

Mikroglia-solut aivoja rappeuttavissa sairauksissa

Biolääketieteen
kandidaatintutkielma

Laatija:
Kaisa Ansamäki

6.5.2025
Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidatintutkielma

Oppiaine: Biolääketiede

Tekijä(t): Kaisa Ansamäki
Otsikko: Mikroglia solut aivoja rappeuttavissa sairauksissa
Ohjaaja(t): professori Marko Salmi
Sivumäärä: 22 sivua
Päivämäärä: 6.5.2025

Mikroglia solut ovat keskushermoston makrofageja, jotka käsittävät noin 10 % aivojen soluista. Näillä immuunisoluilla on tärkeä merkitys aivoissa sekä homeostaasissa että sairauksissa.

Mikroglia solut muuttavat fenotyyppiään ja toimintaansa olosuhteiden mukaan. Mikroglia solut on perinteisesti jaettu muiden makrofagien tavoin inflammatorisiin M1-tyyppin mikroglia soluihin ja anti-inflammatorisiin M2-tyyppin mikroglia soluihin.

Mikroglia solut osallistuvat aivojen homeostaasin ylläpitoon monin tavoin ja kommunikoivat keskushermoston muiden solutyypin kanssa. Mikroglia solut säätelevät muun muassa hermosolujen viestinvälitystä, hermoston kehitystä ja myeliinin muodostusta. Ne puhdistavat aivokudosta poistamalla kuolleita ja ylimääräisiä aivosoluja, myeliinijätettä sekä proteiinikertymiä fagosytoosilla.

Mikroglia solut vastaavat aivojen immuunipuolustuksesta. Mikroglia solut tarkkailevat jatkuvasti aivoissa tapahtuvia muutoksia ja reagoivat esimerkiksi patogeeneihin, toksiineihin ja solujätteeseen. Vaaran tunnistettuaan mikroglia solut käynnistävät tulehdusreaktion.

Mikroglia soluilla on tärkeä osuus myös aivoja rappeuttavien sairauksien kehittämisessä ja etenemisessä. Reaktiivisia mikroglia soluja ilmenee monissa aivorappeumasairauksissa, mutta niiden merkitystä tautien patogeneesissä ei vielä tunneta tarkkaan.

Aivorappeumasairauksissa mikroglia soluille kehittyy fenotyyppi, joka on erilainen kuin homeostaasissa tai muissa aivojen sairauksissa. Neurodegeneratiivisissa olosuhteissa esiintyvistä mikroglia soluista käytetään nimitystä hermorappeumaan liittyvä mikroglia (disease-associated microglia; DAM). DAM on mikroglia solujen puolustusmekanismi aivorappeumasairauksissa esiintyviä proteiinikertymiä vastaan, ja mikroglia solut pyrkivät hävittämään proteiinikertymät suojellakseen aivoja.

Vaikka DAM-tyyppin soluista puhutaan kaikkien aivorappeumasairauksien yhteydessä, mikroglia solujen vaikutukset eri taudeissa sekä taudin eri vaiheissa ovat hyvin vaihtelevia. Etenkin taudin alkuvaiheessa mikroglia solut hidastavat aivorappeumatautien etenemistä fagosytoimalla proteiinikertymiä ja kuolleita hermosoluja. Proteiinikertymien liiallinen määrä voi kuitenkin aiheuttaa mikroglia solujen toiminnan häiriintymistä ja muuttumista inflammatorisiksi. Mikroglia solujen aiheuttama neuroinflammaatio kiihdyttää aivorappeumasairauksien etenemistä.

Mikroglia solujen toiminnan tarkempi ymmärtäminen voi tulevaisuudessa tarjota uusia mahdollisuuksia aivorappeumasairauksien estoon ja hoitoon.

