) kanssa. Ihokeliakian uskotaan kehittyvän tunnistamattoman ja siten hoitamattoman keliakin pitkäaikaisseurauksena. Molempien tautien oireilun laukaisee ruokavaliosta saatu gluteeni proteiini, jonka syömisen lopettaminen johtaa oireiden häviämiseen. Keliakiassa gluteenia sisältävien viljojen syönte aiheuttaa ohutsuolen tulehduksen ja atrofian. Noin 80 % ihokeliakikoista löytyy myös ohutsuolen atrofia ja lopuiltakin lisääntynyt määrä tulehdussoluja ohutsuolessa ja on ehdotettu että ihokeliakian alkusyy olisikin ohutsuolessa. Ihokeliakiaa esiintyy noin 10 % keliakikoista, mutta nykyinen ymmärryksemme tekijöistä jotka aiheuttavat taudin oireilun iholla on puutteellinen.

TARKOITUS Ihokeliakia ei ole ainoa keliakian suolen ulkopuolinen esiintymismuoto, mutta se on parhaiten tunnettu. Väitöskirjatutkimukseni tarkoitus on lisätä ymmärrystämme ihokeliakian immunologisista piirteistä, joka puolestaan auttaa meitä ymmärtämään miten keliakian ohutsuolen tulehdus voi kehittyä systemaattisemmaksi, suolen ulkopuolella näkyväksi taudiksi.

AINEISTO JA MENETELMÄT Aineistona tutkimuksessa käytetään Tampereen keliakiatutkimuskeskuksen keräämiä potilaskohortteja.

Kohortti 1 koostuu diagnosoiduista ihokeliakikoista, jotka ovat altistettu gluteenille. Altistuksen aikana voimme mallintaa gluteenin aiheuttamia muutoksia potilaissa. Potilaista on otettu iho-, ohutsuoli-, ja verinäyte gluteenittomalla ruokavaliolla sekä gluteenihaasteen aikana.

Kohortti 2 on prospektiivinen kohortti, joka sisältää ihokeliakapotilaiden diagnosoikäynnin näytteet ihosta, ohutsuolessa, sekä

seerumista. Potilaat palaavat yhden vuoden gluteenittoman ruokavalioidon jälkeen antamaan samat näytteet.

Kohortti 3 koostuu keliakiaakikoista ja terveistä perheenjäsenistä, joita käytämme kontrolleina. Näytteet: ihobiopsia, ohutsuolibiopsia, seerumi.

Näytteiden tutkimiseen käytämme bulk RNA sekvensointia, T- ja B-solu reseptorisekvensointia, spatiaalista RNA sekvensointia, sekä konfokaalimikroskopiaa.

Gluteenihaasteen aikana kerätyt suolibiopsiat ja verenkierrosolut sekvensoidaan bulk RNA ja T- ja B-solu reseptorisekvensoinnilla. Ihonäytteitä kuvataan konfokaalimikroskopiolla, sekä suoritetaan spatiaalista RNA sekvensointia.

TULOKSET TAI ALUSTAVIA TULOKSIA Bulk RNA sekvensointi ihokeliakikoista gluteenihaasteen aikana (kohortti 1) osoittaa ettei 6 päivän pituinen haaste näy merkittävinä muutoksina verenkierrosolut immunisolujen geenien ilmentymisessä. Tästä huolimatta 6 päivänä verenkierrosolut B solujen reseptoripopulaatio on merkittävästi laajempi kuin päivänä 0, eli gluteenittomalla ruokavaliolla. Ohutsuolessa gluteenihaaste näkyy selkeinä eroina geenien ilmentymisessä gluteenittoman ruokavaliolla ja kliinisen relapsin välillä. Keliakian aiheuttamalle suolivaurion ominaiset geenit kuten CCL11, APOB, ja APOA1 ovat myös ihokeliakiassa korkeasti ilmentyneitä kliinisen relapsin aikaan.

Tutkiessamme ihoon sitoutuneen IgAn esiintymistä ihokeliakian ulkopuolella konfokaalimikroskopian avulla, löysimme kohortistamme (noin 180 potilasta) vain kahdella ei-ihokeliakikolla IgAa. Näissäkin tapauksissa IgA ei ko-lokalisoitunut TG3:n kanssa, eikä potilailla ollut iho-oireita.

JOHTOPÄÄTÖS Ihokeliakian suolivaurio on histologisesti samanlainen kuin keliakiassa, mikä peilautuu myös RNA sekvensointi tuloksissa

ihokeliakiassa. Vaikka suurin osa ihokeliakikoista ilmoitti gluteenihaasteen lopettamiselle ensisijaiseksi syyksi iho-oireet, ei RNA sekvensointi tuloksista näkynyt suuria eroja keliakiasta tunnettujen geenien välillä. Täten jokin muu tekijä kuin gluteenin vaikutus ohutsuolen enterosyytteihin vastaa ihokeliakian leviämisestä suolesta ihoon. Immuunireseptori sekvensointi saattaa tuoda lisäselvyyttä asiaan.

IgAn esiintyminen iholla keliakikoissa ilman ihokeliakiaa on harvinaista, eikä välttämättä kieli suoranaisesti ihokeliakian esi-asteista, koska kyseinen IgA ei ko-lokalisoitunut TG3:n kanssa- iho-oireet ovat varmempi indikaattori ihokeliakiasta.

