

Vuoden 2011 lääketieteen Nobelin palkinto immunologeille



Lehtikuva / AP / Mike Groll



Lehtikuva / Reuters / Carlos Barria



Lehtikuva / Reuters

KUVA. Lääketieteen nobelistit vuonna 2011. Vasemmalta Ralph Steinman (Rockefeller University, New York, Yhdysvallat), Jules Hoffmann (University of Strasbourg, Ranska) ja Bruce Beutler (Scripps Clinic, La Jolla, Yhdysvallat).

Tämän vuoden fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinto myönnettiin kolmelle immunologille: kanadalaiselle Ralph Steinmanille, luxemburgilais-ranskalaiselle Jules Hoffmannille ja yhdysvaltalaiselle Bruce Beutlerille (KUVA 1). Heidän tutkimusaiheenaan ovat olleet dendriittisolut ja luontaisen immunitetin reseptorit. Innostusta alan tutkijoiden parissa himmensi kuitenkin tieto siitä, että Ralph Steinman oli kuollut kolme päivää ennen palkintotiedon julkistamista.

Rockefeller-instituutissa New Yorkissa työskennellyt Ralph Steinman sai puolet Nobelin palkinnosta sen ansiosta, että hän oli jo 1970-luvulla löytänyt dendriittisolut ja pystyi osoittamaan niiden merkityksen hankinnaisen immunitetin kehittämisessä (Steinman ja Cohn 1973). Dendriittisoluja on monissa eri kudoksissa, esimerkiksi iholla, suoliston limakalvoilla ja hengitysteissä (Idoyaga ja Steinman 2011). Ne kykenevät monilla ulokkeillaan ja niissä sijaitsevilla reseptoreillaan tunnistamaan kudoksiin joutuneita mikrobeja tai niiden osia. Todennäköisesti ne tunnistavat myös vaurioituneista kudoksirakenteista peräisin olevia omia molekyylejä. Tunnistetut mo-

lekyylit prosessoidaan soluissa ja kuljetetaan solujen mukana lymfateitä pitkin imusolmukkeisiin ja pernaan, missä niitä esitellään siellä oleville tai sinne kulkeutuville T-lymfosyyteille. Näin käynnistyy immuunireaktio ulkoisia taudinaiheuttajia kuten bakteereita ja viruksia vastaan. Toisaalta on ilmeistä, että dendriittisolut osallistuvat myös toleranssin muodostamiseen omia kudoksia kohtaan.

Viime aikoina on todettu, että dendriittisoluja on monenlaisia, luultavasti erityyppisiä toimintoja varten. Makrofageilla on samantapaisia tehtäviä, mutta niiden toiminta-alueet ovat muualla, esimerkiksi munuaisten mesangiumissa ja kehon onteloissa, keuhkojen alveoleissa sekä maksan ja pernan sinusoidissa. Niiden tehtävänä on enemmänkin mikrobien torjunta fagosytoosilla ja antigeenien esittely tapahtumapaikalla. Dendriittisolut ovat alun perin luuytimeistä lähtöisin olevia valkosoluja, jotka ovat vaeltaneet muodostamaan vyöhykkeitä erilaisille tasopinnoille kudosten sisälle. Niillä on erityisen suuri merkitys suolistossa. Dendriittisolujen tehtävänä on immuunireaktion käynnistämisen lisäksi myös sen säätely erilaisten sytokiinin avulla.

Koska dendriittisolut ovat avainasemassa immuunireaktioiden käynnistämässä, on niitä pyritty hyödyntämään muun muassa syöpärokotteiden kehittämisessä. Potilaista eristettyjä dendriittisoluja pakataan syöpäsolujen rakenteilla siinä toivossa, että ne esitelisivät syöpäantigeeneja immuunijärjestelmälle. Steinman sairastui itse haimasyöpään 4,5 vuotta sitten ja toimi omien tutkimustensa koekaniinina. Hänelle annetut kokeelliset syöpärokotteet todennäköisesti paransivat hänen alkuun huonoa olotilaansa ja mahdollisesti pidensivät hänen elinikäänsä. Traagista kuitenkin on, että Steinman oli jo ehtinyt toivoa Nobelin palkintoa ja yritti viimeiseen asti pysyä hengissä palkinnon ilmoittamispäivään saakka. Hänen tyttärensä mukaan hän oli palkinnon ilmoittamista edeltävällä viikolla sanonut: ”I know I have got to hold out for that. They don’t give it to you if you have passed away. I got to hold out for that.”