Asiasanat: mikroglia solut, aivorappeumasairaudet

LYHENNELUETTELO

ALS	Amyotrofinen lateraaliskleroosi
APOE	Apolipoproteiini E
BAM	Raja-alueen makrofagi
CD	Erilaistumisklusteri (cluster of differentiation)
CX ₃ CR1	CX3C-motiivikemokiinireseptori 1 (CX3C Motif Chemokine Receptor 1)
DaBAM	Hermorappeumaan liittyvä raja-alueen makrofagi
DAM	Hermorappeumaan liittyvä mikroglia
EMP	Erytromyeloidinen esisol
Fc	Kiteytyvä osa (fragment crystallizable)
LRRK2	Leusiinipitoinen toistokinaasi 2 (leucine-rich repeat kinase 2)
MS	Multipeliskleroosi
NAMP	Hermorappeumatoistokuvio
OPC	Oligodenrosyyttien esisol
SOD1	Superoksididismutaasi
TAM-reseptorit	Tyro3-, Axl- ja Mertk-tyrosiinikinaasireseptorit
TREM2	Myeloidisten solujen ilmentämä laukaisinreseptori 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2)

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	5
2	MIKROGLIASOLUJEN ALKUPERÄ JA LUOKITTELU	6
2.1	MikroglIASolujen alkuperä	6
2.2	MikroglIASolujen luokittelu	6
3	MIKROGLIASOLUJEN TEHTÄVÄT HOMEOSTAASISSA JA TULEHDUKSESSA	8
3.1	MikroglIASolujen tehtävät homeostaasissa	8
3.2	MikroglIASolujen tehtävät tulehduksessa	9
4	MIKROGLIASOLUT AIVOJA RAPPEUTTAVISSA SAIRAUKSISSA	12
4.1	Yleisesti mikroglIASolujen merkityksestä aivoja rappeuttavissa sairauksissa	12
4.2	MikroglIASolut Alzheimerin taudissa	15
4.3	MikroglIASolut Parkinsonin taudissa	16
4.4	MikroglIASolut amyotrofisessa lateraaliskleroosissa	18
5	YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET	19
	LÄHDELUETTELO	20

1 JOHDANTO

Mikroglia-solut ovat keskushermoston makrofageja, joiden osuus kaikista aivojen soluista on noin 10 %. Mikroglia-soluilla on tärkeä merkitys aivoissa sekä homeostaasissa että sairauksissa [1].

Mikroglia-solut ylläpitävät monin eri tavoin aivojen terveyttä ja normaalia toimintaa. Fagosytoivina soluina ne puhdistavat aivokudosta solu- ja myeliini-jätteestä. Mikroglia-solut ovat myös vuorovaikutuksessa useiden eri keskushermoston solujen kanssa ja säätelevät esimerkiksi synapsien uudelleenmuokkausta, neuronien aktiivisuutta ja myeliinin määrää. Mikroglia-solut vastaavat myös aivojen immuunipuolustuksesta. Ne tarkkailevat aktiivisesti ympäristöään ja puolustavat aivokudosta mahdollisilta uhilta kuten infektioilta ja syöpäsoluilta [2].

Aivorappeumasairaudet on ryhmä sairauksia, joissa aivokudos rappeutuu etenevästi. Aivorappeumasairaudet johtuvat useimmiten proteiinien virheellisen laskostumisen vuoksi muodostuvista kertymistä. Kertymät häiritsevät hermosolujen normaalia toimintaa, mikä johtaa niiden vaurioitumiseen [1].

Mikroglia-soluilla on tärkeä merkitys aivorappeumasairauksissa. Mikroglia-solujen tehtävä on suojella aivokudosta, joten ne pyrkivät estämään proteiinikertymien leviämisen aivorappeumasairauksissa. Mikroglia-solujen aiheuttama tulehdus johtaa kuitenkin usein taudin kiihtymiseen. Mikroglia-solujen toiminta aivorappeumasairauksissa on edelleen huonosti tunnettua, mutta tutkimustietoa tarvitaan sairauksien ymmärtämiseen ja hoitomuotojen kehittämiseen [1].

Tässä tutkielmassa keskitytään mikroglia-solujen merkitykseen aivorappeumasairauksissa ja tarkastellaan tarkemmin mikroglia-solujen toimintaa Alzheimerin taudissa, Parkinsonin taudissa sekä amyotrofisessa lateraaliskleroosissa (ALS).

