

Targeting lymphatic vessel activation and CCL21 production by VEGFR-3 inhibition has novel immunomodulatory and anti-arteriosclerotic effects in cardiac allografts

Antti I. Nykänen¹, Henrik Sandelin¹, Rainer Krebs¹, Mikko A.I. Keränen¹, Raimo Tuuminen¹, Terhi Kärpänen², Yan Wu³, Bronislaw Pytowski³, Petri K. Koskinen¹, Seppo Ylä-Herttua⁴, Kari Alitalo², Karl B. Lemström^{1,5}

Circulation 2010;121:1413–22.

Imusuonten aktivaation esto vähentää sydänsiirteen hyljintää

Imusuonten tärkeimmän kasvutekijän endoteelikasvutekijä C:n (VEGF-C) ja sen reseptorin VEGFR-3:n aktiivisuuden esto vähentää sydänsiirteen imusuoniaktiivisuutta sekä akuutin ja kroonisen hyljinnän kehittymistä kokeellisissa sydämensiirtomalleissa.

Sydänsiirteen imusuoniin kohdennettu hoito voisi tulevaisuudessa vähentää sydämensiirtopotilaiden nykyisin käytössä olevien hyljinnänestolääkkeiden vakavia haittavaikutuksia ja ehkäistä tärkeimmän pitkäaikaista selviytymistä heikentävän tekijän eli kroonisen hyljinnän kehittymistä.

Tässä tutkimuksessa todettiin, että rotan sydänsiirteen krooninen hyljintä lisäsi sydänsiirteen VEGF-C-tuotantoa ja käynnisti imusuonien uudismuodostuksen. Immunoantigeenivärjäysten perusteella siirteen imusuonet olivat toimivia, sisälsivät antigeeneja esitteleviä dendriittisoluja, tuottivat dendriittisoluja houkuttelevaa CCL21-kemokiinia ja ilmensivät solupinnallaan imusuonikasvutekijä VEGF-C:n reseptoria VEGFR-3. Soluissaan merkkigeenejä ilmentävillä siirtogeenisillä

hiirillä tehtyjen kokeiden perusteella sydänsiirteen imusuonten uudissuonimuodostus oli peräisin pääosin siirteen omista soluista eikä esimerkiksi vastaanottajan luuydinperäisistä kantasoluista.

VEGF-C/VEGFR-3-signaalitien katkaisun vaikutusta sydänsiirteen tulehdukseen ja kroonisen hyljinnän kehittymiseen tutkittiin geeniterapialla (liukoista VEGFR-3-reseptoria tuottava adenovirusvektori) ja monoklonalisilla neutraloivilla VEGFR-3-vasta-aineilla. VEGFR-3:n esto geeniterapialla vähensi rotan sydänsiirteen imusuonten CCL21-tuotantoa ja dendriittisolujen määrää pernassa sekä esti akuutin hyljinnän kehittymistä. Kroonisen hyljinnän mallissa VEGFR-3:n esto neutraloivilla vasta-aineilla vähensi hiiren sydänsiirteen tulehdusta ja valtimonkovettumistaudin kehittymistä.

Tulokset viittaavat siihen, että sydänsiirteen imusuonilla ja VEGF-C/VEGFR-3-signaalitiellä on tärkeä ja aktiivinen rooli antigeenia esittelevien solujen siirtymisessä sekundaarisiin lymfaattisiin elimiin ja tätä kautta T-lymfosyyttien aktivoitumiseen ja hyljintäreaktion käynnistymiseen. VEGFR-3:n estoa voitaisiin käyttää uudenaikaisena sydänsiirteen imusuoniin kohdennettuna hoitona estämään imusuonten aktiivisuutta, tulehdussoluliikennettä sekä hyljintäreaktion ja valtimonkovettumistaudin kehittymistä. ■

¹Helsingin yliopisto ja HUS:n transplantaatiolaboratorio;

²Helsingin yliopisto, molekyyli- ja syöpäbiologian tutkimusohjelma; ³ImClone Systems Incorporated, New York, NY, United States; ⁴Kuopion yliopisto, A.I. Virtanen -instituutti, bioteknologian ja molekulaarisen lääketieteen laitos; ⁵HUS:n sydän- ja rintaelinkirurgian klinikka