

Synnynnäisen immunitietin merkitys lasten infektiosairauksissa

Mika Rämets

Ihmisen immunitetti muodostuu synnynnäisestä ja hankinnaisesta immunitetista. Synnynnäinen immunitetti on erityisen tärkeä infektion alkuvaiheessa ennen lymfosyyttien klonaalista lisääntymistä. Lisäksi sillä on tärkeä merkitys hankinnaisen immuunivasteen säätelyssä. Synnynnäinen immunitetti on ensiarvoisen tärkeä lapsille, joiden hankinnainen immunitetti on vasta kehittymässä tai joilta se puuttuu esimerkiksi immunosuppression vuoksi kokonaan tai osittain. Nykytietämyksen valossa onkin selvää, että tiettyjen lasten infektioherkkyys johtuu synnynnäisen immunitetin poikkeavuuksista. Tämä katsaus käsittelee erityisesti synnynnäisen immunitetin mikrobireseptoreiden roolia immuunivasteessa ja merkitystä lasten infektiosairauksissa. Lisäksi pyrkimyksenä on tuoda esiin alalla viime vuosina tapahtunut nopea kehitys.

T- ja B-soluihin perustuva hankinnainen immunitetti on välttämätön normaalille vastustuskyvylle. Hankinnaisen immunitetin vaste syntyy spesifisten B- ja T-solureseptoreiden reagoidessa tiettyyn antigeneihin ja johtaa lymfosyyttien klonaaliseen jakaantumiseen. Nämä reseptorit syntyvät geenien somaattisen uudelleenjärjestymisen tuloksena ja ovat ainutlaatuisia jokaisessa lymfosyyttilinjassa. Hankinnaisen immunitetin etuna on lähes rajaton tunnistuskyky, spesifisyys ja immunologisen muistin kehittyminen (taulukko).

Vastustuskykymme ei kuitenkaan voi nojata pelkästään hankinnaiseen immunitettiin, koska etenkin riittävän primaarivasteen kehittyminen vie useita päiviä. Välittömästä reagoimisesta elimistöön tunkeutuneisiin mikrobeihin huolehtii synnynnäinen immunitetti (innate immunity), jota kutsutaan myös luontaiseksi immunitetiksi. Useimmissa tapauksissa se pystyy rajaamaan ja torjumaan uhkaavan infektion jo alkuvaiheessa, ennen kuin hankinnainen immuunivaste on edes käynnistynyt. Synnynnäiseen immunitettiin kuuluvat ne osat immunitetista,

Taulukko. Synnynnäisen ja hankinnaisen immunitetin ominaispiirteitä.

Synnynnäinen	Hankinnainen
+ Ei vaadi aiempaa kontaktia	+ Immunologinen muisti
+ Periytyy	+ Vaste tehostuu
+ Nopea	+ Laaja antigenien tunnistuskyky
– Ei kehity muistia	– Primaarivaste hidas
– Ei voimistu	– Ei periydy

jotka eivät vaadi geenien uudelleenjärjestystä. Niihin lasketaan yleispuolustusmekanismit, kuten ihon muodostama anatominen este, värekarvojen toiminta hengitysteissä ja mahalaukun happamuus. Solu- ja molekyylyitasolla synnynnäiseen immunitettiin kuuluvat komplementtijärjestelmä (oikotie- ja lektiiniaktivaatioreitit), fagosytoivat solut (makrofagit, neutrofiilit ja antigeneja T-soluille esittelevät dendriittisolut), luonnolliset tappajasolut (NK-solut), interferonit, sytokiinit, prostaglandiinit, leukotrieenit, kollektiinit ja lukuisat antimikrobiset peptidit kuten defensiinit.

Synnynnäisen immunitetin osatekijöitä on kuvattu erittäin havainnollisesti Seppo Meren tuoreessa julkaisussa (Meri 2003). Meren katsauksessa on esitetty lisäksi ansiokkaasti mm. komplementtijärjestelmän häiriöiden kliininen merkitys (alttius kapselillisten bakteereiden kuten pneumokokin ja meningokokin aiheuttamille infektioille). Meren kirjoitus sisältää myös kappaleet synnynnäisen immunitetin roolista rokotevasteen synnyssä (adjuvantin merkitys) ja kudosvaurioiden korjauksessa.