2 MIKROGLIASOLUJEN ALKUPERÄ JA LUOKITTELU

2.1 MikroglIASOLUJEN ALKUPERÄ

MikroglIASOLUJEN uskottiin pitkään olevan muidenkin keskushermoston solujen tavoin neuroektodermaalista alkuperää. MikroglIASOLUJEN on kuitenkin todettu olevan makrofagin kaltaisia soluja ja kuuluvan immuunisoluihin [3].

MikroglIASOLUT kehittyvät varhaisen alkionkehityksen aikana ruskuaispussin erytromyeloidisista esisolusta (EMP) [4]. Yleisesti makrofagit voivat olla peräisin ruskuaispussin EMP:stä, sikiön maksan hematopoeettisista kantasoluista tai aikuisen luuydinperäisistä monosyyteistä [3]. Ruskuaispussin esisolusta kehittyneet epäkypsät solut siirtyvät verisuonia pitkin kehittyvien aivojen parenkyymiin, joissa ne erilaistuvat ympäristön signaalien säätelminä mikroglIASOLUiksi [4].

MikroglIASOLUJEN lisäksi terveessä keskushermostossa on myös muita makrofagityyppejä. Alkionkehityksen aikana osa EMP:ista kulkeutuu keskushermoston rajapinnoille aivokalvoihin. Kyseisistä soluista kehittyä aivokalvojen, aivokammion suonipunoksen ja perivaskulaaritilojen makrofageja, joista käytetään yhteisnimitystä raja-alueen makrofagit (border-associated macrophages; BAM). Mikroympäristö vaikuttaa siis aivojen makrofagien erilaistumiseen. Raja-alueen makrofageilla on samankaltaisia tehtäviä kuin mikroglIASOLUILLA, eli ne osallistuvat keskushermoston homeostaasin ylläpitoon sekä immuunipuolustukseen [4].

2.2 MikroglIASOLUJEN LUOKITTELU

MikroglIASOLUT jaetaan muiden makrofagien tavoin kahteen luokkaan aktivaatiotapansa mukaan. Klassisen aktivaatiotien kautta aktivoituneet M1-tyypin mikroglIASOLUT ovat proinflammatorisia eli tulehdusta lisääviä, kun taas vaihtoehtoisen aktivaatiotien kautta aktivoituneet M2-tyypin mikroglIASOLUT ovat anti-inflammatorisia eli tulehdusta vähentäviä [1].

Proinflammatoriset M1-tyypin mikroglIASOLUT aktivoituvat esimerkiksi patogeenin havaitsemisen seurauksena. M1-mikroglIASOLUT toimivat tulehdusvasteessa ja erittävät proinflammatorisia sytokiineja. Tulehdusreaktio on tarpeellinen immuunipuolustuksessa, mutta liiallisella tulehduksella on neurotoksisia vaikutuksia [1].

M2-tyypin mikroglIASOLUT ovat anti-inflammatorisia ja edistävät kudosten parantumista. Ne erittävät anti-inflammatorisia sytokiineja ja kasvutekijöitä, mukaan lukien hermokasvutekijöitä. M2-tyypin mikroglIASOLUT ovat pääasiassa hermostoa suojelevia [1].

MikroglIASOLUJEN jaottelu edellä mainittuihin kahteen luokkaan yksinkertaistaa mikroglIASOLUJEN fenotyyppejä ja toimintaa hyvin paljon, sillä mikroglIASOLUT eivät useinkaan kuulu selkeästi yhteen luokkaan [1]. MikroglIASOLUJEN fenotyyppi määräytyy mikroympäristön vaikutuksesta, ja mikroglIASOLUT voivat muuttaa fenotyyppiään olosuhteiden muuttuessa. Perinteisen M1–M2-jaottelun sijaan

mikroglia soluilla ajatellaan olevan erilaisia toiminnallisia tiloja, kuten homeostaattinen, tulehduksellinen, kehityksenaikainen ja sairauksiin liittyvät tilat. Jaottelu M1- ja M2-luokkiin auttaa kuitenkin ymmärtämään mikroglia solujen tehtäviä erilaisissa olosuhteissa [1]. Seuraavissa luvuissa käsitellään tarkemmin mikroglia solujen fenotyyppiä ja toimintaa homeostaasissa, tulehduksessa sekä aivorappeumasairauksissa.

