

Anna Grönholm, Ilkka Junttila ja Marko Pesu

## Luontaiset lymfosyytit – uusi immuunisoluryhmä

Puolustusvasteen solujen jaottelu mahdollistaa immuunivasteen monimutkaisten soluverkostojen tarkastelun pienempinä osakokonaisuuksina. Totunnaisten luonnollisen ja hankinnaisen immunitetin solujen välimaastosta on hiljattain tunnistettu uusi immuunisoluryhmä, luontaiset lymfosyytit eli ILC-solut. Luontaisten lymfosyyttien toiminta ja ryhmittäminen ymmärretään edelleen puutteellisesti, mutta niiden merkitys erityisesti elimistön rajapintojen puolustuksessa näyttää selvältä. Nykykäsityksen mukaan ILC-solujen keskeisenä tehtävänä on aistia erityyppisiä vaarasignaaleja elimistössä ja muokata immuunivasteita tämän tiedon pohjalta. Tulevaisuudessa ILC-soluja tutkimalla voidaan puolustusvasteen ymmärtämisen lisäksi saada lisätietoa paitsi autoimmunitettiin ja allergisen tulehduksen mekanismeista, myös esimerkiksi syöpään ja liikalihavuuteen liitetyistä immunitetin häiriötiloista.

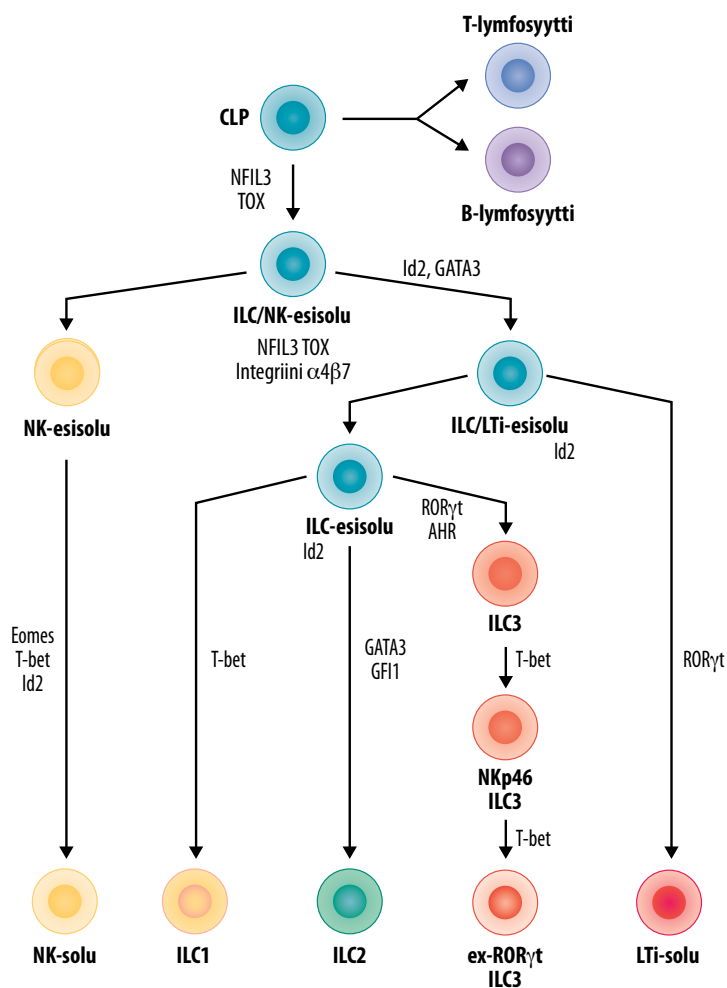
Laboratoriomenetelmien nopea kehitys sekä lisääntynyt tieto sytokiinien välittämisestä solujen signaloinnista ovat mahdollistaneet immuunisolujen tarkastelun aikaisempaa yksityiskohtaisemmin (1). Eriyisesti monikanavaisella virtausytometrialla saadut tutkimustulokset ovat häivyttäneet perinteistä rajanvetoa luontaisen ja hankinnaisen immuunivasteen välillä ja johtaneet lopulta uuden soluryhmän, luontaisten lymfosyyttien (innate lymphoid cells, ILC-solut) tunnistamiseen. Täysin uudesta immuunisoluryhmästä ei kuitenkaan ole kyse, sillä ILC-soluihin luokiteltavat luonnolliset tappajasolut eli NK-solut (natural killer cells) löydettiin jo vuonna 1975, ja imusolmukkeiden kehittymistä ohjaavia LTi-solujakin (lymphoid tissue inducer cells) on tutkittu vuodesta 1997 lähtien (2,3).

### ILC-solujen kehitys ja ryhmittely

Terveen henkilön veressä auttajatyyppin ILC-soluja on arvioitu olevan vain noin 0,01–0,1 % kaikista lymfosyyteistä, ja ne ovat harvalukuisia myös tavanomaisissa imukudoksissa. Sen sijaan elimistön rajapinnoilla, kuten iholla, suolistossa ja keuhkokudoksessa, luontaisia lymfosyyttejä havaitaan kuitenkin runsaasti. ILC-solut

kansoittavat kohdekudoksensa pääasiassa jo sikiövaiheessa, mutta immuuniaktivaatio voi muovata ILC-solujen esiintymistä myös aikuisilla (1,4).

