

MANF protein expression is upregulated in immune cells in the ischemic human brain and systemic recombinant MANF delivery in rat ischemic stroke model demonstrates anti-inflammatory effectsJenni E. Anttila¹, Olli S. Mattila², Hock-Kean Liew³, Kert Mätlik¹, Eero Mervaala⁴, Päivi Lindholm⁵, Maria Lindahl⁵, Perttu J. Lindsberg², Kuan-Yin Tseng⁶, Mikko Airavaara^{5,7}

Acta Neuropathol Commun, julkaistu verkossa 16.1.2024.

Aivoinfarktin jälkeen aivojen mikroglia tai makrofagit alkavat ilmentää MANF-proteiinia, joka systeemisesti annettuna estää tulehdusta

Mesenkefaalinen astrosyyttiperäinen hermokasvutekijä (MANF) suojelee soluja monissa tautimalleissa, myös aivoverenkierron häiriöissä. MANF edistää rottien toipumista aivoinfarktista jopa silloin, kun MANF-rekombinanttiproteiinia annetaan aivoihin useita päiviä aivoinfarktin jälkeen. Terveessä jyräjän aivokudoksessa MANF-proteiini ilmentyy lähes yksinomaan hermosoluissa, mutta iskemian jälkeistä MANF-ilmentymistä ei ole kuvattu.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, miten endogeenisen MANF-proteiinin ilmentyminen muuttuu ihmisen ja jyräjän aivoissa infarktin jälkeen. Aivoinfarktin jälkeen MANF-proteiinin ilmentyminen vaurioalueella muuttui selvästi, ja fagosyyttiset mikroglia ja makrofagit alkoivat ilmentää sitä voimakkaasti. Eniten MANF-proteiinia ilmentäviä mikrogliaja tai makrofageja havaittiin kahden viikon kuluttua aivoinfarktista ihmisen ja yhden viikon kuluttua rotan infarkti-alueella. Poistogeenisiä hiiriä ja immunofluoresenssivärijäystä käytettiin varmistamaan, että MANF-proteiini indusoituu nimenomaan mikrogliaissa tai makrofageissa iskeemisessä kudoksessa.

Koska osa näistä tulehdussoluista tulee infarktin jälkeen aivoihin verenkierrosta, oletettiin, että systeemisesti annettu MANF-proteiini voisi säädellä kudoksen toipumisprosesseja. Seuraavissa kokeissa annettiin MANF-proteiini

systeemisesti rotan aivoinfarktimallassa, millä pyrittiin tehostamaan infarktista toipumista. Rotille intranasaalisesti annettu MANF pienensi infarktin kokoa ja vähensi sen neurologisia haittavaikutuksia. Laskimoon annettu MANF vähensi tulehdusta lisäävien sytokiinien pitoisuuksia ja lisäsi tulehdusta vähentävän interleukiini 10 -sytokiinin (IL-10) pitoisuuksia aivokuoren infarkti-alueella vuorokauden kuluttua aivoinfarktista.

Aktivoituneet mikroglia ja makrofagit alkavat ilmentää MANF-proteiinia aivojen infarkti-alueella sekä ihmisen että jyräjöiden aivoissa, mikä voi liittyä MANF:n merkitykseen kudovaurion jälkeisessä tulehduksen säätelyssä. Lisäksi systeemisesti annettu MANF vaikuttaa lupaavalta aivoinfarktin jälkeisen tulehdusreaktion säätelyssä ja voi avata mahdollisuuksia uudenlaisen lääkkeen kehittämisessä aivoinfarktiin. ■

¹Bioteniikan instituutti, Helsingin yliopisto; ²Aivokeskus, neurologian linja, Helsingin yliopistollinen sairaala ja neurotieteiden osasto, Helsingin yliopisto; ³Department of Medical Research, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan; ⁴Farmakologian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ⁵Farmasian tiedekunta, lääketutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ⁶Department of Neurological Surgery, Tri-Service General Hospital and National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan; ⁷Neurotieteiden keskus, Helsingin yliopisto