

## Fetal liver endothelium regulates the seeding of tissue-resident macrophages

Pia Rantakari<sup>1</sup>, Norma Jäppinen<sup>1</sup>, Emmi Lokka<sup>1</sup>, Elias Mokkala<sup>1</sup>, Heidi Gerke<sup>1</sup>, Emilia Peuhu<sup>2</sup>, Johanna Ivaska<sup>2,3</sup>, Kati Elima<sup>1,4</sup>, Kaisa Auvinen<sup>1</sup>, Marko Salmi<sup>1,5</sup>

Nature 2016;538:392–6.

## Maksan verisuonisto säätelee makrofagien kehitystä

**Maksan verisuonissa** ilmentyvää Plvap-proteiinia tarvitaan sikiökautisten kudospmakrofagien kehittämisessä. Aikuisilla Plvap-puutteisilla hiirillä on merkittäviä puutoksia makrofagiriippuvaisissa fysiologisissa toiminnoissa, kuten raudan kierrättämisessä ja rintarauhasen kehittämisessä.

Makrofageja tarvitaan immuunipuolustuksen lisäksi normaaliin sikiönkehitykseen ja kudosten homeostaasiin. Aikuisen kudospmakrofagit ovat muodostuneet valtaosin jo sikiökaudella ja säilyneet aikuisuuteen kantasolutyyppisen uudistumisen avulla. Sikiökaudella ensimmäiset makrofagit tuotetaan ruskuaispussissa, ja sen jälkeen makrofagituotanto siirtyy maksaan. Syntymän jälkeen luuytimessä tuotetut monosyytit voivat kulkea kudoksiin ja erilaistua makrofageiksi, mutta tätä tapahtuu pääasiassa vain tulehdustilanteissa. Vaikka sikiöaikaisen makrofagituoton kinetiikka tunnetaan hyvin, näiden makrofagien kudospesifistä kulkua ohjaavat molekyylit ovat pysyneet tuntemattomina.

Turkulaistutkijat osoittivat, että verisuonten endoteelisoluille spesifinen Plvap-molekyylisäätlee maksaperäisten monosyyttien soluliikennettä kudoksiin ennen syntymää. Plvap-puutteisella hiirellä ruskuaispussiperäisten makrofagien (tuottavat myös aivojen mikroglia-solut) ja luuydinperäisten makrofagien tuotanto on täysin normaalia. Sen sijaan sikiökautiset maksaperäiset makrofagit puuttuvat käytännössä kokonaan Plvap-puutteisten hiirten kudoksista. Tämä aiheuttaa aikuisissa Plvap-

puutteisissa hiirissä vakavia häiriöitä makrofavälitteisissä fysiologisissa toiminnoissa, kuten raudan kierrätyksessä pernassa ja maksassa sekä rintarauhasen kehittämisessä puberteetin aikana.

Plvap-proteiini muodostaa sikiökaudella siivilänkaltaisia diafragmoja maksan sinusoidaalisten endoteelisolujen ikkunoihin (fenestrat). Plvap-proteiinin osoitettiin pystyvän sitomaan kemoattraktanteja ja monosyyttien pinnalla ilmentyviä adheesiomolekyylejä. Plvap toimii siis sinusoidaalisen endoteelisolun pinnalla rakenteena, joka koordinoi sikiökautisten monosyyttien vapautumista maksasta verenkiertoon.

Plvap on ensimmäinen tunnistettu molekyylisäätelin, joka ohjaa sikiökautisten makrofagien soluliikennettä. Tiettyjen makrofagityyppien kykyä stimuloida kasvaimia ehkäisevää immuunivastetta tutkitaan nykyisin erittäin aktiivisesti uutena syövän immuunihoidon muotona. Makrofavälitteisten toimintojen manipulointiseksi on oleellista ymmärtää, miten aikuisen kudoksen makrofagit ovat muodostuneet. ■

<sup>1</sup>MediCityn tutkimuslaboratorio, <sup>2</sup>Biotekniikan keskus, <sup>3</sup>Bio-kemia, <sup>4</sup>Lääketieteellinen biokemia ja genetiikka ja <sup>5</sup>Lääketieteellinen mikrobiologia ja immunologia, Turun yliopisto, Turku