Luontaiset lymfosyytit kehittyvät luuytimen yhteisestä lymfosyyttien kantasolusta, mutta T- ja B-lymfosyyteistä poiketen niiden varhaista kehitystä ohjaavat ILC-linjoille ominaiset transkriptiotekijät, kuten Id2, TOX ja NFIL3 (KUVA 1) (5,6,7). Auttajatyyppin ILC-solujen kehittymiselle on lisäksi tunnusomaisista GATA3-transkriptiotekijän ilmentyminen, mikä viittaa analogiaan CD4-positiivisten auttaja-T-solujen kehityksen kanssa (6). ILC-solujen pinnalla ei ole muille immuunisoluille tyypillisiä pintamolekyylejä, ja ne tunnistetaan siten yleisesti solulinjamerkkiainenegatiivisiksi (Lin-)soluiksi. Kypsät ILC-solut ilmentävät solukalvollaan kuitenkin tavanomaisille lymfosyyteille tyypillisiä sytokiinireseptoreita (muun muassa interleukiinireseptorit IL-2R ja IL-7R), mutta niiltä puuttuvat tarkkaan kohdetunnistukseen vaadittavat antigeeni reseptorit (T- ja B-solureseptorit). ILC-solut eivät siten aktivoituaakseen vaadi spesifisen antigeenin tunnistamista, ja tämä piirre erottaa niiden toimintaperiaatteen merkittävästi T- ja B-lymfosyyteistä (7). On kuitenkin huomattava, että ILC-solu-

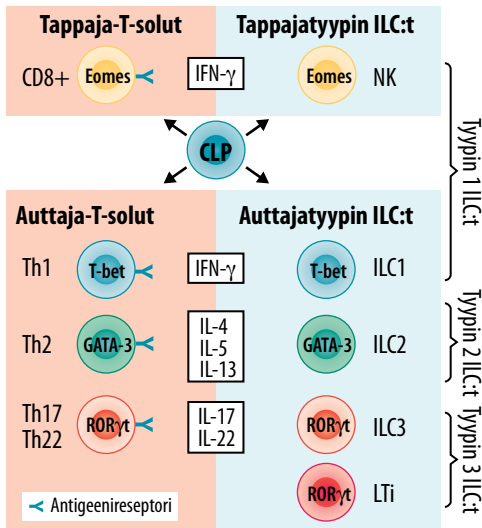


**KUVA 1. Luontaisten lymfosyyttien kehittyminen** (7). ILC-solut kehittyvät T- ja B-lymfosyyttien tavoin luuytimen yhteisestä lymfosyyttien kantasolusta (common lymphoid precursor, CLP) mutta eroavat pian omaksi kehityslinjakseen spesifisten transkriptiotekijöiden ohjaamina. ILC/NK-esisolusta haarautuu edelleen NK-solulinja sekä ILC-tyyppin solulinja, josta saavat alkunsa kaikki auttajatyyppin alapopulaatiot. Esimerkkejä kullekin kehitysvaiheelle tyypillisistä transkriptiotekijöistä ja solukalvon reseptoreista on mainittu kehityslinjojen vieressä.

jen kypsymisteiden yksityiskohdat ovat edelleen paljolti epäselvät, eikä esimerkiksi kaikkia hiirimalleissa kuvattuja ILC-solujen alapopulaatioita ole kyetty tunnistamaan ihmisellä (5).

Kypsät ILC-solut voidaan T-lymfosyyttien tapaan jakaa karkeasti kahteen toiminnalliseen pääryhmään: kohdesoluja suoraan tuhoaviin tappajatyypin ILC-soluihin (NK-solut) sekä puolustusvastetta sääteleviin auttajatyypin

ILC-soluihin (ILC1, ILC2 ja ILC3) (KUVA 2) (6,8). Elimistön homeostaasin muutosten tunnistaminen ja sytokiinin tuottaminen ovat kenties tärkein ILC-solujen tehtävä, jonka avulla säädelään immuunivasteen käynnistystä, voimakkuutta ja kestoa. ILC-solujen tarkempi karakterisointi on paljastanut, että alatyypien tuottamat ja immuunivasteen toimintaa ohjaavat välittäjäaineet peilaavat yllättävän hyvin



**KUVA 2.** ILC-solujen ryhmittely ja rinnastus T-lymfosyytteihin (8). Luontaiset lymfosyytit jaetaan NK-soluiksi ja auttajatyypin ILC-soluiksi, jotka T-lymfosyyttien tapaan kehittyvät luuytimen CLP-kantasolusta. Eri solupopulaatioiden tuottamat sytokiinit (laatikossa solujen välissä) sekä solujen transkriptiotekijät (solujen sisällä) ovat yhteneviä vastaavien T-solupopulaatioiden kanssa.

tavanomaisia T-lymfosyyttien sytokiiniprofiileja (KUVA 2) (8,9). Alan asiantuntijat ottivatkin T-lymfosyyteistä mallia yhtenäistäessään ILC-solujen nimeämisen vuonna 2013 (10). Samalla auttajatyypin ILC-solut päädyttiin ryhmittelemään kolmeen alaluokkaan niiden sytokiinituotannon ja transkriptiotekijöiden ilmentymisen perusteella (TAULUKKO) (1,8,11).

