

Dendriittisolujen uudet ulottuvuudet

Dendriittisolut ovat lukumäärältään pieni ja pitkään arvoituksellisenä säilynyt immuunijärjestelmämme solupopulaatio, joka on osoittautunut tärkeäksi osaksi immuunivasteiden säätelyä. Dendriittisolut tunnistavat erilaisia ulkoisia sekä elimistön omia, solunsisäisiä rakenteita ja muokkaavat niistä informaatiota tekijöistä, jotka vaikuttavat elinten ja kudosten hyvinvointiin. Monimuotoisuutensa ja luontaisen muuntelevaisuutensa vuoksi dendriittisolut kykenevät ohjaamaan immuunivasteita tavalla, joka avaa uusia ulottuvuuksia muun muassa autoimmuunitautien, allergioiden, syövän ja ateroskleroosin ehkäisyyn ja hoitoon. Dendriittisoluihin kohdenetut rokotteet ja dendriittisolujen muokkaus in vitro ovat edenneet kliinisiin potilastutkimuksiin, ja ne ovat tulossa osaksi uudenlaista, kohdennettua immuuniterapiaa.

Sen jälkeen kun Paul Langerhans vuonna 1868 havaitsi ihon epidermiksessä soluja, joissa on dendriittimäisiä ulokkeita, säilyi arvoitus näiden ja muiden dendriittisolujen tehtävistä elimistössä ratkaisemattomana yli sadan vuoden ajan. Dendriittisolujen merkitys immuunivasteita käynnistävänä ja niitä säätelevänä solupopulaationa on viime vuosikymmeninä vähitellen avautunut (1). Tämän tapahtumakulun uranuurtajana tunnettu Ralph Steinman palkittiin vuonna 2011 lääketieteen Nobelin palkinnolla.

Dendriittisolujen tutkimus käynnistyi toden teolla, kun Steinman ja Cohn eristivät vuonna 1973 hiiren imukudoksista harvalukuisia mutta kokonaan uudentyyppeisiä soluja. He osoittivat niiden olevan välttämättömiä vasta-aineiden tuottamisen käynnistymisessä viljellyissä hiiren B-imusoluissa. Sekä Stein-

manin karakterisoimia niin sanottuja tavanomaisia (conventional dendritic cells, cDC) dendriittisoluja että niin sanottuja plasmasytoideja dendriittisoluja (pDC) on myös ihmisillä. Dendriittisolujen luokittelu perustuu morfologisiin, lokalisaatiota ja pintarakenteita koskeviin ja toiminnallisiin eroihin eri alaryhmien ominaisuuksissa (2). Uusia alaryhmiä löydetään jatkuvasti, mutta tärkeimmät pääryhmät ovat veressä ja imukudoksissa sijaitsevat immuunivasteiden käynnistymisessä keskeiset cDC-solut ja virusimmunitetille tärkeät pDC-solut sekä näiden ohella suoliston ja ihon erityiset dendriittisolutyypit (TAULUKKO).

Mikä tekee dendriittisoluista kiinnostavia?

Dendriittisolut ovat immuunijärjestelmässämme ainutlaatuisia, sillä vain ne kykenevät ottamaan näytteitä kudosten soluvälinesteestä ja siinä olevista partikkeleista ja tuomaan ne mukanaan imukudoksiin, jossa niistä muokkautuu immuunijärjestelmän tunnistamia antigeeneja. Dendriittisolujen esittelemät antigeenit ja niiden erittämät sytokiinit ohjaavat sekä auttaja-T-solujen erilaistumista että vasta-aineiden luokanvaihtoa kyseistä immuunivastetta palvelevaksi. Niiden erittämä transformoiva kasvutekijä beeta (TGF- β) on esimerkiksi välttämätön limakalvojen IgA-luokan vasta-aineiden synteetille plasmasoluissa, ja niiden erittämä interleukiini (IL)-12 on edellytys Th1-luokan immuunivasteille, joita tarvitaan puolustauduttaessa virusinfektioita ja muita solunsisäisiä mikrobeja sekä pahanlaatuisiksi transformoituneita tuumorisoluja vastaan. Dendriittisolut ohjaavat suoraan tai auttaja-T-solujen välityksellä myös tappaja-T-solujen ja makrofagien aktivoitumista ja tulehdusvasteen kypsyämistä kudoksessa. Ne ovat

TAULUKKO. Ihmisen dendriittisolutyypit ja niiden keskeisimmät ominaisuudet.

Solutyypin (alatyypin)	pDC	cDC					
		CD1c+	CD141+	CD103+	LC	CD14+	CD1a+
Esiintyminen	Veri, imukudokset	Veri, imukudokset	Suolinukka, GALT		Iho Epidermis Dermis		
Tunnistuskky	Vieras RNA ja DNA (esim. virukset)	Kudosvaurio, mikrobiperäiset ja muut vieraat rakenteet kudoksissa					
Endosytoosi, antigeenin prosessointi	Vähäistä	Aktiivista kudoksissa					
Kulkeutumisreitti	Verestä imusolmukkeisiin	Kudoksista imusolmukkeisiin					
Rooli immuunivas-teissa	Voimakas IFN- α :n tuottaminen virusinfektioissa	Mikrobi- ja kudosperäisten rakenteiden endosytoosi, pilkkominen, niiden tuominen imusolmukkeeseen; antigeenin esittely, naiivien T-solujen aktivointi (tai siedätys), auttaja-T-solujen erilaistumisen säätely					
	Antigeenin esittely imusolmukkeissa, auttaja-T-solujen erilaistumisen säätely (Th1–Th2)	Tavanomainen esittely (mm. mikrobiperäiset antigeenit)	Solu- ja kudospäräisten antigeenin esittely tappaja-T-soluille (ns. ristiinesittely)	Immunivasteet suolistossa, toleranssi suolen mikrobistolle ja ravinnon antigeeneille	Ihon ja ihonalaiskudoksen immuunivasteet		