Synnynnäinen immunitetti pohjaa kykyyn tunnistaa taudinaiheuttajat elimistöön kuulumattomiksi (non-self). Hiljattain edesmennyt Charles Janeway Jr. esitti vuonna 1989, että mikrobien pinnalla on niille välttämättömiä molekyyliarakenteita (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), joita elimistö pystyy tunnistamaan. Tästä perustunnistustehtävästä huolehtivat pysyvästi perimään koodautuneet mikrobireseptorit (kutsutaan myös hahmontunnistusreseptoreiksi, pattern-recognition receptors) (Janeway 1989), joita nykyään arvioidaan olevan genomissamme noin sata. Nämä synnynnäisen immunitetin reseptorimolekyylit tunnistavat esimerkiksi gramnegatiivisten bakteereiden lipopolysakkaridin (LPS), grampositiivisten bakteereiden lipoteikkohapon ja peptidoglykaanin sekä sienten soluseinän mannaanin. Mikrobireseptorit voidaan jakaa karkeasti kolmeen ryhmään.

Liukoisiin erittyviin molekyyliin kuuluvat esimerkiksi mannoosia sitova lektiini (MBL), keuhkosurfaktantin sisältämät apoproteiinit (SP-A ja SP-D), komplementtiproteiinit (ilman

vasta-aineita käynnistyvä oikotieaktivaatio), luonnolliset vasta-aineet ja CRP. Nämä pyrkivät tuhoamaan kohtaamansa mikrobit (komplementti) tai opsonoimaan ne myöhempää fagosytointia varten (MBL, SP-A, komplementin C3b) tai agglutinoimaan ne (SP-D, luonnolliset vasta-aineet).

Fagosytoivat reseptorit veren syöjäsoluissa siirtävät tunnistamansa mikrobit fagosomeihin, joissa ne tuhoutuvat. Tämän jälkeen mikrobien antigeneit kulkeutuvat antigeneja esittelevissä soluissa (etenkin dendriittisoluissa) solun pinnalle, mikä käynnistää hankinnaisen immuunivasteen. Synnynnäisellä immunitetilla on siten tärkeä merkitys myös hankinnaisen immuunivasteen säätelyssä.

Signaloivat reseptorit välittävät inflammatoristen välittäjäaineiden erittymistä ja osallistuvat hankinnaisen immuunivasteen käynnistymiseen. Tollin kaltaiset reseptorit (TLRs) ovat ensisijaisen tärkeitä signaloivia reseptoreja (Hallman ym. 2001, Takeda ym. 2003). Kuvassa 1 on esitetty kaavamaisesti synnynnäisen immunitetin mikrobireseptoreiden merkitys immuunivasteen käynnistymisessä.

Synnynnäisen immunitetin vaikutus lasten infektioalttiuteen

Synnynnäinen immunitetti on erityisen tärkeä lapsille, joiden hankinnainen immunitetti on vielä muodostumassa. Onkin osoitettu, että lapset, joiden veressä on poikkeavan pieni MBL-pitoisuus, ovat tavallista herkempiä infektioille (Summerfield ym. 1997). Kyseisessä tutkimuksessa analysoitiin MBL-genotyyppi 617:ltä lastenkliniikkaan tulleelta lapselta. Mutaatio MBL-geenissä oli huomattavasti yleisempi niillä lapsilla, jotka tulivat hoitoon infektion vuoksi, verrattuna niihin, jotka joutuivat sairaalaan muun syyn vuoksi.

MBL on maksan tuottama multimeerinen komplementin C1:tä muistuttava liukoinen proteiini, joka pystyy tunnistamaan laajan kirjon mikrobeja viruksista bakteereihin ja sienistä mykoplasmaan (Ezekowitz 2003, Holmskov ym. 2003). MBL:n antimikrobinen vaikutus perustuu ainakin osin sen kykyyn aktivoida komple-