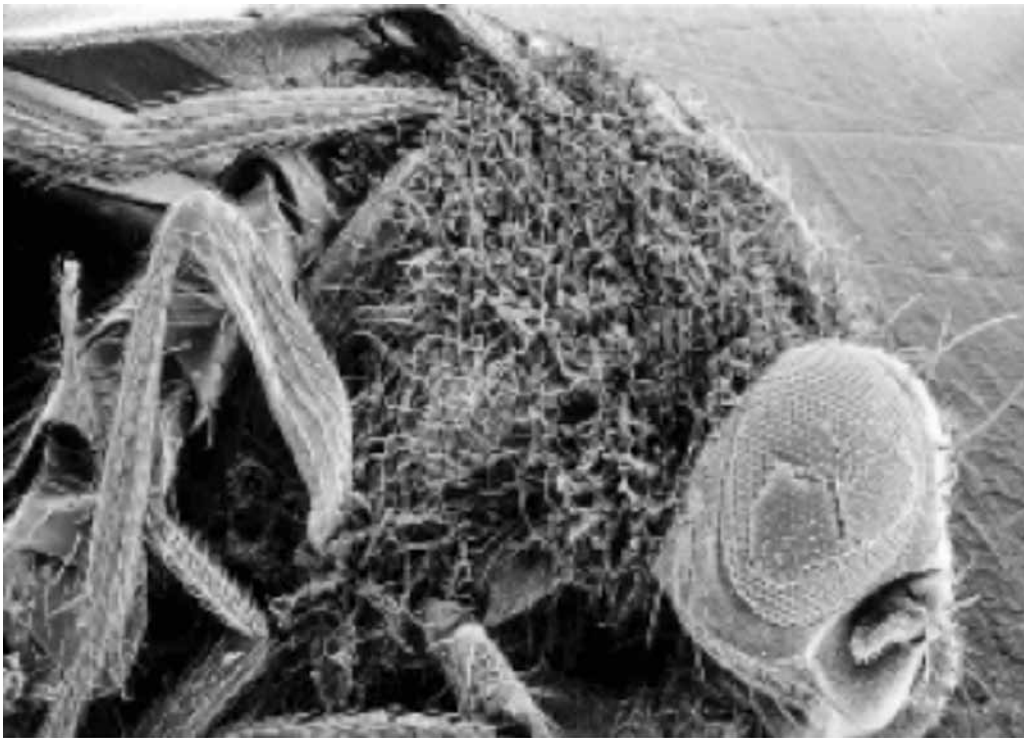
Toisen puolen vuoden 2011 lääketieteen Nobelin palkinnosta jakoivat Jules Hoffmann ja Bruce Beutler. Heidän tutkimuksensa juontavat juurensa aiempaan havaintoon ja huudahdukseen: Toll! (’hienoa’). Näin tarinat kertovat vuoden 1995 lääketieteen Nobelin palkinnon saajan Christiane Nüsslein-Volhardin huudahtaneen nähtyään Toll-geenin mutaation aiheuttaman ilmiömuutoksen kehittyvässä banaanikärpäsen alkiossa. Hieno geeni onkin kyseessä, sillä samaisen Toll-geenin tutkimisesta myönnettiin myös tämän vuoden palkinto Hoffmannille ja Beutlerille. Heidän ansiokseen katsottiin banaanikärpäsen Toll-geenin ja sen jälkeen ihmisen Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) immunologisen merkityksen selvittäminen 1990-luvulla.

Kuten aina, myös Hoffmann ja Beutler kipuivat heitä edeltäneiden jättiläisten olkapäille. Tarinan voidaan katsoa alkaneen Hans Bomanin laboratorion Tukholmasta 1980-luvun alussa, jolloin hänen johtamansa tutkimusryhmä osoitti antimikrobisten peptidien merkityksen immuunipuolustukselle käyttäen mallieläimenä *Hyalophora cecropiaa* eli yöperhosta. Kun näiden peptidien tuoton säätelyä selviteltiin, huomattiin nisäkkäiden immuunivasteen säätelyssä keskeisten