pDC = plasmasytoidi dendriittisolu, cDC = tavanomainen dendriittisolu, CD (cluster of differentiation) = solulle ominainen pintarakente, jota käytetään sen luokitteluun, IFN = interferoni, LC = Langerhansin solu, GALT = limakalvoon liittyvä imukudos

siten osallisina lähes kaikissa hankinnaisissa immuunivasteissa ja niiden säätelyssä.

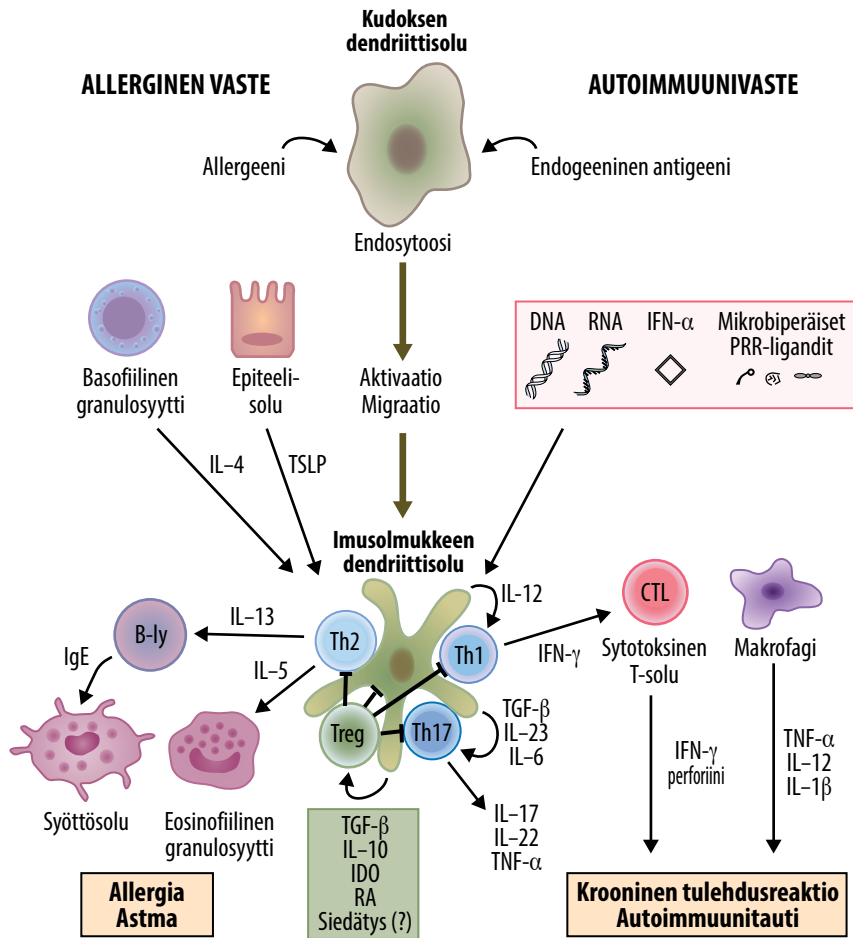
Eri alatyypin runsaslukuisuus sekä niiden kypsymiseen, muodonmuutoksiin, toiminnalliseen erilaistumiseen ja liikkumiseen elimistössä vaikuttavien tekijöiden lisääntynyt tuntemus ovat muovanneet käsityksiämme dendriittisoluista yhä monipuolisemmiksi (3). Erilaisten ärsykkeiden muovaamat dendriittisolut vaikuttavat koko immuunivasteen luonteeseen, ja niillä on siksi osansa myös haitallisissa immuunivasteissa, kuten astman ja allergioiden sekä autoimmuunitautien patogeesissa (KUVA 1) (4).

Dendriittisolut muokkaavat jatkuvasti antigeeneja oman kehon solumateriaasta ja esittelevät niitä imusolmukkeissa T-soluille. Nämä niin sanotut vakaassa tilassa olevat (steady-state) dendriittisolut eivät ilmennä immuunivasteen vaatimia sytokiineja tai pintareseptoreita, mutta niillä on kyky erittää immuunitoiminto-

ja sääteleviä välittäjäaineita kuten IL-10:tä ja indoliamiini-2, 3-dioksigenaasia (IDO) sekä synnyttää omia rakenteita tunnistavia säätelijä-T-soluja (Treg) (5). Treg-solut ja vakaassa tilassa olevat dendriittisolut vaimentavat hyödyllisiä ja haitallisia immuunivasteita toistaan vahvistaen. Tällä vuorovaikutuksella ja sitä voimistavilla mekanismeilla on tärkeä osuus kehon omiin rakenteisiin suuntautuvien immuunivasteiden vaimentamisessa (KUVA 1). Toisaalta samat mekanismit voivat välittää syöpäkudoksen tai esimerkiksi immuunijärjestelmää pakoilevan viruksen kykyä vaimentaa itseensä kohdistuvaa tulehdusreaktiota (6) (KUVA 2).

Uusia ulottuvuuksia dendriittisolujen hyödyntämiseen?