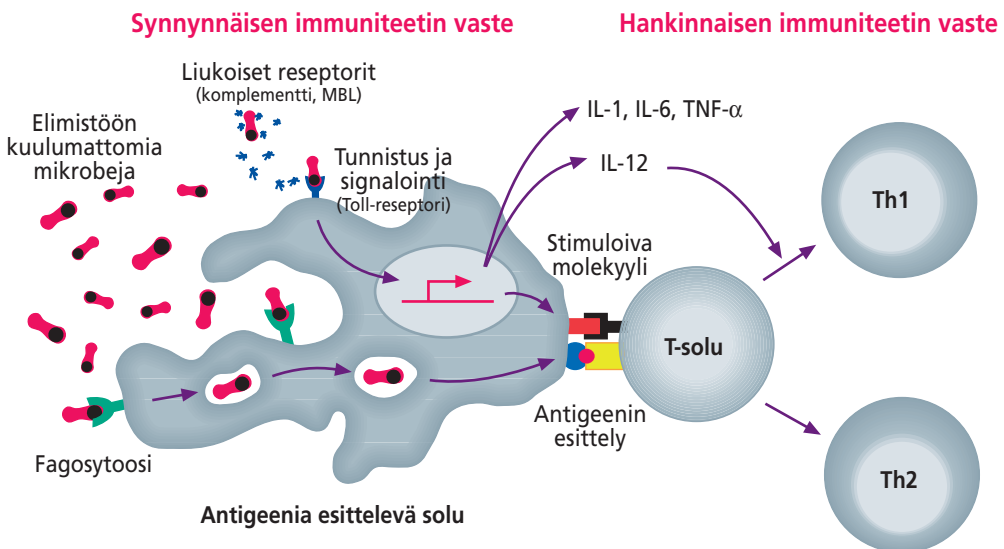
menti ns. lektiinien kautta. Varsinaisen komplementtijärjestelmän proteiinien puutokset ovat äärimmäisen harvinaisia, mutta noin 5–10 %:lla eurooppalaisista on geenipoikkeavuuden vuoksi veressä hyvin pieni MBL-pitoisuus, ja siten suurempi riski toistuviin infektiioihin (Super ym. 1989). On kuitenkin huomattava, että valtaosalla poikkeavan MBL-pitoisuuden omaavista ihmisistä ei esiinny normaalia enempää infektiota. On myös saatu viitteitä siitä, että MBL:n puute voisi jopa suojata joiltakin solusisäisten patogeenien aiheuttamilta infektiolta (mykoplasma), mutta kirjallisuudessa esitetyt tiedot ovat tältä osin vielä ristiriitaisia.

Useat viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet veren MBL-pitoisuuden olevan erityisen merkityksellinen infektiokerkkyyden kannalta silloin, kun henkilöllä on samanaikaisesti toinen immuniteettia heikentävä tila. Esimerkiksi kroonisille keuhkoinfektioille (Pneumocystis carinii) altistavaa kystistä fibroosia (CF) sairastavilla lapsilla osoitettiin olevan peräti kahdeksan vuotta lyhentynyt elinaikaennuste, jos heillä oli

pieneen MBL-pitoisuuteen johtava genotyyppi (Garred ym. 1999). Tulos oli yllättävä, koska MBL-proteiinia ei ole pystytty osoittamaan keuhkojenhuuhtelunesteestä ja siksi tulokseen tuleekin suhtautua vielä varauksellisesti.

Solunsalpaajahoidon aiheuttama neutropenia on toinen esimerkki tilanteesta, jossa vastustuskyky on heikentynyt. Hiljattain havaittiin, että lapsilla, joilla veren MBL-pitoisuus oli perinnöllisesti pieni, esiintyi solunsalpaajahoidon aiheuttaman neutropenian yhteydessä kuumeilua keskimäärin kaksi vuorokautta pidempään kuin verrokeilla (Neth ym. 2001). Jää nähtäväksi, muodostuuko yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotetusta MBL:stä tulevaisuudessa keino vähentää näiden lasten infektiokerkkyyttä solunsalpaajahoidon aikana. Jo nyt on alustavissa tutkimuksissa annettu ihmisplasmasta puhdistettua MBL-proteiinia turvallisesti pienen MBL-pitoisuuden omaavalle CF-potilaalle (Garred ym. 2002). Tällaisen korvaushoidon teho on vielä osoittamatta.

Edellä mainitun MBL:n lisäksi geneettinen vaihtelu keuhkosurfaktantin patogeneireseptori-



Kuva 1. Kaavakuva synnynnäisen immuuteetin merkityksestä vastustuskyvyssä ja sen roolista hankitun immuuteetin säätelyssä. MBL = mannoosia sitova lektiini.

riassa SP-A:ssa on yhdistetty lasten infektiotiteuteen. Tietty SP-A:n geenivaihtelut vaikuttavat ensimmäisten tutkimusten valossa lisäävän riskiä saada toistuvia välikorvantulehduksia (Rämet ym. 2001a) ja joutua sairaalahoitoon RSV-infektion vuoksi (Löfgren ym. 2002). Vastavasti tietty SP-D-genotyyppi yhdistyi vaikeisiin RSV-infektioihin (Lahti ym. 2002).

