

TURUN YLIOPISTO

Biolääketieteen laitos, Lääketieteellinen tiedekunta

MOKKALA, ELIAS: Fetal liver endothelium regulates the seeding of tissue-resident macrophages (Sikiöaikaisen maksan endoteeli säätelee kudossyntyisten makrofagien vapautumista verenkiertoon)

---

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 5 s. + 19 s.  
Lääketieteellinen mikrobiologia ja immunologia  
Marraskuu 2016

Kudosmakrofagit ovat ihmiselimistön tärkeitä valkosoluja. Ne osallistuvat taisteluun infektioita ja vioittuneita soluja vastaan. Makrofagit osallistuvat myös kudosten tasapainotilan ylläpitoon ja normaaliin kehitykseen. Kudosmakrofageja muodostavat verenkierrosta tulevat, luuytimeistä peräisin olevat monosyytti-makrofagit ja kudossyntyiset makrofagit, jotka muodostuvat pitkäikäisistä, itsestään uudistuvista makrofagesiasteista. Nämä esiasteet ovat vaeltaneet kudoksiin jo sikiöaikakana ruskuaispussista ja maksasta. Sikiöaikaisen makrofagiliikenteen vaiheet ja kinetiikat tunnetaan hyvin, mutta siihen liittyvät molekyylit ovat yhä hämärän peitossa.

Tutkimuksessa tutkittiin Plvap:in (plasmalemma vesicle associated protein) vaikutusta kudosmakrofagien syntyyn. Plvap -negatiivisia hiiriä tutkittaessa aikuisena huomattiin maksaperäisten kudosmakrofagien puuttuvan kokonaan niiden elimistöstä. Tutkimuksen tarkoituksena oli monipuolisin menetelmin selvittää Plvap:in vaikutus kudossyntyisten makrofagien muodostumiseen.

Tutkimusta varten luotiin poistogeenisiä hiiriä, jotka eivät ilmentäneet Plvap:ia. Hiiriä tutkittiin monipuolisesti hiiren sikiöaikaisen kehityksen aikana, syntymän jälkeen, sekä aikuisuudessa. Erityisesti tutkittiin normaalien ja poistogeenisten hiirten eroja sikiöaikaisen maksan sinusoidaalisisessa endoteelissa ja tämän vaikutusta kudosmakrofagiliikkeeseen.

Tutkimukset osoittivat, että Plvap -proteiinilla on merkittävä rooli sikiöaikaisten kudosmakrofagien kehityksessä. Ensimmäiset kudosmakrofagesiasteet muodostuvat sikiökaudella ruskuaispussissa, josta ne vaeltavat verenkierron välityksellä ympäri elimistöä. Toinen kudosmakrofagesiastesukupolvi syntyy sikiökaudella maksassa ja nämä maksaperäiset esiastesolut vaeltavat edeltäjiensä tavoin eri puolille elimistöä. Plvap osallistuu maksassa syntyvien kudosmakrofagien vapautumiseen verenkiertoon: se muodostaa maksan sinusoidaalisen endoteelin fenestrojen, eräänlaisten ikkunoiden pinnalle kalvon, diafragman ja selektiivisesti valikoi makrofagesiasteita verenkiertoon. Maksaperäiset kudosmakrofagesiasteet vaeltavat muualle kudoksiin ja useissa kudoksissa korvaavat ruskuaispussiperäiset makrofagesiasteet. Plvap -puutteisilla hiirillä ei ollut lainkaan maksaperäisiä kudosmakrofageja, mikä johti heikentyneeseen terveydentilaan. Normaaliin kehitykseen ja kudosten tasapainotilan, homeostasian ylläpitoon, tarvittavien makrofagien puute johti muun muassa raudan kierrätyksen häiriöihin ja rintarauhasten tiehyiden kehityshäiriöihin.

Plvap on ensimmäisenä tunnistettu molekyylillä, joka säätelee sikiökaudista, elinspesifistä makrofagien soluliikennettä. Havainto lisää ymmärrystä elintärkeän, sikiöaikaisen makrofagiliikenteen molekyylitason mekanismeista ja saattaa auttaa muiden siihen liittyvien molekyylitason löytymisessä.

Avainsanat: Kudosmakrofagit, maksa, embryogeneesi, verisuonisto