Monissa sairauksissa elimistön joko liiallinen tai huonosti toimiva immuunivaste on osa



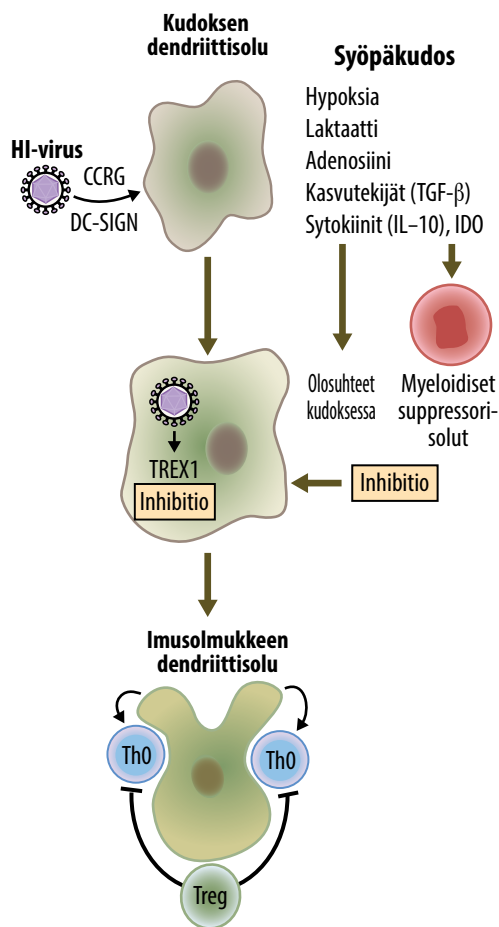
KUVA 1. Dendriittisolujen asema allergisissa ja autoimmuunivasteissa. Kudoksessa uinuva dendriittisolu pinosytoi soluvälitilan kudostestettä ja muokkaa siinä olevista allergeeneista ja elimistön omista glykoproteiineista antigeeneja. Tätä seuraa solun kypsyminen ja aktivaatio, jota ohjaavat lukuiset tekijät, kuten sytokiinit ja kasvutekijät (esim. TSLP) sekä tärkeinä osatekijöinä hahmontunnistusreseptorien (mm. TLR:ien) tunnistamat mikrobiperäiset ja endogeeniset rakenteet (punainen laatikko). Imusolmukkeessa dendriittisolut aktivoivat T-soluja ja ohjaavat niiden erilaistumista yhdessä muiden tekijöiden kanssa eri auttaja-T-solualaluokkiin. Osa Th1- ja Th17-vasteita voimistavista tekijöistä (punainen laatikko) saattaa olla käyttökelpoisia allergisten sairauksien hoidossa ja osa sääteleviä Treg-vasteita voimistavista

tekijöistä (vihreä laatikko) sekä allergisten että autoimmuunisairauksien hoidossa. Ilman mikrobien ja allergeenien vaikutusta tai dendriittisolujen aktivoitumista erityisesti vastustavien tekijöiden (vihreä laatikko) vaikutuksesta dendriittisoluja kulkeutuu imusolmukkeisiin "tyhjäkäynnillä" (steady-state), ja saapuvat epäkypsät dendriittisolut pääosin vaimentavat immuunivasteita muokkaamaan antigeeneja kohtaan.

B-ly = B-lymfosyytti, CTL = tappaja-T-solu, IDO = indoliamiini-2, 3-dioksigenaasi, IFN = interferoni, IL = interleukiini, PRR = hahmontunnistusreseptori, RA = retinoinihappo, TGF- β = transformoiva kasvutekijä β , TLR = Tollin kaltainen reseptori, TSLP = kateenkorvan stroomaan liittyvä lymfopoeitiini, Th = T-helper.

sairauden etiopatogeneesia. Immuunivaste aktivoituu tai toimii huonosti tai epätarkoituksenmukaisesti esimerkiksi kroonisissa virusinfektioissa (esimerkiksi HIV ja hepatiitit), syöpätaudeissa, allergioissa ja autoimmuunisairauksissa, elin- ja kantasolusiirroissa, val-

timotaudissa ja metabolisessa oireyhtymässä (6, 7). Hyljintä- ja käänteis-hyljintäreaktioissa siirteen ja isännän kudosten dendriittisolut saavat aikaan siirrettä tai koko potilasta uhkaavia hyljintäreaktioita, mutta toisaalta esimerkiksi kantasolusiirroissa myös toivotun



KUVA 2. Syöpäkudoksen ja HI-viruksen dendriittisoluja lamaavat vaikutukset. Infektoidessaan dendriittisolun HI-virus (vasemmalla) aktivoi solunsisäisiä säätelijä-molekyylejä (mm. TREX1), jotka estävät luontaisesti viruksen nukleinihappojen aikaansaamaa dendriittisolun stimulaatiota (6). Syöpäkudoksen olosuhteet ja sen erittämät lukuisat kasvutekijät indusoivat erilaisia myeloidisia valkosoluja erittämään immuunivastetta vaimentavia tekijöitä. Immuunivasteiden aikaansaaminen edellyttää siksi syöpäantigeenin lisäksi tehokkaita dendriittisoluärsykykeitä (esim. TLR-ligandeja, **KUVA 1**) ja tuumorin erittämien tekijöiden neutralointia (39).

immuunivasteen leukemiasoluja vastaan (8). Siirteessä olevilla pDC- ja cDC-populaatioilla näyttää olevan sekä päällekkäisiä että eriäviä rooleja näissä reaktioissa (8).