NF-κB-transkriptiotekijöiden olevan merkittäviä hyönteistenkin immuunivasteen säätelyssä. Alkujaan heinäsiirkoja tutkinut Jules Hoffmann tuli mukaan tähän tutkimukseen keittiön kautta. Hänen vaimonsa suoritti tutkimusvierailun Hans Bomanin oppilaan, Tampereen yliopiston nykyisen professorin Dan Hultmarkin laboratorioon Tukholmaan. Näin hän tutustui hyönteisten immuniteettiin. Vuonna 1995 Hultmarkin laboratorio osoitti myös ensimmäisenä banaanikärpäsen viljelyssä soluissa, että Toll-reseptori osallistuu immuunivasteen säätelyyn. Vuotta myöhemmin Bruno Lemaitren johdolla Jules Hoffmannin laboratorio julkaisi vakuuttavan, nyt Nobelin palkinnolla huomioidun in vivo -tutkimuksen, jossa osoitettiin banaanikärpäsen Toll-geenin olevan välttämätön normaallille vastustuskyvyille sieni-infektioita vastaan (Lemaitre ym. 1996). *Aspergillus*-rihmasienellä infektoituneen banaanikärpäsen dramaattinen kuva Cell-lehden kannessa syöpyi monien mieleen (KUVA 2).

Jules Hoffmannin tutkimusryhmällä oli tähän aikaan merkittävää yhteisrahoitusta Charles Janewayn tutkimusryhmän kanssa. Näin Janewayn oppilas Ruslan Medzhitov kuuli jo varhaisessa vaiheessa Lemaitren tuloksista banaanikärpästutkimuksissa. Hän pääsi ensimmäisenä tutkimaan, olisivatko Toll-geenin ihmishomologit kauan kaivatut Janewayn otaksumat hahmontunnistusreseptorit, joiden aktivaatio tarvittiin antigeenin lisäksi hankinnaisen immuunivasteen käynnistämiseen nisäkkäillä. Näin tosiaan oli. Banaanikärpäsen Toll-geenin ihmishomologin ilmentäminen soluissa johti NF-κB-välitteisten sytokiinien ja hankinnaisen immuunivasteen käynnistymiseen vaadittavan kostimulatorisen molekyylin ilmentymiseen. Valitettavasti Janeway menehtyi vuonna 2003, joten hänelle selvästi kuulunut Nobelin palkinto jäi saamatta.

Bruce Beutlerin tutkimusryhmä käytti täysin toisenlaista lähestymistapaa TLR:ien löytämiseen. Beutlerin ryhmä selvitti kahden hiirikannan avulla, että endotoksiiniin reagoimattomuus johtuu mutaatiosta *TLR4*-geenissä (Poltorak ym. 1998). Näin myös nisäkkäissä oli saatu in vivo -varmennus TLR:ien keskei-



KUVA 2. *Aspergillus fumigatus* -sienellä infektioitunut banaankärpänen. Kuva julkaistu artikkelissa Lemaitre ym. 1996 ja artikkelin julkaisseen Cell-lehden kannessa. Kuva julkaistaan Elsevierin luvalla.

sestä merkityksestä immuunivasteen säätelyssä. Beutlerin merkitystä synnynnäisen immunitietin tutkimuksessa kuvaa se, että hän on myös löytänyt hiiren tuumorinekroosikasvutekijän (TNF) ja kehittänyt TNF:ää salpaavan reseptorin (etanersepti), joka nykyään on laajassa käytössä muun muassa nivelreumapotilaiden hoidossa (Beutler ym. 1985, Peppel ym. 1991).

Vuoden 2011 Nobelin palkinnot osoittavat jälleen kerran sen, miten perustutkimustyö

esimerkiksi banaankärpäsellä voi käynnistää sekvenssin, joka johtaa merkittäviin lääketieteellisiin sovelluksiin. ■

MIKA RÄMET, professori, apulaisylilääkäri
Tampereen yliopisto, biolääketieteellisen teknologian instituutti ja
Tampereen yliopistollinen sairaala, lastentautien klinikka

SEPPO MERI, immunologian professori, ylilääkäri
Haartman-instituutti ja
HUSLAB, kliininen mikrobiologia

KIRJALLISUUTTA

- Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, ym. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985;316:552–4.
- Idoyaga J, Steinman RM. SnapShot: Dendritic Cells. *Cell* 2011;146:660–660.e2.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral

regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86:973–83.

- Peppel K, Crawford D, Beutler B. A tumor necrosis factor (TNF) receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity. *J Exp Med* 1991;174:1483–9.

- Poltorak A, He X, Smirnova I, ym. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998;282:2085–8.

- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973;137:1142–62.