**Tyyppin 1 ILC-solut** säätelevät erityisesti soluvälitteistä immunitettä. Ne vastaavat interleukiini 12:n (IL-12) stimulaatioon ja tuottavat erityisesti makrofagien aktivaatiota lisäävää gammainterferonia (IFN- $\gamma$ ). Toimintansa perusteella ne rinnastuvat siten Th1-tyypin auttaja-T-soluihin sekä CD8-positiivisiin tappaja-T-soluihin, jotka osallistuvat yhdessä immuunipuolustukseen solunsisäisiä patogeeneja ja syöpäsoluja vastaan (7). Sytokiiniprofilin lisäksi tyyppin 1 ILC-soluja yhdistävät solukalvon pinnan NCR-reseptorimolekyylit (natural cytotoxicity receptor), joiden avulla solut tunnistavat patogeeneista ja kohdesoluista peräisin olevia ligandeja (12).

Luonnollisten lymfosyyttien ensimmäinen pääryhmä jaetaan edelleen NK-soluihin ja ILC1-soluihin toiminnan, transkriptiotekijöiden (Eomes ja T-bet) ilmentymisen sekä kehitystä ohjaavan sytokiini riippuvuuden (IL-7 ja IL-15) perusteella (1). NK- ja ILC1-pääryhmät jakautuvat edelleen useampaan alapopulaatioon, mutta yksiselitteisiä ryhmitelykriteereitä ei ole vielä pystytty aukottomasti määrittelemään.

NK-solut (Eomes- ja T-bet-positiiviset) ovat T- ja B-lymfosyyttejä suurempia, rakkalaisia soluja, jotka syntyvät luuytimessä ja jatkavat osin kehitystään kateenkorvassa (4,13). Kypsät NK-solut kulkevat verenkierron mukana ja tappavat kohdekudoksissaan esimerkiksi virusinfektioita tai syöpäsoluja suoraan vapauttamansa sytotoksisten välittäjäaineiden kuten grantsyymi B:n ja perforiinin avulla sekä soluvälitteistä immunitettä aktivoivien sytokiinien kuten gammainterferonin ja tuumorinekroositekijän (TNF) välityksellä. NK-solujen toimintaperiaate rinnastaa ne vahvasti hankinnaisen immuunivasteen tappaja-T-soluihin. NK-solujen pinnalla ei kuitenkaan ole antigeenispesifisiä reseptoreita, vaan niiden kohdetunnistus perustuu aktivoivien ja estävien reseptorien välittämään informaatioon (12).

Pääosin kudoksissa esiintyvät ILC1-solut Eomes-negatiiviset ja T-bet-positiiviset ovat NK-soluja monisävyisempi ja puutteellisemmin määritelty soluryhmä. Eri tyyppisiä ILC1-soluja on eristetty tähän mennessä muun muassa maksasta, pernasta ja suolistosta (13). Solut voidaan ryhmitellä esimerkiksi suolen lamina propriasta eristettyihin suuren IL-7-reseptoripitoisuuden ILC1-soluihin tai NK-soluja muistuttaviin pienen IL-7-reseptoripitoisuuden ILC1-soluihin (4). Kaikki ILC1-solut kehittyvät kuitenkin NK-soluista erillään yhteisesti auttajatyypin ILC/LTi-esisolusta (KUVA 1) (7,13). Kypsien ILC1-solujen fenotyypin ja sytokiiniprofilin on myös havaittu muokkautuvan ympäröivän kudoksen mukaan, eikä sytotoksisen toiminnan mahdollisuuttakaan ole pystytty täysin sulkemaan pois (4,13).

ILC1-solut voivat aktivoitua suoraan epiteelisolujen ja myeloosien solujen lähettämistä vaarasignaaleista, mikä edesauttaa toi-

mintaa patogeenien eliminaatiossa (4). Hiiren suoliston ILC1-solut ovatkin osoittautuneet tärkeiksi esimerkiksi taistelussa *Toxoplasma gondii* -loista ja *Salmonella enterica* -bakteereja vastaan (14,15). Koska sikiön suolistosta ei ole toistaiseksi löydetty ILC1-soluja, ovat tutkijat arvelleet mikrobien kolonisaation houkuttelevan ILC1-solut paikalle vasta syntymän jälkeen (16). ILC1-soluryhmän tarkempi tutkimus paljastanee, täydentävätkö NK- ja ILC1-solupopulaatiot toistensa tehtäviä vai suorittavatko ne täysin itsenäisiä toimintoja elimistön rajapinnoilla.