Kroonisissa virusinfektioissa ja syövässä dendriittisolut tai niitä stimuloivat rokotteet kykenevät aktivoimaan sairastuneita soluja tuhoavia sytotoksisia mekanismeja. Vastaavasti

allergisissa ja autoimmuunisairauksissa pyritään rokotteenkaltaisten hoitomuotojen kohdesoluina hyödyntämään säätelijä-T-soluja aktivoivia dendriittisoluja, kuten ns. steady-state-tilassa olevia tai epäkypsiä dendriittisoluja.

Dendriittisolujen reseptorien tunnistamia rakenteita hyödyntämällä pyritään ohjaamaan immuunivastetta esimerkiksi pois allergiaan liittyvästä IgE-luokan vasta-ainetuotannosta (**KUVA 1**). Dendriittisolujen aktiivisuutta säätelivästä reseptoreista tärkeimmät lukeutuvat hahmontunnistusreseptoreihin, jotka tunnistavat sekä mikrobiperäisiä että endogeenisiä rakenteita. Näistä ensimmäisenä karakterisoiitiin Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) perhe.

Dendriittisolujen kyky stimuloida tai säädellä immuunivasteita perustuu ennen muuta TLR:n ja myöhemmin tunnistettujen nodlike-reseptorien (NLR) sekä muiden hahmontunnistusreseptoreiden välittämään informaatioon (9, 10). Viime aikoina on löydetty uusia mielenkiintoisia piirteitä muun muassa lektiinireseptoreiksi kutsuttujen hahmontunnistusreseptoreiden vaikutuksesta dendriittisoluihin ja niiden kautta immuunivasteisiin.

Lektiinireseptorit immuunivasteiden monimuotoisina säätelijöinä

Niin sanotut C-tyypin (kalsiumriippuvaiset) lektiinireseptorit (CLR) ovat myeloidisten valkosolujen reseptoreita, jotka tunnistavat virusten, bakteerien ja sienten sekä kehon omien solujen hiilihydraattirakenteita. Ne kytkeytyvät solunsisäisiin signaalinvälitysteihin (11). Dendriittisoluissa on runsaasti erityyppisiä CLR:iä. Osa CLR:istä kytkeytyy soluissa niin sanottuihin immunoaktivoiviin tyrosiinikinaaseihin ja osa niin sanottuihin immunoinhibitorisiin fosfataaseihin. CLR:ien merkitys dendriittisolujen aktivoitumisen ja immuunivasteiden säätelijöinä on vähitellen avautumassa (12, 13).

Dendriittisolujen CLR:illä on tärkeä merkitys tappaja-T-solujen toiminnan säätelyssä. Tappaja-T-solujen tehtävänä on eliminoida virusten infektoimia ja tuumorisoluja, mutta ne aktivoituvat myös hyljintä- ja käänteis-hyljintä-

reaktioissa ja osassa autoimmuunisairauksista. CLR:t ohjaavat dendriittisolujen endosytoimaa soluperäistä materiaalia luokan I HLA-rakenteisiin (cross-presentation, ristiinesittely) ja sen myötä aktivoivat tappaja-T-soluvasteita. Ohjatessaan muun muassa solumateriaalin endosytoosia dendriittisoluihin CLR:t signaloivat samalla informaatiota joko materiaalin harmittomuudesta tai vaarallisuudesta elimistölle (apoptoosin vs. nekroosin tuottama materiaali, patogeenien rakenteet, neoantigeenit) (12, 14). CLR:t ovatkin uusi ja kiintoisa tutkimuskohde immunologisen toleranssin ja immuunivasteiden säätelyssä.

Vaikka CLR:ien tunnistamat omat hiilihydraatit tunnetaan huomommin kuin mikrobi-peräiset hiilihydraatit, on ilmennyt, että sama CLR voi tunnistaa sekä omia että vieraita hiilihydraatteja ja reagoida niihin eri tavoin. Esimerkiksi DC-SIGN tunnistaa mikrobien mannoosi- ja fukoosirakenteita. Se aktivoi dendriittisolut tunnistessaan mykobakteerien mannoosirakenteita mutta ehkäisee dendriittisolujen aktivoitumista tunnistessaan sienten fukoosirakenteita (15). Eri tutkimusasetelmissä on saatu viitteitä siitä, että omien solujen normaaleja hiilihydraatteja tunnistavat CLR:t auttavat dendriittisoluja pysyttelemään fysiologisesti vakaassa tilassa (14). Dendriittisolujen vakaan tilan aktivaation ja sitä kautta immunologisen toleranssin säilyttämisessä ainakin DCI-reseptoriksi nimetty CLR vaikuttaa merkitykselliseltä. Sen deletio aiheuttaa hiirissä selviä autoimmuunivasteita, muun muassa reumatekijän ja tumavasta-aineiden tuotantoa (14). Vaikka sen ja muiden CLR:ien tunnistamat endogeeniset ligandit tunnetaan huonosti, on odotettavissa, että niiden tunnistaminen avaa uusia mahdollisuuksia vaimentaa ei-toivottuja immuunivasteita autoimmuunitaudeissa ja hyljintäreaktioissa.

