

Elina Ikonen

Ihmeellinen ihra: energiavarannosta monimuotoiseksi aineenvaihdunnan säätelijäksi

Rasvakudos triglyseridi-rasvapisaroiheen on tehokkain kemiallisen energian varastomuoto elimistössämme. Nykyisellä kroonisen ylipainituksen ja aliliikkumisen aikakaudella saa helposti vaikutelman, että tämä evoluution valossa nerokas kudos olisi muuttunut lähinnä riesaksi. Muuttunut elinympäristömme haastaakin rasvakudoksen toimintakapasiteettia monin tavoin, ei vain elintapojen vaan jopa ilmastomuutoksen muodossa: lihavuus tunnetusti lisää herkkyyttä lämpöstressille.

Tästä näkökulmasta on ymmärrettävää, että liiallisen rasvoittumisen haittavaikutukset ja hoitomuodot saavat laajalti palstatilaa. Toisaalta myös rasvakudoksen hämäättävä monipuolisuus ja moninaiset fysiologiset vaikutukset ansaitsevat tulla nykyistä vahvemmin valokeilaan. Ilman rasvakudosta ei näet tervettä päivää näe, kuten vaikeat rasvakudoksen puutostaudit, synnynäiset lipodystrofiat, osoittavat. Näistä seuraa tyypillisesti vaikea insuliiniresistenssi, rasvamaksa ja muita metabolisia ongelmia (1).

Rasvakudos on elimistön laajan endokriinisen kudoksen, jolla on keskeinen merkitys normaalissa aineenvaihdunnassa, kuten teemanumeromme katsauksessa valotetaan (Heinonen ja Naukkarinen tässä numerossa). Rasva koostuu sekä anatomisesti että toiminnallisesti heterogeenisistä kudosalueista. Näitä yhdistää solujen erilaistuminen runsaasti rasvapisaroihin sisältäväksi solukoksi, jonka laajentumista ohjaa monimutkainen proteiinikoneisto (2,3). Rasvakudos toimii myös dynaamisena varas-

tona tärkeille rasvaliukoisille molekyyleille, kuten vitamiineille, steroidihormoneille ja lääkeaineille, ja vaikuttaa näiden hyötyosuuksiin. Myös jotkin taudinaiheuttajat, esimerkiksi mykobakteerit, voivat majoilla rasvassa (4).

Käsitys rasvasoluista pelkkinä passiivisina energiavarantoina alkoi muuttua, kun ensimmäinen adiposyyttien erittämä

hormoni, adipsiini, 1980-luvulla löytyi (5). Leptiini ja adiponektiini löydettiin vajaat kymmenen vuotta myöhemmin, ja ne ovat edelleen tunnetuimmat rasvaperäiset hormonit (6,7). Nykyään

tiedämme, että erilaiset rasvakudostyypit vastaanottavat systeemisiä ja paikallisia viestejä, joihin ne vastaavat säätelämällä omaa aineenvaihduntaansa ja puolestaan erittämällä hormonaalisia ja parakriinisiä signaaleja. Nämä signaalit voivat olla peptidejä (adipokiineja), lipidejä (lipokiineja) ja mikro-RNA:ita, jotka kontrolloivat energiankulutusta, ruokahalua, insuliiniherkkyyttä sekä kudosten tulehdus- ja korjausmekanismeja.

Tämän vuoropuhelun monimuotoisuus rasvan ja muiden kudosten välillä on vasta avautumassa. Esimerkiksi leptiinireseptorit ilmenevät laajalti eri kudoksissa, mutta toistaiseksi tunnemme lähinnä leptiinin ruokahalua säätelevät vaikutukset hypotalamuksen hermosoluissa (8). Alamme myös vähitellen ymmärtää, että rasvakudoksen viestit välittyvät jopa yksilöstä toiseen: äidin raskaudenaikainen rasvakudoksen hormonieritys vaikuttaa sikiöön ja metabolisten tautien riskiin myöhemmin elämässä (9).

Viime vuosina nopeasti kehittyneet yksisolutekniikat ovat paljastaneet rasvakudoksen hämmästyttävän monimuotoisen solukoostumuksen ja runsaasti solujen alapopulaatioita (10). Merkille pantavaa kuitenkin on, että tämä tieto perustuu lähinnä transkriptomidataan – se kun on ollut parhaiten saatavilla. Mutta kuinka monia toiminnallisesti erilaisia rasvasolutyyppejä on tunnistettavissa? Entä kuinka eri solutyypin metabolinen vuoropuhelu rasvassa tosiasiasa tapahtuu? Näihin kysymyksiin kiinni pääseminen vaatii nykyistä parempien metabolisten merkkiaineiden kehittelyä.