**Tyyppi 2 ILC-solut** kuvattiin ensimmäisen kerran geneettisesti muunnelluissa hiirissä, joille ei kehity kypsiä B- ja T-soluja (*Rag2<sup>-/-</sup>*). Kokeellisen *Nippostrongylus brasiliensis* -loisinfektion alkuvaiheessa *Rag2*-poistogeenisistä hiiristä löydettiin lymfosyyttien kaltaisia soluja, jotka tuottivat erityisesti Th2-tyypin auttaja-T-soluille tyyppisiä IL-5- ja IL-13-sytokiineja (17). Pian havaittiin, että erityisesti sytokiinit IL-25 ja IL-33 säätelevät ILC2-solujen toiminta-

taa (18,19,20). Vuonna 2010 kolme eri tutkimusryhmää julkaisi samanaikaisesti tutkimustuloksensa näiden Th2-vasteeseen liitettyjen ILC-solujen toiminnasta, tunnistamisesta ja nimeämisestä. Luonnolliset auttajasolut esiintyvät erityisesti vatsakalvon rasvakudokseen liittyvässä imukudoksessa, nuosyytit (nuocytes) vatsakalvon imusolmukkeissa systeemisen IL-25- tai IL-33-ruiskeen seurauksena ja luonnolliset tyyppi 2 auttajasolut useissa kudoksissa *Nippostrongylus brasiliensis* -infektion aikana (21,22,23).

Selvytyksen vuoksi edellä kuvatut solutyypit nimettiin yhtenäisesti ILC2-soluiksi, mutta erot erityisesti IL-25- ja IL-33-sytokiinivasteissa johtivat tarkempaan, toiminnalliseen jaoteluun tulehduksellisiin (iILC2) ja luonnollisesti esiintyviin (nILC2) soluihin (**TAULUKKO**) (1,8,10,13,24). IL-25-sytokiinireseptoria ilmentäviä tulehduksellisia iILC2-soluja esiintyy ainoastaan tulehdusreaktion yhteydessä. Luonnollisia nILC2-soluja puolestaan on elimistön rajapinnoilla jatkuvasti, ja ne ilmentävät pinnal-

**TAULUKKO.** Luontaisten lymfosyyttien ryhmittely, sytokiinivasteet ja fysiologinen merkitys (1,8,13). Nykykäsityksen mukaan ILC-solut jaetaan kolmeen pääluokkaan, jotka voidaan edelleen ryhmitellä alatyyppeihin. Taulukossa on esitetty kullekin solutyypille tunnusomaiset aktivoivat sytokiinit sekä tärkeimmät solujen tuottamat sytokiinit ja muut välittäjäaineet. Viimeisessä sarakkeessa on lyhyitä esimerkkejä ILC-solujen välittämästä fysiologisesta toiminnasta.

ILC-luokka	Alatyyppi	Aktivoivat sytokiinit	Tuotetut sytokiinit ja muut tekijät	Fysiologinen toiminta
ILC1	NK-solut	IL-12, IL-15, IL-18	gammainterferoni, TNF, perforiini, grantsyymi B	Solunsisäisten patogeenien eliminaatio, syöpäsolujen tuhoaminen, soluvälitteisen immuunivasteen aktivointi
	ILC1	IL-12, IL-18, TGF- $\beta$	gammainterferoni, TNF	Immuunivaste solunsisäisiä loisia vastaan, soluvälitteisen immuunivasteen aktivointi
ILC2	nILC2 (IL-33R-positiivinen) iILC2 (IL-25R-positiivinen)	IL-4 (?), IL-33, TSLP (iho) IL-4 (?), IL-25	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF, amfreguliini, metioniinienkefaliini-peptidit	Immuunivaste solunulkoisia loisia vastaan, vasta-ainevälitteisen immuunivasteen aktivointi, kudosaaurion korjaaminen, rasvametabolia
ILC3	ILC3 (NCR-positiivinen)	IL-1 $\beta$ , IL-23	IL-22, CCL3	Epiteelikudoksen homeostaasi, immuunivaste solunulkoisia bakteereita vastaan
	ILC3 (NCR-negatiivinen)	IL-1 $\beta$ , IL-23	IL-17, gamma-interferoni	Hiivainfektion puolustusvaste, immuunivaste syöpäsoluja ja solunulkoisia bakteereita vastaan?
	LTI-solut	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23	Lymfotoksiini, IL-17, IL-22	Imukudosten kehittymisen ohjaus, suoliston homeostaasi, immuunivaste solunulkoisia bakteereita vastaan

## Ydinasiat

- ▶ Luontaiset lymfosyytit eli ILC-solut muodostavat immuunisoluryhmän, jossa on piirteitä sekä luontaisen että hankinnaisen immuunivasteen soluista.
- ▶ T-lymfosyyttien tavoin luontaiset lymfosyytit jaotellaan toimintansa perusteella tappaja- ja auttajatyypin soluihin.
- ▶ ILC-solut eivät ilmennä pinnallaan lymfosyyteille ominaista antigeenireseptoria vaan aistivat ympäristön vaarasignaaleja vastaamalla muun muassa suurentuneisiin sytokiinipitoisuuksiin.
- ▶ Luontaiset lymfosyytit osallistuvat erityisesti suoliston, ihon ja keuhkokuudoksen puolustukseen sekä tulehduksellisten sairauksien patogeneesiin.