Lektiinireseptorit HI-viruksen tarttumisrakenteina

CLR:istä DC-SIGN on osoittautunut merkittäväksi HI-viruksen soluun pääsyn kannalta. Mannoosi- ja fukoosirakenteiden ohella myös HI-viruksen gp120-rakenne sitoutuu DC-

SIGN-reseptoriin (15). DC-SIGN onkin primaari-infektiossa CD4- ja CCR5-reseptorien ohella oleellinen HI-viruksen kulkeutumiselle dendriittisoluihin ja niistä auttaja-T-soluihin. Veriryhmähiilihydraatteja muistuttavilla glykodendrimeereillä voidaan koeoloissa salvata DC-SIGN-reseptorin toiminta. Niistä kehitellään paikallisvalmisteita estämään HI-viruksen pääsyä limakalvojen dendriittisoluihin (16).

Suoliston dendriittisolujen uudet paikalliset ja systeemiset ulottuvuudet

Imusolmukkeissa dendriittisolut voivat ulokeidensa pinnalla muodostaa solukontaktin samanaikaisesti kymmenien lymfosyyttien kanssa. Toisaalta on osoitettu, että suolinukan epiteelin alla sijaitsevat dendriittisolut työntävät ulokkeen suolen luumeniin, fagosytoivat sieltä mikrobeja ja tuovat sen jälkeen mikrobirakenteita immuunijärjestelmän tunnistettaviksi. Tällä on sekä paikallisia että systeemisiä vaikutuksia. On osoitettu, että suolistomikrobisto muokkaa dendriittisolujen ominaisuuksia vaihtelevasti ja että eri mikrobit synnyttävät paikallisesti joko autoimmuunisairauksiin kuten MS-tautiin ja nivelreumaan liittyviä Th17-vasteita tai näitä ja muita autoimmuunisairauksia kontrolloivia FOXP3-transkriptiotekijää ilmentäviä säätelijä-T-soluja (Treg-solut) (17). Edellä mainitun DCI-reseptorin avulla suoliston dendriittisolut tunnistavat valikoiden probioottisia bakteereja kuten laktobasilleja, ja tämän on osoitettu voimistavan ainakin paikallisesti Treg-soluvasteita (14). Suuren mielenkiinnon kohteena on nyt selvittää, missä määrin suolistomikrobiston kautta suolen seinämän ja suolen imukudosten dendriittisolut vaikuttavat myös suoliston ulkopuolisten immuunivasteiden muokkautumiseen ja esimerkiksi autoimmuunitautien patogeneesiin. Tutkiessamme mikrobiston ja suoliston immuunivasteiden merkitystä tyyppin 1 diabeteksessa olemme saaneet viitteitä etenkin paksusuolen dendriittisolujen merkityksestä diabeteksen autoimmuunivasteiden säätelyssä (18).

Suoliston immuunijärjestelmä on sopeutunut sietämään normaalioloissa lähes käsittä-

YDINASIAT

- ▶▶ Dendriittisolut ovat keskeisiä etenkin hankinnaiten immuunivasteiden synnyssä säätelyssä.
- ▶▶ Dendriittisolujen toiminta on puutteellista tai epätarkoituksenmukaista muun muassa syöpä- ja autoimmuunisairauksissa, allergioissa ja HIV-virusinfektioissa.
- ▶▶ Dendriittisolujen aktiivisuutta ohjaavien mikrobiperäisten ja endogeenisten rakenteiden tunnistukseen osallistuvia reseptoreita karakterisoidaan jatkuvasti lisää, ja niitä tutkitaan lääkkeiden vaikutuskohteina.
- ▶▶ Erilaistamalla dendriittisoluja in vitro on jo kehitetty ensimmäisiä rokotteita ja immuunivastetta muuntavia hoitoja, joista toivotaan apua syövän ja autoimmuunisairauksien hoitoon.

mätöntä määrää vieraita antigeeneja, osin aktiivisen toleranssin mekanismein. Aktiivinen toleranssi perustuu nykykäsityksen mukaan paljolti Treg-solujen indusoitumiseen, ja tähän vaikuttaa A-vitamiinista dendriittisoluihin olevan RALDH-entsyymi (retinaalidehydrogenaasi) kautta muodostuva retinoinihappo (RA) (19). Suolen immuunijärjestelmässä olevat migroivat, CD103-integriniä ilmentävät dendriittisolut ovat erikoistuneet RA:n tuotantoon ja sitä kautta Treg-solujen aktivoimiseen. Kohdistamalla sopiva autoantigeeni, kuten esimerkiksi jokin insuliinin peptidi, näihin dendriittisoluihin voitaisiin ehkä kyetä aikaansaamaan tyyppin 1 diabetesta tai jotain muuta autoimmuunitautia hillitseviä Treg-soluja (20).

Myös D-vitamiinin aktiivinen aineenvaihduntatuote kalsitrioli vaikuttaa dendriittisoluihin siten, että se hillitsee tulehdus- ja autoimmuunivasteita. Muokattaessa dendriittisoluja in vitro on osoitettu D-vitamiinin vähentävän T-soluja stimuloivien pintamolekyylien ja proinflammatoristen sytokiinien ilmentymistä ja lisäävän säätelevien tekijöiden ilmentymistä (21). Alustavissa kliinisissä tutkimuksissa