Huomionarvoista on, että annettaessa hiirille nenäsuihkeena geeniteknisesti tuotettua RS-virukseen sitoutuvaa SP-D-molekyylin osaa viruksen replikaatio keuhkoissa väheni huomattavasti (Hickling ym. 1999). Tämän valossa on mielenkiintoista spekuloida syntetisoidun SP-D-proteiinin mahdollista käyttöä lasten vaikeiden RSV-infektioiden hoitoon. Passiivisen immunisaation on osoitettu olevan tehokas keino vähentää riskipotilaiden RSV-infektion vakavuutta, mutta immunisaatiota saadaan tuskin lähitulevaisuudessa niin kattavaksi, että tehohoitoa vaativat RSV-infektiot pystyttäisiin täysin eliminoimaan. Näin ollen tulevaisuudessakin on tarvetta vaikean RSV-infektion tehokkaalle hoidolle. Passiivisen immunisaation optimaaliseksi kohdentamiseksi olisi hyödyllistä pystyä löytämään lapset, joilla on suuren riskin geneettinen profiili. Valitettavasti SP-A- ja SP-D-genotyypit eivät määritä nykyisen tutkimustiedon perusteella yksilön riskiä tarpeeksi tarkasti, jotta tätä tietoa voitaisiin käyttää kliinisesti hyväksi valittaessa profylaksista eniten hyötyviä lapsia.

Banaanikärpäsen synnynnäisen immunitetin tutkimusmallina

Synnynnäinen immunitetti on säilynyt hämmästyttävän hyvin läpi evoluution (Hoffmann ym. 1999). Sen perusteet ovat löydettävissä satojen miljoonien vuosien takaa. Näin ollen on ollut mahdollista käyttää nisäkkäitä yksinkertaisempia mallieläimiä synnynnäisen immunitetin tutkimiseen. Erityisesti banaanikärpäsen on osoittautunut informatiiviseksi tutkimusmalliksi. Hyönteisten immuunivaste perustuu kolmeen perusmekanismiin: proteolyttisten kaskadien aktivoitumiseen tulehduskohdassa infektion rajaamiseksi (melanisaatio), mikrobien fagosytointiin ja antimikrobisiin peptideihin, jotka vapautuvat elimis-

töön (humoraalinen vaste). Vastaavat mekanismit ovat olemassa myös nisäkkäillä. Ihmisillä proteolyttiset kaskadit ovat nähtävissä komplemen-tissa ja veren hyytymisjärjestelmässä. Banaanikärpäsen ja ihmisen fagosytoosi on nykykäsityksen mukaan hyvin samankaltainen (Rämet ym. 2001b). Humoraalinen vaste on huomattavasti moninaisempi ihmisillä kuin kärpäsilä, mutta signaalinvälitysketjut ovat säilyneet läpi evoluution hämmästyttävän hyvin. Kuvassa 2 on esitetty samankaltaisuus banaanikärpäsen immuunivasteen kannalta tärkeimpien signaalinvälitysketjujen (Toll ja PGRP) ja ihmisen tulehdusta välittävien signalointiketjujen (IL-1/TLR ja TNF) välillä.

Synnynnäisen immunitetin tutkimista nisäkkäillä vaikeuttaa immuunijärjestelmän monimutkaisuus. Tietyn molekyylin merkityksen selvittämistä hidastaa usein toimintojen päällekkäisyys. Esimerkiksi useiden fagosytoivien reseptoreiden ligandispesifisyydet ovat huomattavan samankaltaisia. Niinpä selkeiden erojen saaminen esiin eläinmalleissa voi vaatia kaksois- tai jopa kolmoispoistogeenisten eläinten tuottamista. Siksi ei ole yllättävää, että useat synnynnäistä immunitettia koskevat havainnot on tehty viime vuosina hyönteismalleissa. Nisäkkäiden Toll-reseptorien löytyminen on tästä erinomainen esimerkki (Anderson ym. 1985, Lemaitre ym. 1996, Medzhitov ym. 1997).