laan IL-33-sytokiinireseptoria. Ihosta eristetyt nILC2-solut ilmentävät lisäksi TSLP-sytokiinin (thymic stromal lymphopoietin) reseptoria (TSLPR), jonka tehtävä lienee keratinosyyttien erittämän TSLP-sytokiinin tunnistaminen paikallisesti allergisessa tulehduksessa (25). Ihmisestä eristetyt ILC2-solut muistuttavat pinta-antigeeneiltaan hiirten nILC2-soluja, joten tulehduksellisten ja luonnollisten ILC2-solujen toiminnallinen jaottelu ihmisen immuunijärjestelmässä on vielä tekemättä. Ihmisestä ILC2-soluja on toistaiseksi eristetty muun muassa keuhkoista, suolistosta, nenäpolypeistä, ihosta, ääreisverenkierrosta ja rasvakudoksesta.

ILC2-solujen kehittymistä ohjaavat samat transkriptiotekijät, jotka säätelevät myös Th2-solujen erilaistumista. Esimerkiksi GATA3-transkriptiotekijän ilmentymisen estäminen hematopoieesin varhaisvaiheessa estää NK-soluja lukuun ottamatta kaikkien ILC-solujen kehittymistä yhteisestä lymfosyyttien kantasolusta, mutta hematopoieesin myöhemmässä vaiheessa GATA3:n toiminta näyttäisi ohjavan juuri ILC2-solujen kehitystä (KUVA 1) (7). Tämä viittaa siihen, että GATA3 on merkittävä sekä ILC2-solujen kehittymisen että ylläpidon

kannalta (26). Myös ILC2-solujen toiminta perustuu erilaisten vaaramerkkien kuten sytokiinien tai loisten rakenteiden tunnistamiseen kudoksissa (27). ILC2-soluja on tutkittu erityisesti tyypin 2 immuunivasteessa (vasta-ainevälitteinen immuunivaste) niiden erittämien Th2-tyyppisten sytokiinien takia.

**Tyypin 3 ILC-solut** rinnastuvat toiminnallisesti uusimpaan auttaja-T-solujen pääalopopulaatioon, Th17-soluihin. Th17-soluille ja ILC3-ryhmän alapopulaatioille onkin yhteistä ROR $\gamma$ t-transkriptiotekijän ilmentyminen kehityksen aikana sekä toimintaa välittävien IL-17 ja IL-22-sytokiinien tuotanto soluaktivaation seurauksena (5).

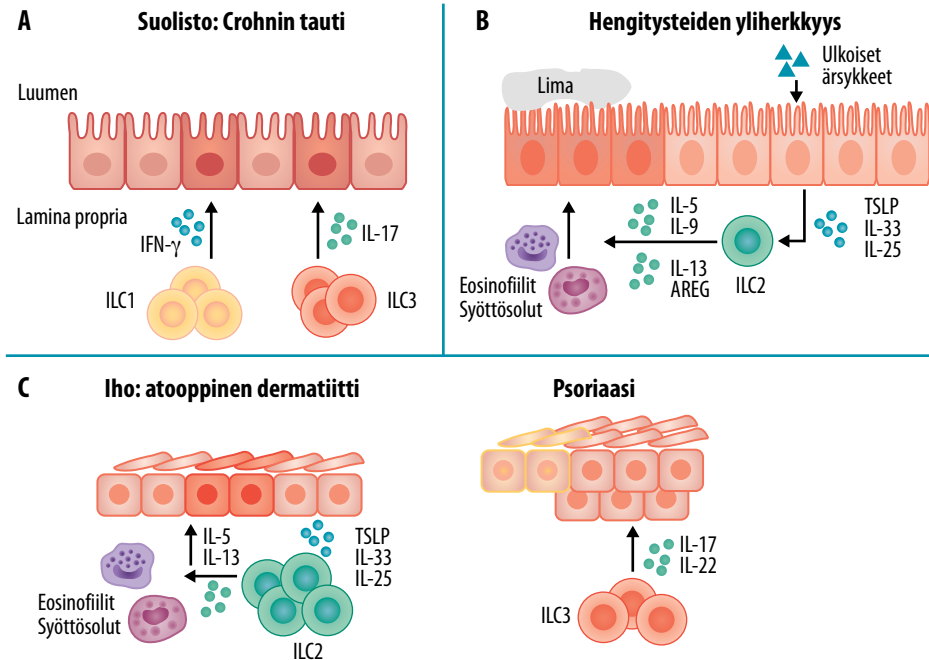
Ensimmäiseksi kuvatut ILC3-ryhmän solut, LTi-solut, tunnistettiin vastasyntyneiden ja sikiön imusolmukkeista, jossa ne vuorovaikuttavat strooman solujen kanssa ja ohjaavat sekundaaristen imukudosten (muun muassa imusolmukkeiden ja Peyerin levyjen) kehittymistä. Kokeellisessa hiirimallissa LTi-solujen poistamisen on osoitettu johtavan imukudoksen kehityshäiriöön (6). LTi-solut ovat riippuvaisia IL-7-sytokiinin soluhomeostaasia ylläpitävästä vaikutuksesta, ja niiden imukudoserakenteita ylläpitävä toiminta välittyy erityisesti TNF-ryhmän sytokiinien kautta.