888 D-vitamiini on osoittautunut lupaavaksi MS-

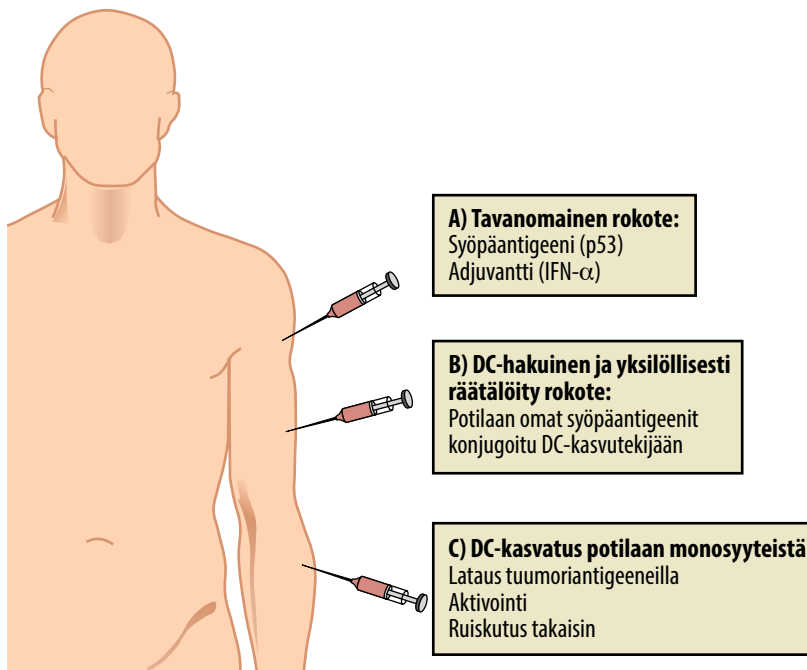
taudin etenemisen hillitsemisessä, kun sitä on annettu beetainterferonin (IFN- β) oheislääkkeenä (22, 23).

Dendriittisoluista kohde ateroskleroosin ehkäisyyn?

Valtimoissa on dendriittisoluja intimassa (24). Näiden vaskulaaristen dendriittisolujen merkitys verisuonen normaalille toiminnalle tunnetaan puutteellisesti. Niiden arvellaan kuitenkin olevan osallisina aterogeneesissa, jossa tulehdus näyttelee omaa osaansa (25). Verisuonessa olevien dendriittisolujen hahmontunnistusreseptorit reagoivat muun muassa hapettuneeseen LDL:ään sekä tunnistavat hapenpuutteen ja muiden stressitekijöiden vuoksi soluissa syntyneitä epämuotoisia proteiinisäostumia ja erilaisia ympäristötekijöitä kuten tupakansavun komponentteja. Ateroskleroosiin liittyvä tulehdus on monitekijäinen, mutta dendriittisolut voisivat periaatteessa tulla kyseeseen ateroskleroosin tulehdusta lievittävän hoidon kohdesoluina. HDL:n komponenteista tärkein, apolipoproteiini A1, ehkäisee in vitro dendriittisolujen aktivoitumista. Sen ohella muut tekijät, jotka vaikuttavat dendriittisolujen aktiivisuuteen tulehdusta hillitsevinä soluina, kuten prostaglandiini E2 tai D-vitamiini, saattaisivat suojata ateroskleroosin etenemistä (26). In vitro tuotetuilla ja LDL-antigeenilla ladatuilla dendriittisoluilla on myös saatu aikaan LDL-vasta-aineita, jotka näyttävät hillitsevän valtimotaudin etenemistä (26, 27).

Taluttuuko syöpä dendriittisolujen avulla?

Sairastuminen haiman adenokarsinoomaan vuonna 2007 antoi Ralph Steinmanille tilaisuuden toimia omakohtaisesti kokeellisten hoitojen elävänä laboratoriona. Muun muassa dendriittisoluja ja immunogeeniksi muokattuja syöpäsoluja käsittäneiden rokotteiden myötä hän eli odotettua pidempään ja menehtyi vasta loppuvuodesta 2011 muutamaa päivää ennen Nobelin palkinnon julkistamista. In vitro kasvatetuista ja tuumoriantigeenilla ladatuista dendriittisoluista sekä niihin in



KUVA 3. Eri rokotestrategioita, joilla voidaan aikaansaada immuunivaste syöpäsoluja vastaan. **A)** Tavanomainen rokotus. Tätä lähinnä olevassa strategiassa esim. syöpäsolujen mutatoitunutta p53-peptidiä on annettu yhdessä tyypin 1 interferonin (IFN- α) kanssa ja saatu näin aikaan Th1-tyypin (ks. **KUVA 1**) immuunivaste syöpäantigeenille (40). **B)** Dendriittisoluihin kohdistettu rokote. Potilaan omasta syöpäsolukosta proteomiikan keinoin tunnistettuja antigeeneja on konjugoitu kasvutekijään (GM-CSF), jolle dendriittisolulla on oma reseptori (kohdennus) ja joka samalla aktivoi näitä soluja. Lisäksi on annosteltu kemikaalia (sykofosfamidi), joka estää Treg-solujen aktivoitumista (41). **C)** Dendriittisolujen muokkaus in vitro. Potilaan verestä eristetyistä monosyyteistä erilaistetaan dendriittisoluja laboratoriossa, ja ne aktivoidaan sekä ladataan tuumoriantigeenilla ennen takaisin ruiskuttamista (42). Vastaavasti autoimmunitaudeissa dendriittisolut ladataan autoantigeeneilla ja käsitellään aktivaatiota hillitsevillä lääkeaineilla.

vivo kohdennetuista rokotteista onkin viime vuosina kehitelty rokotteita syöpätauteihin (**KUVA 3**). In vitro -tekniikat ovat saavuttaneet kliinisen potilastyön edellyttämät laatuvaatimukset, ja klinisiä potilaskokeita on tehty lukuisia (28, 29). Ensimmäisenä dendriittisolurokotteena kliiniseen käyttöön hyväksyttiin vuonna 2010 eturauhassyövän hoitoon tarkoitettu sipuleuseeli-T. Lisäksi kliinisessä käytössä on dendriittisoluja stimuloivia valmisteita, joilla on käyttöaiheensa esimerkiksi in situ rakkosyövän (BCG-rokote) ja aktiivikeratoidin hoidossa (imikimodi) (30).

