

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

SUOMI, REIJA: Tulehtuneiden ateroskleroottisten plakkien havainnointi hiirimallissa
GLP-1-reseptoriin sitoutuvan [⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4:n avulla

Pro gradu -tutkielma, 105 s.

Biolääketiede

Toukokuu 2016

Ateroskleroosi on valtimoiden pitkäaikainen tulehdussairaus, jonka kehittyminen alkaa jo lapsuudessa. Valtimoiden seinämiin kertyy hapettunutta LDL:a sekä makrofageiksi erilaistuvia monosyyttejä, minkä seurauksena valtimoihin muodostuu ateroskleroottisia muutoksia. Muutokset voivat ajan kuluessa kehittyä valtimon onteloa ahtaaviksi ateroskleroottisiksi plakeiksi tai tulehtuneiksi ja herkästi repeytyviksi plakeiksi, joissa on runsaasti makrofageja. Ateroskleroosi on muun muassa sepelvaltimotaudin, sydäninfarktin ja aivoinfarktin ensisijainen syy. Suurin osa infarkteista sekä äkillisistä sydänperäisistä kuolemista johtuu tulehtuneiden ateroskleroottisten plakkien repeytymisestä ja valtimoa tukkivan verihyytymän muodostumisesta. Repeytymisherkkien plakkien havaitseminen on kuitenkin edelleen haastavaa, sillä ne eivät välttämättä ahtautta valtimon onteloa tai aiheuta oireita ennen plakin repeytymistä.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää makrofagien pinnalla sijaitsevaan glukagonin kaltaisen peptidi-1:n reseptoriin sitoutuvan radioaktiivisen [⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4:n käyttökelpoisuutta tulehtuneiden ateroskleroottisten plakkien havainnoinnissa LDLR^{-/-}ApoB^{100/100}-hiirimallissa. Kontrollihiirinä tutkittiin C57Bl/6N/Hsd-hiiriä.

[⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4:n jakautumista hiirten kudoksiin analysoitiin ex vivo -biodistributiitutkimusten avulla, kun kudoksenäytteiden radioaktiivisuudet määritettiin gammalaskimella 60 minuutin kuluttua merkkiaineen injisoinnista. [⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4:n kertyminen hiirten aorttoihin ja ateroskleroottisiin plakkeihin määritettiin puolestaan 20 µm paksuisista aorttaleikkeistä digitaalisen ex vivo -autoradiografian avulla. 8 µm paksuisista Mac-3-värjätyistä aorttaleikkeistä havainnoitiin ateroskleroottisiin plakkeihin kertyneiden makrofagien määrää sekä plakkien tulehdusastetta, joita verrattiin myös plakkien [⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4:n radioaktiivisuuskertymiin.

Tutkimusten perusteella havaittiin, että [⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4 kertyi merkittävästi enemmän LDLR^{-/-}ApoB^{100/100}-hiirten ateroskleroottisiin aorttoihin kuin C57Bl/6N/Hsd-kontrollihiirten aorttoihin. [⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4:n havaittiin kertyvän merkittävästi enemmän myös LDLR^{-/-}ApoB^{100/100}-hiirten aorttojen ateroskleroottisiin plakkeihin kuin aorttojen seinämiin. Lisäksi [⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4:n havaittiin kertyvän merkittävästi enemmän runsaasti makrofageja sisältäviin vahvasti tulehtuneisiin ateroskleroottisiin plakkeihin kuin lievästi tulehtuneisiin plakkeihin.

Havaintojen perusteella voidaan todeta, että GLP-1-reseptoriin sitoutuva radioaktiivinen [⁶⁸Ga]-NODAGA-eksendiini-4 saattaisi olla käyttökelpoinen merkkiaine tulehtuneiden ateroskleroottisten plakkien havainnoinnissa. Jatkotutkimuksia tarvitaan kuitenkin vielä runsaasti myös muilla eläinmalleilla.

Asiasanat: ateroskleroosi, eksendiini-4, hiirimallit, radioaktiivinen merkkiaine, tulehdus