Toll-reseptorit ovat välttämättömiä immuunivasteen käynnistymiselle

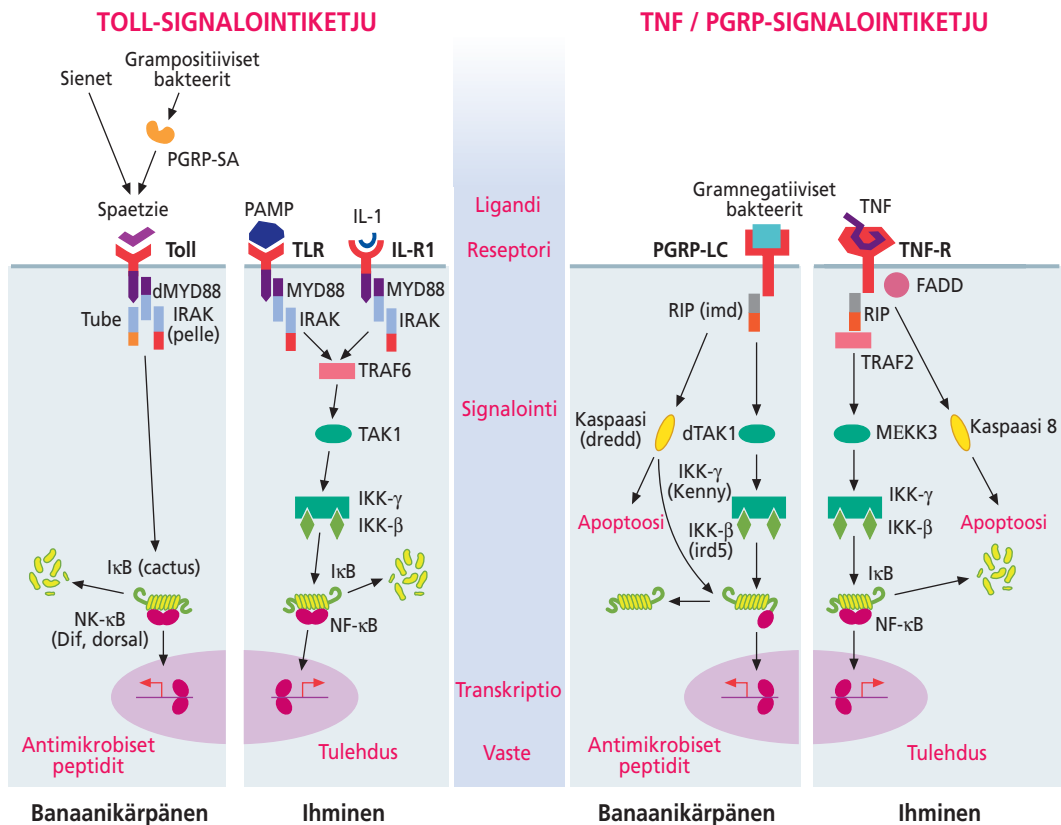
Vuosikymmenien ajan yksi suurimmista kysymyksistä immunologian alalla on ollut, mitkä reseptorit käynnistävät tulehdusreaktion. Ratkaisu löytyi banaanikärpäsestä. *Drosophila* Toll-geeni löydettiin alun perin sen kehitysbiologisen merkityksen vuoksi (Anderson ym. 1985). Vuonna 1996 havaittiin Toll-reseptorin olevan välttämätön banaanikärpäsen normaalille vastustuskyvyille (Lemaitre ym. 1996). Vuotta myöhemmin osoitettiin, että ihmisellä hyvin samanlainen Toll-reseptori (TLR4) välittää sytokiinien vapautumisen ja T-solujen aktivoitumisen (Medzhitov ym. 1997).

Nykyään tunnetaan kymmenen erilaista ihmisen Tollin kaltaista reseptoria (TLR) (kuva 3).