Dendriittisolurokotteita on testattu varsin monien syöpien hoidossa. Ne ovat osoittautuneet turvallisiksi, ja useimmiten niiden on voitu osoittaa saavan aikaan tuumorispesifisen immuunivasteen ja osalle potilaista mahdollisesti myös kliinistä vastetta (31). Syöpähoi-

doissa dendriittisolurokotteiden ongelmana on kuitenkin edelleen se, miten dendriittisolut saadaan säilyttämään niihin in vitro räätälöidyt immuunivastetta voimistavat ominaisuudet ja kyky infiltroituja tuumorikudokseen tai päästä vartijaimusolmukkeisiin (32). Erilaisia kasvutekijöitä ja välittäjäaineita käyttämällä sekä kehittämällä uusia menetelmiä ladata dendriittisolut tuumoriantigeeneilla pyritään nyt löytämään seuraavan polven dendriittisolurokotteita (29, 33).

Dendriittisolut autoimmuunisairauksien täsmähoitona

Dendriittisolut ovat keskeisiä monien autoimmuunisairauksien patogeneesissa. Systemisessä lupus erythematosuksessa (SLE) DNA- ja tumavasta-aineiden tuottoon liittyy voima-

kas alfainterferonin (IFN- α) tuotanto, joka on peräisin soluista vapautuvan DNA:n ja RNA:n stimuloimista pDC:istä. Uusista SLE:n hoitomuodoista osa kohdentuu juuri näiden dendriittisolujen erittämään IFN- α :aan ja näiden solujen nukleiinihappojen tunnistukseen osallistuviin hahmontunnistusreseptoreihin (34). Näistä hoitomuodoista ei vielä ole kliinistä näyttöä, mutta taudissa todennäköisesti merkittävään tapahtumaketjuun vaikuttavina ne herättävät toiveita uudenlaisista SLE:n täsmähoidoista.

Eräiden muiden autoimmunisairauksien hoidossa ollaan jo käytännössä etenemässä dendriittisoluhoitoin immunologisen toleranssin palauttamiseksi. Potilaan veren monosyyteistä kyetään nyt tuottamaan in vitro D-vitamiinin, deksametasonin ja sirolimuusin avulla potilaille turvallisia vakaassa tilassa olevia dendriittisoluja kliiniseen käyttöön (35). Tyyppi 1 diabeteksessa ja nivelreumassa on jo tehty ensimmäiset vaiheen 1 tutkimukset tolerogeenisillä dendriittisoluilla, ja vastaavasti muokattuja dendriittisoluja validoidaan MS-potilailla (36, 37, 38). Taudille ominaisilla autoantigeeneilla ladattuina tällaiset dendriittisolut voisivat edustaa todellista täsmähoitoa, mikäli niiden avulla voitaisiin tuottaa potilaassa tautiprosessia spesifisesti hillitseviä sääteleviä immuunivasteita.

Lopuksi

Dendriittisolut ovat määrältään pieni mutta tärkeä ryhmä valkosoluja. Niiden monimuotoisuus ja kyky integroida monenlaisia elimistömme homeostaasiin vaikuttavia tekijöitä immuunipuolustuksen säätelemiseksi tekee niistä kiinnostavia monissa eri sairauksissa, joissa hankinnainen immuunivaste tai sen puuttuminen on tavalla tai toisella osallisena. Dendriittisoluihin kohdistetut hoidot ja potilaista eristettyjen dendriittisolujen käyttö yksilölliseen immuunivasteen muokkaukseen ovat osoittautuneet mahdollisiksi, ja ne tekevät tuloaan syöpä- ja autoimmunisairauksien hoitovalikoimaan. Lähitulevaisuudessa saataneen lisävalaistusta näiden lähestymistapojen soveltuvuudesta laajamittaiseen käyttöön. Tutkijoille dendriittisolut tarjoavat tekemistä vielä kauas tulevaisuuteen. Toivottavasti tutkimuksen myötä avautuu uusia käyttökelpoisia sovelluksia myös eri alojen kliiniseen potilas-työhön. ■

ARNO HÄNNINEN, LT, dosentti, kliininen opettaja
Turun yliopisto, lääketieteellinen mikrobiologia ja immunologia

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Labquality Oy), luentopalkkio (Biogen Idec, MSD), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Thermo Fisher)

Summary

New dimensions for dendritic cells

Dendritic cells have turned out to be important component in the regulation of immune responses. In addition to various external structures they recognize the body's own intracellular structures and utilize them to construct information about threats affecting the well-being of organs and tissues. Dendritic cells are able to direct immune responses in a manner that among other things opens new dimensions to the prevention and management of autoimmune diseases, allergies, cancer and atherosclerosis. Vaccines directed to dendritic cells and modification of dendritic cells in vitro are becoming a part of the novel, targeted immunotherapy.

