

Specific collagen XVIII isoforms promote adipose tissue accrual via mechanisms determining adipocyte number and affect fat deposition

Mari Aikio^{1,2}, Harri Elamaa^{1,2}, David Vicente^{1,2}, Valerio Izzi^{1,2}, Inderjeet Kaur^{1,2}, Lotta Seppinen^{1,2}, Helen E. Speedy³, Dorota Kaminska⁴, Sanna Kuusisto^{2,5}, Raija Sormunen^{2,6}, Ritva Heljasvaara^{1,2}, Emma L. Jones³, Mikko Muilu⁷, Matti Jauhainen⁷, Jussi Pihlajamäki^{4,8}, Markku J. Savolainen^{2,5}, Carol C. Shoulders³, Taina Pihlajaniemi^{1,2}

PNAS, julkaistu verkossa 14.7.2014

Tyvikalvokollageeni osallistuu rasvasolujen erilaistumiseen ja toimintaan

Tyvikalvojen tyypin XVIII kollageenilla näyttää olevan merkittävä rooli rasvasolujen kypsymisessä ja rasvakudoksen sijoittumisessa. Kyseisellä kollageenilla saattaakin olla yhteys rasvamaksan ja muiden kehon rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden kehittymiseen.

Kudoksia tukevan rakenteellisen tehtävänsä lisäksi soluväliaine vaikuttaa monin tavoin solujen erilaistumiseen ja toiminnan säätelyyn. Tyypin XVIII kollageeni on tyvikalvojen sokeroitu proteoglykaani, jota esiintyy kaikkialla elimistön tyvikalvoissa. Kollageeni XVIII:n tiedetään esiintyvän elimistössä kolmena isomuotona, mutta näiden isomuotojen biologiset tehtävät tunnetaan puutteellisesti.

Tässä tutkimuksessa kartoitettiin kollageeni XVIII:n isomuotojen fysiologista merkitystä hyödyntämällä geneettisesti muunneltuja hiirilinjoja. Hiirilinjoissa joko kollageeni XVIII:n lyhyt variantti tai kaksi pisintä varianttia oli geneettisesti muutettu epäaktiiviseksi.

Tulokset paljastivat uuden yhteyden kollageeni XVIII:n ja rasvasolujen kypsymisen välillä. Muodostuvan rasvakudoksen havaittiin jäävän merkittävästi vähäisemmäksi poistogeenisillä hiirillä, joilta kollageeni XVIII:n pitkät isomuodot oli geneettisesti muutettu epäaktiiviseksi, kun niitä verrattiin verrokkihiiriin. Heikentyneen rasvakudoksen muodostumisen todettiin vastaavasti lisäävän rasvan kertymistä hiiren verenkiertoon ja maksaan.

Tyypin XVIII kollageenin muodostumista koodaavan kromosomissa 21 sijaitsevan *COL18A1*-geenin on aiemmin todettu kytkeytyvän suvuittaiseen kombinoituneeseen hyperlipidemiaan, joka on yleisin perinnöllinen

lipidiaineenvaihdunnan häiriö. Nyt kyettiin myös osoittamaan, että mahalaukun ohitusleikkaukseen tulleiden potilaiden viskeraalisessa rasvassa ilmentyi enemmän kollageenin XVIII pitkiä kuin lyhyitä isomuotoja ja että tämä korreloi positiivisesti seerumin rasvahappopitoisuuden kanssa. Yhdessä tulokset viittaavatkin siihen, että *COL18A1*-geeni saattaisi olla osallisena vyötärölihavuuteen liittyvässä rasva-aineenvaihdunnan säätelyssä.

Tutkimuksen tulokset tuovat tärkeää uutta tietoa soluväliaineen roolista rasva-aineenvaihdunnassa. Lisätutkimuksia tarvitaan selvittämään, onko tyypin XVIII kollageenilla ja muilla soluväliaineen komponenteilla yhteys myös ihmisen rasvamaksan kehittymiseen ja metaboliseen oireyhtymään. ■

¹Oulu Center for Cell-Matrix Research, Biocenter Oulu, Biokemian ja molekyyli lääketieteen tiedekunta, Oulun yliopisto;

²Biocenter Oulu; ³Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, UK;

⁴Kansantervestiede ja kliininen ravitsemustiede, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio; ⁵Kliinisen lääketieteen laitos, sisätaudit, Kliinisen tutkimuksen keskus, Oulun yliopisto;

⁶Patologian laitos, OYS ja Oulun yliopisto; ⁷Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, kansantautien genetiikan yksikkö, Biomedicum Helsinki;

⁸KYS:n kliinisen ravitsemuksen yksikkö