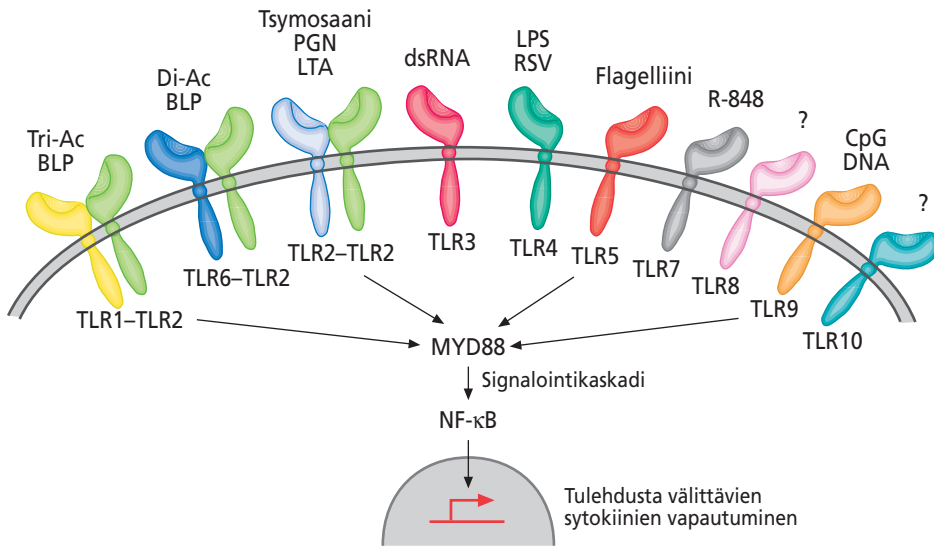
Niiden kudosekspressiot eroavat merkittävästi toisistaan (Hallman ym. 2001). Jokainen TLR tunnistaa erilaisen kirjon mikrobien pintarakenteita. Esimerkiksi TLR4 tunnistaa gramnegatiivisten bakteereiden lipopolysakkaridin (LPS), TLR2 grampositiivisten bakteereiden lipoteikkohapon, TLR3 kaksijuosteisen RNA:n ja TLR9 mikrobeille tyypillisen DNA:n. Tunnistustapahtuman jälkeinen signaali on yleensä samanlainen kaikilla Tollin kaltaisilla reseptoreilla (kuvat 2 ja 3).

Signaalintietokaskadi johtaa transkriptiotekijä NF- κ B:n aktivaatioon ja tulehdusta välittävien sytokiinin (IL-1, IL6, TNF- α) vapautumiseen ja hankinnaisen immuunivasteen käynnistymiseen (kuva 1). Vaikka vaste ligandin sitoutumi-

sen jälkeen onkin varsin samanlainen kaikilla Tollin kaltaisilla reseptoreilla, kymmenen eri reseptoriversiota on tarpeen taudinaiheuttajien tunnistamiseksi riittävän laajasti bakteereista sieniin ja viruksiin. Eläinkokeiden perusteella on ilmeistä, että Tollin kaltaiset reseptorit ovat välttämättömiä nisäkkäiden normaalille vastustuskyvyille. On myös osoitettu, että ihmiset, joilla on poikkeama TLR4-geenissä, reagoivat epänormaalisti infektion aiheuttajiin (Arbour ym. 2002). Jää nähtäväksi, kuinka paljon Tollin kaltaisten reseptoreiden geenivaihtelu vaikuttaa lapsien infektiotilteen. Koska nämä reseptorit ovat välttämättömiä tulehdusreaktiolle, on houkuttelevaa ajatella mahdollisuutta hillitä epätarkoituksenmukaisen rajua sytokiinituotant-



Kuva 2. Synnynnäisen immunitetin vasteet banaanikärpäsellä ja ihmisellä ovat hätkähdyttävän samankaltaiset. Kuvassa samanlaisella muodolla ja värityksellä osoitetaan proteiinien samankaltaisuutta. Kuva vapaasti mukailtu allekirjoittaneen alkuperäisestä (Manfrulli ja Rämetsä 2002). PGRP = peptidoglykaanin tunnistava proteiini, TLR = Toll-reseptori.