Yksi keskeinen pähkinä purtavaksi on, miten terve rasva muuttuu patologiseksi. Onko tiettyjä kantasolutyyppejä, jotka vastaavat patologisesta rasvasolukon lisääntymisestä kroonisessa ylipainemustilanteessa? Miten mitokondrioiden toimintahäiriöt vaikuttavat dysfunktionaalisen rasvan kehittymiseen? Kuinka rasvapisarat ja mitokondriot kommunikoivat keskenään? Näiden mekanismien parempi ymmärtäminen voi auttaa löytämään varhaisia merkkiaineita, jotka kertoisivat spesifisesti rasvakudoksen ajautumisesta patologiseen suuntaan. Solujen rasvapisarat kasvavat lopulta niin suuriksi, että hapen diffuusio kudoksessa vaikeutuu. Tähän puolestaan liittyvät fibrotisoituminen ja tulehdusreaktio, jossa makrofagit ja muut tulehdusolot vaikuttavat insuliiniresistenssin kehittymiseen (11).

Rasvakudos jaetaan karkeasti valkeaan ja ruskeaan (myös vaaleanruskeaan), samoin kuin

ihonalaiseen ja sisäelinrasvaan, ja tutkimus tuottaa jatkuvasti lisää tietoa näiden ominaispiirteistä. Sen sijaan paikallisten, esimerkiksi perivaskulaaristen, epikardiaalisten ja periartikulaaristen rasvakertymien laatua ja merkitystä tunnetaan huonosti. Myös ihon ja rasvakudoksen vuoropuhelua on tutkittu varsin niukalti. Dermiksen adiposyytit sekoitetaan helposti ihonalaiseen rasvaan, mutta ne ovat oma rasvasolutyypinsä, joilla on merkitystä esimerkiksi haavan paranemisessa (12,13). Niinpä autologista rasvansiirtoa on menestyksellisesti kokeiltu muun muassa käden palovammojen hoidossa (14).

Erilaisista rasvakudostyypeistä ja niiden ihmeellisistä toiminnoista aineenvaihdunnan keskeisinä säätelijöinä on siis vielä paljon opittavaa, ja uusiutumis- ja muokkautumiskykynsä ansiosta rasvakudos voi tarjota uusia hoitomuotojakin. Aiheen parissa riittää tehtävää. Onneksi Suomessa on jo puoli vuosisataa tehty alan pioneiritutkimusta (esimerkiksi viite 15), ja linja jatkuu, mistä tämä teemanumero on yksi osoitus. ■



ELINA IKONEN, LT, professori
Helsingin yliopisto ja Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva

SIDONNAISUUDET

Elina Ikonen: Luottamustoimet (Suomen Kulttuurirahasto, hallintoneuvoston jäsen; Sigrid Juséliuksen Säätiö, lääketieteen asiantuntijalautakunnan jäsen; European Molecular Biology Laboratory, Scientific Advisory Committee member)

KIRJALLISUUTTA

1. Sollier C, Vatié C, Capel E, ym. Lipodystrophic syndromes: from diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2020;81:51–60.
2. Salo V, Ikonen E. Kuinka solut varastoivat rasvaa? *Duodecim* 2020;136:487.
3. Li C, Sun Xue-Nan, Funcke J-B, ym. Adipogenin dictates adipose tissue expansion by facilitating the assembly of a dodecameric seipin complex. *bioRxiv* 2024. DOI:10.1101/2024.07.25.605195.
4. Neyrolles O, Hernandez-Pando R, Pietri-Rouxel F, ym. Is adipose tissue a place for *Mycobacterium tuberculosis* persistence? *PLoS One* 2006;1:e43.
5. Cook KS, Min HY, Johnson D, ym. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 1987;237:402.
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, ym. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425.
7. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, ym. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746.
8. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:507.
9. Donato Jose Jr. Programming of metabolism by adipokines during development. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19:385.
10. Emont MP, Jacobs C, Essene AL, ym. A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue. *Nature* 2022;603:926.
11. Crewe C, An YA, Scherer PE. The omni-us triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest* 2017;127:74.
12. Chen SX, Zhang LJ, Gallo RL. Dermal white adipose tissue: a newly recognized layer of skin innate immune defense. *J Invest Dermatol* 2019;139:1002.
13. Shook BA, Wasko RR, Mano O, ym. Dermal adipocyte lipolysis and myofibroblast conversion are required for efficient skin repair. *Cell Stem Cell* 2020;26:880.
14. Byrne M, O'Donnell M, Fitzgerald L, ym. Early experience with fat grafting as an adjunct for secondary burn reconstruction in the hand: technique, hand function assessment and aesthetic outcomes. *Burns* 2016;42:356.
15. Kovanen PT, Nikkilä EA, Miettinen TA. Regulation of cholesterol synthesis and storage in fat cells. *J Lipid Res* 1975;16:211.