KIRJALLISUUTTA

1. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245–52.
2. Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol* 2013;31:563–604.
3. Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol* 2012;30:1–22.
4. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010;376:835–43.
5. Harden JL, Egilmez NK. Indoleamine 2,3-dioxygenase and dendritic cell tolerogenicity. *Immunol Invest* 2012;41:738–64.
6. Luban J. Innate immune sensing of HIV-1 by dendritic cells. *Cell Host Microbe* 2012;12:408–18.
7. Ahmed Z, Czubala M, Blanchet F, Piguet V. HIV impairment of immune responses in dendritic cells. *Adv Exp Med Biol* 2013;762:201–38.
8. Stenger EO, Turnquist HR, Mapara MY, Thomson AV. Dendritic cells and regulation of graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia activity. *Blood* 2012;119:5088–103.
9. Hänninen A. Akuutin tulehdusreaktion immunologinen säätely. *Duodecim* 2011;127:1679–87.
10. Junttila I, Meri S, Rämetsä M. Inflammation – tulehdusreaktion keskeinen säätelijä. *Duodecim* 2013;129:705–11.
11. Sancho D, Reis e Sousa C. Signaling by myeloid C-type lectin receptors in immunity and homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2012;30:491–529.
12. Sancho D, Reis e Sousa C. Sensing of cell death by myeloid C-type lectin receptors. *Curr Opin Immunol* 2013;25:46–52.
13. Hoffmann J, Akira S. Innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2013;25:1–3.
14. Hammer GE, Ma A. Molecular control of steady-state dendritic cell maturation and immune homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2013;31:743–91.
15. van den Berg LM, Gringhuis SI, Geijtenbeek TB. An evolutionary perspective on C-type lectins in infection and immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1253:149–58.
16. Garcia-Vallejo JJ, Koning N, Ambrosini M, ym. Glycodendrimers prevent HIV transmission via DC-SIGN on dendritic cells. *Int Immunol* 2013;25:221–33.
17. Dasgupta S, Kasper DL. Relevance of commensal microbiota in the treatment and prevention of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2478–89.
18. Emani R, Asghar MN, Toivonen R, ym. Casein hydrolysate diet controls intestinal T cell activation, free radical production and microbial colonisation in NOD mice. *Diabetologia* 2013;56:1781–91.
19. Agace WW, Persson EK. How vitamin A metabolizing dendritic cells are generated in the gut mucosa. *Trends Immunol* 2012;33:42–8.
20. Semmrich M, Plantinga M, Svensson-Frej M. Directed antigen targeting in vivo identifies a role for CD103+ dendritic cells in both tolerogenic and immunogenic T-cell responses. *Mucosal Immunol* 2012;5:150–60.
21. Nikolic T, Roep Bo. Regulatory multi-tasking of tolerogenic dendritic cells – lessons taken from vitamin D3-treated tolerogenic dendritic cells. *Front Immunol* 2013;4:113.
22. Smolders J, Hupperts R, Barkhof F, ym. Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: a Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci* 2011;311:44–9.
23. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, ym. A randomised, double-blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:565–71.
24. Millonig G, Niederegger H, Rabl W, ym. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:503–8.
25. Erbel C, Sato K, Meyer FB, ym. Functional profile of activated dendritic cells in unstable atherosclerotic plaque. *Basic Res Cardiol* 2007;102:123–32.
26. Bobryshev YV. Dendritic cells and their role in atherogenesis. *Lab Invest* 2010;90:970–84.
27. Nilsson J, Nordin Fredrikson G, Schiopu A, Shah PK, Jansson B, Carlsson R. Oxidized LDL antibodies in treatment and risk assessment of atherosclerosis and associated cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2007;13:1021–30.
28. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer* 2012;12:265–77.
29. Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity* 2013;39:38–48.
30. Vacchelli E, Galluzzi L, Eggermont A, ym. Trial watch: FDA-approved Toll-like receptor agonists for cancer therapy. *Oncoimmunology* 2012;1:894–907.
31. Galluzzi L, Senovilla L, Vacchelli E, ym. Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy. *Oncoimmunology* 2012;1:1111–34.
32. Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, Kroemer G. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity* 2013;39:74–88.
33. Cintolo JA, Datta J, Mathew SJ, Czerniecki BJ. Dendritic cell-based vaccines: barriers and opportunities. *Future Oncol* 2012;8:1273–99.
34. Chugh PK. Lupus: novel therapies in clinical development. *Eur J Intern Med* 2012;23:212–8.
35. Naranjo-Gómez M, Raich-Regué D, Oñate C, ym. Comparative study of clinical grade human tolerogenic dendritic cells. *J Transl Med* 2011;9:89.
36. Giannoukakis N, Phillips B, Finegold D, Harnaha J, Trucco M. Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:2026–32.
37. Hilken CM, Isaacs JD. Tolerogenic dendritic cell therapy for rheumatoid arthritis: where are we now? *Clin Exp Immunol* 2013;172:148–57.
38. Raich-Regué D, Grau-López L, Naranjo-Gómez M, ym. Stable antigen-specific T-cell hyporesponsiveness induced by tolerogenic dendritic cells from multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol* 2012;42:771–82.
39. Lindau D, Gielen P, Kroesen M, Wesseling P, Adema GJ. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells. *Immunology* 2013;138:105–15.
40. Zeestraten EC, Speetjens FM, Welters MJ, ym. Addition of interferon-alpha to the p53-SLP(R) vaccine results in increased production of interferon-gamma in vaccinated colorectal cancer patients: a phase I/II clinical trial. *Int J Cancer* 2013;132:1581–91.
41. Walter S, Weinschenk T, Stenzi A, ym. Multipetide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 2012;18:1254–61.
42. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;365:411–22.