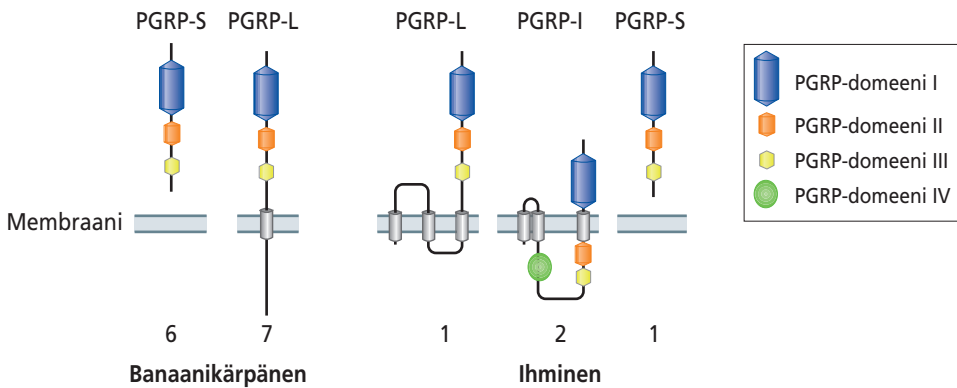
Kuva 3. Eri Toll-reseptorit tunnistavat ihmisellä eri mikrobeja tai niiden osia. Niiden välittämä vaste on kuitenkin pääasiallisesti sama ja välittyy MYD88-proteiiniin kautta. Tri-Ac BLP = mykobakteereiden triasyylilipopeptidi, Di-Ac BLP = mykobakteereiden diasyyylilipopeptidi, PGN = peptidoglykaani (grampositiiviset bakteeri), LTA = lipoteikkohappo (grampositiiviset bakteerit), tsymosaani = sienten pinta-aine, dsRNA = kaksijuosteinen RNA (virukset), LPS = lipopolysakkaridi (gramnegatiiviset bakteerit), R-848 = eräs synteettinen yhdiste, CpG DNA = bakteereiden DNA. Täydellinen lista Toll-reseptoreiden ligandeista on esitetty Takedan ym. (2003) artikkelissa.

toa Toll-signalointiketjuun vaikuttavilla lääkeaineilla esimerkiksi verenmyrkytystilanteissa. Koska sepsistä aiheuttava mikrobi todennäköisesti aktivoi useita Tollin kaltaisia reseptoreja, tulisi ideaalisen lääkeaineen estää jotain signalointiketjun alemmaa proteiinia, esimerkiksi MYD88:aa (kuva 2).

Peptidoglykaanin tunnistavat proteiinit – toinen läpi evoluution säilynyt mikrobireseptoriperhe

Banaanikarpäsellä tehty perustutkimus johdatti tutkijat ehkäpä nisäkkäiden tärkeimpien mikrobeja tunnistavien proteiinien – Tollin kaltaisten reseptoreiden – löytämiseen. Yllättäen Toll-reseptorit eivät tunnista mikrobeja banaanikarpäsessä (Tauszig ym. 2000). Hiljattain julkaistut tutkimukset ovat osoittaneet, että mikrobien tunnistamisesta ja immuunivasteen käynnistämisestä huolehtivat banaanikarpäsessä peptidoglykaanin tunnistavat proteiinit (PGRP) (Michel ym. 2001, Choe ym. 2002, Gottar ym. 2002 ja

Rämet ym. 2002). Kyseiseen geeniperheeseen kuuluu banaanikarpäsellä 13 jäsentä (Werner ym. 2000), joista ainakin kolmen on osoitettu osallistuvan mikrobien tunnistamiseen (Manfrulli ja Rämet 2002). Nimitys peptidoglykaanin tunnistavat proteiinit on harhaanjohtava, koska ainakin osa banaanikarpäsen PGR-proteineista on erityisesti tärkeitä vasteessa gramnegatiivisiin bakteereihin, joiden ulkopinnalla ei ole peptidoglykaania. Nisäkkäiden genomissa on neljä samankaltaista geeniä (Liu ym. 2001) (kuva 4). Tuoreiden tulosten valossa vaikuttaa siltä, että ainakin osa nisäkkäiden PGR-proteineista on välttämättömiä normaalille immuuteetille. Dziarskin ym. (2003) tutkimuksessa hiiret, joiden PGRP-S-geenin ilmentyminen oli estetty, olivat herkempiä tiettyjen grampositiivisten bakteereiden aiheuttamille intraperitoneaalille infektioille. Ihmisen kaikki eri PGRP:t tunnistavat peptidoglykaanin. Ne ilmentyvät eri kudoksissa. PGRP-S ilmentyy luuytimessä, neutrofiileissa ja sikiön maksassa, molemmat PGRP-I-geenit ruokatorvessa, nielurisoissa ja kateenkorvassa ja PGRP-L maksassa (Liu ym. 2001). Tar-



Kuva 4. Peptidoglykaania tunnistavat proteiinit (PGRP) ihmisellä ja banaanikärpäsellä. PGRP = peptidoglykaanin tunnistava proteiini.

kempi tieto PGR-proteiinien merkityksestä ihmisen immuuteetissa puuttuu.