Syntymän jälkeen ILC3-ryhmän (IL-7R- ja c-kit-positiivisia) soluja löytyy erityisesti suolen lamina propriaista, ihosta, nielurisoiista sekä keuhkoista (6). Aikuisen ILC3-solut voidaan jakaa esimerkiksi CCR6-kemokiinireseptorin ilmentymisen perusteella CCR6-positiivisiin IL-17-tuottajiin ja epiteelisolujen homeostaasiin vaikuttaviin CCR6-negatiivisiin IL-22-tuottajiin (5). ILC3-solujen pinnalla ilmentyy myös vaihtelevasti NCR-reseptoreita, joita on CCR6:n ilmentymisen ohella käytetty ILC3-alapopulaatioiden ryhmittelyyn. ILC3-ryhmän monimuotoisuutta korostaa myös vaihteleva transkriptiotekijäprofiili: vaikkakin ROR $\gamma$ t on kiistatta keskeisin transkriptiotekijöistä, osa ILC3-soluista ilmentää myös ILC1-ryhmälle tyypillistä T-bet-transkriptiotekijää. Näitä T-bet-positiivisia ILC3-soluja on löydetty erityisesti ihosta ja suolen imukudoksesta, ja ne voivat aktivoituessaan tuottaa ILC1-ryhmän soluille tyypillistä gammainterferonia. ILC3-

solujen alapopulaatioiden jaottelu on selvästi huomattavan monimutkaista, eikä immunologien keskuudessakaan vallitse vielä yhteisymmärrystä siitä, milloin kyseessä on aidosti oma ILC3-solupopulaatio ja milloin pintamolekyylit ja transkriptiotekijät ilmentyvät ainoastaan ohimenevästi tietyissä aktivaatio-tilanteissa.

ILC3-tyypin solut aistivat ympäristöään erityisesti solupinnan AhR-reseptorin (aryl hydrocarbon receptor) kautta. AhR-signaalintireittä aktivoivat esimerkiksi kasvien fytokeemikaalit, bakteerien aineenvaihduntatuotteet sekä ympäristömyrky dioksiini (5). Lisäksi tulehdusreaktiassa kudoksista ja muista puolustusvasteen soluista erittyvät tulehdusta kiihdyttävät sytokiinit IL-1 $\beta$ , IL-6 ja IL-23

lisäävät ILC3-solujen aktivaatiota. Aktivoituneet ILC3-solut tuottavat puolustusvastetta ohjaavia liukoisia kasvutekijöitä (IL-17, IL-22, osalla soluista gammainterferoni, CCL3), joilla on osoitettu olevan keskeinen merkitys erityisesti sieni-infektioissa sekä puolustusvasteessa solunulkoisia bakteereja vastaan. Esimerkiksi gramnegatiivinen *Citrobacter rodentium*-infektio aktivoi voimakkaasti ILC3-solujen IL-22-tuotantoa. IL-22 puolestaan stimuloi suolen epiteelisoluja tuottamaan muun muassa antimikrobipeptidejä ja limaa, mikä vähentää bakteeri-infektion aiheuttamaa kudostuhoa ja infektion leviämistä. Suun *Candida*-hiivainfektion on puolestaan osoitettu lisäävän ILC3-solujen IL-17-tuotantoa, mikä saa aikaan muun muassa neutrofilien rekrytoinnin tulehduspai-



**KUVA 3.** Esimerkkejä luontaisten lymfossyytien toiminnasta immuunivälitteisissä sairauksissa (4). **A)** Suoliston lamina propriassa sijaitsevien ILC1-solujen tuottama gammainterferoni ja ILC3-solujen tuottama IL-17 lisäävät kroonista tulehdusta muun muassa Crohnin taudissa. **B)** Hengitysteiden yliherkkyys lisääntyy ulkoisten ärsykkeiden ja strooman sytokiinien aikaansaaman ILC2-soluaktivaation seurauksena. ILC2-solut erittävät muun muassa Th2-tyypin sytokiineja, mikä lisää eosinofiilien ja syöttösolujen toimintaa sekä liman kertymistä. **C)** Ihon häiriötiloissa ILC2-solujen aktiivisuus on yhdistetty atooppiseen ekseemaan muun muassa lisääntyneen IL-5- ja IL-13-sytokiinituotannon sekä eosinofiilien ja syöttösolujen aktivaation seurauksena. Sen sijaan psoriaasissa on havaittu ILC3-välitteisiä tulehdusvasteita, joille on tyypillistä muun muassa lisääntynyt IL-17:n ja IL-22:n tuotanto sekä jälkimmäisen aiheuttama epiteelisolukon epätarkoituksenmukainen proliferaatio.



kalle. ILC3-solujen tuottama IL-22 eheyttää myös suoraan epiteelisolukkoa (4). Tämä edesauttaa infektion jälkeisen kudoshomöostaasin palautumisessa, eikä ILC3-solujen toiminta siten näyttäisikään rajoittuvan ainoastaan tulehdusreaktion aktivoimiseen.