KIRJALLISUUS

1. Kaunisto, H., Kemppainen, Salmi, T., Saavalainen, P., Leskinen, K., Pessa, H., Ventin-Holmberg, R., Hervonen, K., Ilus, T., & Lindfors, K. (2024). *Effects of gluten consumption on the transcriptomic landscape of Dermatitis Herpetiformis*. Abstrakti: 7th European Congress of Immunology 2024, Dublin, Irlanti.
2. Kaunisto, H., Kemppainen, Salmi, T., Saavalainen, P., Leskinen, K., Pessa, H., Ventin-Holmberg, R., Hervonen, K., Ilus, T., & Lindfors, K. (2024). *Gluten challenge in Dermatitis Herpetiformis elicits classic duodenal inflammation: a transcriptomic study*. Abstrakti: 20th international coeliac disease symposium, 2024, Sheffield, Englanti.
3. Turjanmaa, E., Kaunisto, H., Nilsson, N., Hervonen, K., Kemppainen, E., De Leo, L., Ziberna, F., Reunala, T., Kaukinen, K., Salmi, T. (2024). *Dermal IgA deposition targeted against Transglutaminase 3 in Dermatitis herpetiformis risk groups*. Abstrakti: 2024 The European Society for Dermatological Research Annual meeting, 2024, Lissabon, Portugali.
4. Kaunisto, H., Kemppainen, E., Kalliokoski, S., Hietikko, M., Mansikka, E., Reunala, T., Hervonen, K., Salmi, T., & Lindfors, K. (2023). *Dynamics of Antigen-antibody interactions in dermatitis herpetiformis*. Abstrakti: Scandinavian Society for Immunology, 2023 Turku, Suomi.

Airway barriers during inflammatory diseases: discovery of genome-based alterations by using next-generation sequencing

Tanzeela Hanif

DOCTORAL DISSERTATION

Presented at the Faculty of Medicine of the University of Helsinki, in Hall 1, Haartman Institute, on the 24th of May 2024, at 13 o'clock.

RESEARCH LOCATION

Doctoral Programme in Biomedicine, Haartman Institute, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Finland

SUPERVISORS

Professor Sanna Toppila-Salmi, M.D., Ph.D.

Department of Otorhinolaryngology, University of Eastern Finland and the North Savo Wellbeing Services County, Kuopio, Finland & Department of Allergy, Skin and Allergy Hospital, Inflammation Center, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Finland

Professor Tuomas Jartti, M.D., Ph.D.

Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Turku University Hospital and University of Turku, Finland

REVIEWERS

Professor Dario Greco, Ph.D.

Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Finland

Docent Peter Csonka, M.D., Ph.D.

Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Finland

OPPONENT

Docent Nanna Fyhrquist, Ph.D.

Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

BACKGROUND Inflammatory upper airway diseases are prevalent worldwide and can lead to functional impairment in patients. However, their effects on upper airway gene expression remain poorly understood.

OBJECTIVE This dissertation aims to assess the clinical airway characteristics of chronic rhinosinusitis (CRS) patients and to gain insights into the transcriptome as well as the microbiome of subjects sensitized to aero- or food-allergens, from the nasal epithelium and tonsillar tissues.

METHODS In pub I, we comprehensively studied variables regarding demographics, off-seasonal symptoms, and clinical findings from CRS patients (n = 74) and controls (n = 80). For pub II, nasal epithelial samples for RNA-sequencing (RNA-seq) were taken from five healthy subjects and 6 Allergic rhinitis (AR) patients with and without allergen immunotherapy (AIT) in 2 springs and winters. Tonsillar samples for RNA-seq were taken from atopic (n = 24) and non-atopic (n = 29) subjects. The data was analysed using standard bioinformatics tools in R software.

RESULTS In pub I, we identified clusters of CRS patients based on the distinct phenotypes, severe or moderate symptoms,

and the presence of other comorbidities. Clusters indicated the presence of sinonasal symptoms and a high prevalence of facial pain. The findings of the pub II revealed that during allergen seasons, both AR-AIT and AR-noAIT subjects showed variation in the levels of pathways such as asthma, toll-like receptor (TLR), and chemokine signaling. Furthermore, the microbiome results highlighted the most common genera including *Bacillus* (42.23 %), *Methanocaldococcus* (35.72 %), and *Alpharetrovirus* (4.32%). We observed the reduction of microbial diversity in the AR-AIT group compared to the AR-noAIT and control group.

In pub III, a low microbial diversity and abundance was observed in the atopic subjects. We identified significant positive correlations between pathogenic bacteria as well as lower abundance of two specific taxa, *Clostridium Botulinum* and *Moraxella Osloensis*, in atopic subjects. In pub IV, we found key genes such as encoding the chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 2, 8, 10, 11; interleukin 20 receptor subunit alpha (IL-20RA) and Mucin (MUC1 and MUC20), associated with allergic sensitization. Pathway analysis revealed enrichment of the IL-17 and TLR signaling in aeroallergen-sensitized subjects.

CONCLUSION this thesis demonstrates that CRS with nasal polyps (CRSwNP), CRS without nasal polyps (CRSsNP), and asymptomatic control phenotypes might be distinguishable based on off-seasonal symptoms and clinical information (pub I). Findings of pub II imply that AIT may restore epithelial gene expression and microbiome to normal. Furthermore, we identified that tonsils contain rich bacterial species and contain significant differences in microbial balance between atopic and non-atopic subjects (pub III). In addition, the findings highlight the active involvement of innate immunity in allergic sensitization, providing a deeper understanding of the components of the IL-17, TLR, and chemokines in allergic-sensitized subjects (pub IV).

Allergiatutkimussäätiö
2024

48. vuosikirja