Lopuksi

Synnynnäinen immuuteetti oli useiden vuosikymmenien ajan hyvin vähän huomiota saanut tutkimusalue. Viimeaikaiset läpimurrot synynnäisen immuuteetin mikrobireseptoreiden mer-

kityksestä immuunivasteen säätelyssä ovat kuitenkin tehneet synynnäisestä immuuteetista yhden kiihkeimmän tutkituista immunologian alueista. Jo nyt on selvää, että synynnäisellä immuuteetilla on merkitystä lasten infektiosairauksissa. Tulevaisuudessa selviää, missä määrin lisääntyvää tietämystä voidaan käyttää hyödyksi lasten infektiosairauksien hoidossa ja ehkäisyssä.

Kirjallisuutta

- Anderson KV, Jurgens G, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell* 1985;42:779–89.
- Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, ym. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000; 25:187–91.
- Choe KM, Werner T, Stoven S, ym. Requirement for a peptidoglycan recognition protein (PGRP) in *Relish* activation and antibacterial immune responses in *Drosophila*. *Science* 2002;296:359–62.
- Dziarski R, Platt KA, Gelius E, ym. Defect in neutrophil killing and increased susceptibility to infection with nonpathogenic gram-positive bacteria in peptidoglycan recognition protein-5 (PGRP-5)-deficient mice. *Blood* 2003;102:689–97.
- Ezekowitz RA. Role of the mannose-binding lectin in innate immunity. *J Infect Dis* 2003;187 (Suppl 2):S335–9.
- Garred P, Pressler T, Madsen HO, ym. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999;104:431–7.
- Garred P, Pressler T, Lannig S, ym. Mannose-binding lectin (MBL) therapy in an MBL-deficient patient with severe cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:201–7.
- Gottar M, Gobert V, Michel T, ym. The *Drosophila* immune response against Gram-negative bacteria is mediated by a peptidoglycan recognition protein. *Nature* 2002;416:640–4.
- Hallman M, Rämet M, Ezekowitz RA. Toll-like receptors as sensors of pathogens. *Pediatr Res* 2001;50:315–21.
- Hickling TP, Bright H, Wing K, ym. A recombinant trimeric surfactant protein D carbohydrate recognition domain inhibits respiratory syncytial virus infection in vitro and in vivo. *Eur J Immunol* 1999; 11:3478–384.
- Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, ym. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999;284:1313–8.
- Holmskov U, Thiel S, Jensenius. Collectins and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol* 2003;21:547–78.
- Janeway JA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1989;54:1–13.
- Lahti M, Löfgren J, Marttila R, ym. SP-D gene polymorphism associated with severe RSV infection. *Pediatr Res* 2002;51:696–9.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, ym. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973–83.
- Liu C, Xu Z, Gupta D, ym. Peptidoglycan recognition proteins: a novel family of four human innate immunity pattern recognition molecules. *J Biol Chem* 2001;276:34686–94.
- Löfgren J, Rämet M, Renko M, ym. Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis* 2002;185:283–9.
- Manfrulli P, Rämet M. Peptidoglycan recognition proteins: une nouvelle famille de molécules senseurs de l'infection microbienne. *Med Sci* 2002;18:931–3.
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:323–4.
- Meri S. Luontainen immuuteetti puolustuksen eturintamassa. *Duodecim* 2003;119:749–56.
- Neth O, Hann I, Turner MW, ym. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001;358:598–9.

- Rämet M, Löfgren J, Alho O-P, ym. Surfactant protein A gene locus associated with recurrent otitis media. *J Pediatr* 2001(a);138:266–8.
- Rämet M, Pearson A, Manfruelli P, ym. Drosophila scavenger receptor CI is a pattern recognition receptor for bacteria. *Immunity* 2001(b); 15:1027–38.
- Rämet M, Manfruelli P, Pearson A, ym. Functional genomic analysis of phagocytosis and identification of a Drosophila receptor for E. coli. *Nature* 2002;416:644–8.
- Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, ym. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *BMJ* 1997;314:1229–32.
- Super M, Thiel S, Lu J, ym. Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonization. *Lancet* 1989; 2:12369.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:335–76.
- Tauszig S, Jouanguy E, Hoffmann JA, ym. Toll-related receptors and the control of antimicrobial peptide expression in Drosophila. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10520–5.
- Werner T, Liu G, Kang D, ym. A family of peptidoglycan recognition proteins in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13772–7.

MIKA RÄMET, dosentti
mika.ramet@uta.fi
Tampereen yliopisto,
Lääkätieteellisen teknologian instituutti
Biokatu 6–8
33014 Tampereen yliopisto
ja
TAYS:n lastenkliniikka