## ILC-solut immuunivälitteisissä sairauksissa

ILC-solujen merkitys immuniteetin häiriötiloissa heijastelee sytokiiniprofiililtaan vastaavien T-solupopulaatioiden toimintaa. Yleisesti ILC-solujen voidaan katsoa aktivoituvan T-soluvastetta nopeammin ja erityisesti riippumatta spesifisen antigeenin tunnistamisesta. Samankaltaisten T-solujen ja ILC-populaatioiden suhteellisen merkityksen ymmärtäminen tulehdusvälitteisissä tautitiloissa vaatii kuitenkin vielä yksityiskohtaisempaa tutkimusta.

ILC1- ja ILC3-solujen on osoitettu voimistavan soluvälitteistä immuunivastetta ja tulehdusreaktiota esimerkiksi Crohnin taudissa sekä suolitulehduksen hiirimalleissa lisäämällä makrofageja ja neutrofiileja aktivoivien sytokiinien gammainterferonin ja IL-17:n tuotantoa (**KUVA 3**) (4). ILC3-solujen tuottama IL-22 näyttäisi toisaalta rajoittavan kudostuhoa tulehdussellisissa suolistotaudeissa (7). Myös psoriaasipotilaiden ihon ILC-tasapaino on häiriytynyt. Epätarkoituksenmukaisesti aktivoituneet ILC3-solut saavat ihossa aikaan neutrofilivälitteisen autoimmuunitulehduksen IL-17A- ja IL-17F-sytokiinien vaikutuksesta, ja IL-22 lisää suoraan ihon epiteelisolukon patologista proliferaatiota. Toisaalta fibroblastien ja IL-22:ta tuottavien ILC3-solujen yhteistyönä saavutettava ihon eheyden palautuminen edesauttaa ihon rikkoumien paranemisprosessia (4).

ILC2-solujen toiminta korostuu atopiassa ja allergisessa tulehduksessa. IL-25- ja IL-33-välitteinen aktivaatio yhdessä muun muassa leukotrieni D4:n kanssa lisää ILC2-solujen IL-5, IL-9 ja IL-13 tuotantoa ja siten esimerkiksi eosinofiilien sekä syöttösolujen aktivoitumista astmassa (28). KLRG1-reseptorin aktivaatio kudosten E-kadheriinilla puolestaan estää ILC2-solujen sytokiinituotantoa. Atooppisessa

ekseemassa kudosten E-kadheriinin ilmentyminen vähentyy, joten on mahdollista, että ILC2-solujen Th2-sytokiinien erityis lisääntyminen, kun E-kadheriinin estävä toiminta poistuu (29).

Luontaisten lymfosyyttien tulehdusta muokkaava toiminta ei kuitenkaan rajoitu autoimmuniteettiin ja atooppiseen tulehdukseen. Esimerkiksi paksusuolisyövässä IL-22:ta tuottavat ILC-solut säätelevät sekä syövän syntyä että kasvaimen kasvua (4). Toisaalta viimeaikaiset tutkimustulokset liittävät ILC2-solut allergisten reaktioiden lisäksi myös liikalihavuuteen ja rasva-aineenvaihduntaan. Metioniinienkefaliinipeptidiä erittämällä ILC2-solut lisäävät ruskean rasvakudoksen synteesiä ja rajoittavat lihomista ainakin hiirimallissa (30). Myös ILC2-solut ovat tärkeitä tulehduksen jälkeisten korjausmekanismien käynnistymisessä. Ne osallistuvat influenssavirusinfektion aiheuttaman tulehdusreaktion rajoittamiseen ja kudostuhoon korjaamiseen keuhkokudoksessa tuottamallaan amfreguliini-kasvutekijällä (31).

## Lopuksi

Immuunisolujen lokeroiminen on auttanut ihmismieltä hahmottamaan verkostomaisesti toimivan puolustusvasteen eri osa-alueita. Historialliset solutyypitykset joutuvat kuitenkin laboratoriomenetelmien parantuessa ja tiedon kerääntyessä uudelleen tarkasteltavaksi. Onkin oletettavaa, ettei ILC-solupopulaatio ole viimeinen ”uusi” kehosta löytyvä immuunisoluryhmä. Tärkeimmät ILC-solujen toimintamekanismeista näyttäisivät toistaiseksi olevan tuttuja T-solututkimuksesta, mikä helpottaa kliinisen merkityksen arviointia ja ILC-soluihin vaikuttavien hoitokeinojen tunnistamista. Luontaisten lymfosyyttien tutkiminen on kuitenkin vasta alkutekijöissään, ja jatkossa myös ILC-soluille spesifisiä puolustusvasteen mekanismeja tultaneen tunnistamaan yhä enemmän. Tämä saattaa lisätä käytettävissä olevia hoitomahdollisuuksia paitsi autoimmuniteetin kaltaisiin, totunnaisiin immuunivälitteisiin häiriöihin, myös uusiin tauteihin, joissa immuniteetin merkitystä on vasta hiljattain alettu paremmin ymmärtämään. ■

## KIRJALLISUUTTA

1. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med* 2015; 21:698–708.
2. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol* 1975;5:117–21.
3. Mebius RE, Rennert P, Weissman IL. Developing lymph nodes collect CD4+CD3–L Tbet+ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity* 1997;7:493–504.
4. Hazenberg MD, Spits H. Human innate lymphoid cells. *Blood* 2014;124:700–9.
5. Montaldo E, Juelke K, Romagnani C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): origin, differentiation, and plasticity in humans and mice. *Eur J Immunol* 2015;45:2171–82.
6. Diefenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity* 2014;41:354–65.
7. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015;517:293–301.
8. Eberl G, Di Santo JP, Vivier E. The brave new world of innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2015;16:1–5.
9. Pesu M. Auttaja-T-solut – immuunivasteen kapellimestarit. *Duodecim* 2010;126:2179–87.
10. Spits H, Artis D, Colonna M, ym. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013;13:145–9.
11. Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells – how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 2013;13:75–87.
12. Cortez VS, Robinette ML, Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. *Curr Opin Immunol* 2015;32:71–7.
13. Salmi M, Meri S. Immuunijärjestelmän anatomia: solut ja kudokset. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Immunologia – Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 18–29.
14. Klose CS, Flach M, Möhle L, ym. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell* 2014;157:340–56.
15. Klose CS, Kiss EA, Schwierzeck V, ym. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-RORyt+ innate lymphoid cells. *Nature* 2013;494:261–5.
16. Bernink JH, Peters CP, Munneke M, ym. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 2013;14:221–9.
17. Fort MM, Cheung J, Yen D, ym. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001;15:985–95.
18. Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, ym. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* 2006;203:1105–16.
19. Voehringer D, Reese TA, Huang X, Shinkai K, Locksley RM. Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. *J Exp Med* 2006;203:1435–46.
20. Humphreys NE, Xu D, Hepworth MR, Liew FY, Grenis RK. IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *J Immunol* 2008;180:2443–9.
21. Moro K, Yamada T, Tanabe M, ym. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+) Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 2010;463:540–4.
22. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, ym. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367–70.
23. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, ym. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11489–94.
24. Huang Y, Guo L, Qiu J, ym. IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1(hi) cells are multipotential 'inflammatory' type 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2015;16:161–9.
25. Dewas C, Chen X, Honda T, ym. TSLP expression: analysis with a ZsGreen TSLP reporter mouse. *J Immunol* 2015;194:1372–80.
26. Hoyler T, Klose CS, Souabni A, ym. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012;37:634–48.
27. Guo L, Juntila IS, Paul WE. Cytokine-induced cytokine production by conventional and innate lymphoid cells. *Trends Immunol* 2012;33:598–606.
28. Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:205–13.
29. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, ym. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013;210:2939–50.
30. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, ym. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015;519:242–6.
31. Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, ym. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011;12:1045–54.

## ANNA GRÖNHOLM, FT, tutkija

Immuunivasteen säätelyn tutkimusryhmä, BioMediTech, Tampereen yliopisto

## ILKKA JUNTILA, LT, erikoislääkäri, projektinjohtaja

Lääketieteen yksikkö, Tampereen yliopisto  
Fimlab Oy, Tampere

## MARKO PESU, LT, erikoislääkäri, apulaisprofessori

Immuunivasteen säätelyn tutkimusryhmä, BioMediTech, Tampereen yliopisto  
Tampereen yliopistollinen sairaala, keuhko-, iho- ja allergiasairauksien vastuualue

## SIDONNAISUUDET

**Anna Grönholm:** Apuraha (Suomen Kulttuurirahasto), työsuhde (MedEngine Oy)

**Ilkka Juntila:** Apuraha (Sigrid Juséliuksen säätiö, Suomen Lääketieteen säätiö, Tampereen Tuberkuloosisäätiö, Valtion Tutkimusrahoitus, Fimlab Oy, VTR)

**Marko Pesu:** Apuraha (Sigrid Juséliuksen säätiö, Suomen Akatemia, Tampereen Tuberkuloosisäätiö, Valtion Tutkimusrahoitus (PSHP VTR), luontopalkkio (Genzymes, Roche)

## SUMMARY

### Innate lymphoid cells – a new group of immune cells

A new group of immune cells, innate lymphoid cells, i.e. ILC cells has recently been identified in the territory between the cells of innate and acquired immunity. While the understanding of their functioning and grouping still remains incomplete, their importance in defending the interfaces of the body seems clear. The central role of ILC cells is to sense danger signals in the body and modify immune responses on the basis of this information. In addition to understanding of the defense response, future research on ILC cells is expected to provide information about the mechanisms of autoimmunity and allergic inflammation as well as disorders of immunity associated with cancer and obesity.