3 MIKROGLIASOLUJEN TEHTÄVÄT HOMEOSTAASISSA JA TULEHDUKSESSA

3.1 Mikrogliasolujen tehtävät homeostaasissa

Aiemmin mikrogliasolujen luultiin olevan homeostaattisissa oloissa vain passiivisia tarkkailijoita, jotka aktivoituvat tulehduksessa. Kyseinen oletamus on kuitenkin todistettu vääräksi, sillä mikrogliasolut osallistuvat moniin aivoissa tapahtuviin prosesseihin ja kommunikoivat keskushermoston muiden solutyyppeiden kanssa. Mikrogliasolut ovat siis välttämättömiä aivojen homeostaasin ylläpidossa [3].

Mikrogliasolut tarkkailevat jatkuvasti ympäristössään tapahtuvia muutoksia ja reagoivat esimerkiksi patogeeneihin, toksiineihin ja solujätteeseen. Mikrogliasolut ilmentävät lukuisia endogeenisten ligandien ja mikrobien havaitsemiseen tarkoitettuja proteiineja, kuten hahmontunnistus-, kemokiini- ja sytokiinireseptoreja sekä vasta-aineita sitovia Fc-reseptoreja. Mikrogliasolujen ilmentämät ympäristön tarkkailuun tarkoitetut proteiinit ovat erilaisia kuin muilla makrofageilla, mikä kuvastaa mikrogliasolujen erikoistumista omaan ympäristöönsä [5].

Homeostaattiset mikrogliasolut ovat runsaasti haaroittuneita [6]. Mikrogliasolut muodostavat aivoihin verkoston, jonka koostumus on tarkkaan säädelty ja vaihtelee eri aivoalueilla. Mikrogliasolujen soomaosat ovat verkostossa lähinnä paikallaan, mutta niiden haarakkeet liikkuvat aktiivisesti tarkkaillen aivojen tilaa. Mikrogliasolut säilyttävät jakautumiskykynsä koko elinkaarensa ajan ja ylläpitävät homeostaasissa populaatiotaan jakautumalla hitaasti ja tasaisesti. Monosyyttiperäiset solut eivät siis osallistu keskushermostossa mikroglia populaation ylläpitoon, vaikka useissa muissa kudoksissa ne vastaavat kudoksen makrofagien uusiutumista [7].

Mikrogliasolut ovat muidenkin makrofagien tapaan fagosytoivia soluja [3]. Ne puhdistavat aivokudosta tunnistamalla ja poistamalla muun muassa kuolleita ja ylimääräisiä soluja, myeliinijätettä sekä proteiinikertymiä. Fagosytoosi tapahtuu TAM-reseptorien välityksellä. TAM-reseptoreihin kuuluvat Mer ja Axl tunnistavat apoptoottiset solut ja muun fagosytoitavan materiaalin [8]. Normaalifysiologiassa Mer-reseptorin ilmentäminen on merkittävämpää kuin Axl-reseptorin, jonka ilmentäminen lisääntyy tulehduksessa. TAM-reseptoreilla on myös muita tärkeitä tehtäviä ja ne muun muassa säätelevät mikrogliasolujen haarakkeiden liikkumista. Vaikka ylimääräisten rakenteiden fagosytoiminen on homeostaasin kannalta välttämätöntä, mikrogliasolujen fagosytoosi voi yltyä liialliseksi, mikä aiheuttaa haittaa [3].

Mikrogliasolut auttavat ylläpitämään hermosolujen toimintaa [3]. Mikrogliasolut osallistuvat aivojen kehitykseen sikiöaikana säätelemällä synapsien aktiivisuutta ja poistamalla tarpeettomia synapseja fagosytoosilla. Lisäksi ne säätelevät neuronien määrää fagosytoimalla ylimääräisiä neuronien esiasteita. Mikrogliasolut muokkaavat hermoratoja myös syntymän jälkeen poistamalla tarpeettomia synapseja ja

neuroneita. Lisäksi ne vahvistavat olemassaolevia synapseja ja edistävät uusien muodostumista, millä on vaikutusta muistiin ja oppimiseen [1].

Synapsien muokkaamisen lisäksi mikroglia-solut edistävät hermoston viestinvälitystä säätelemällä neuronien aktiivisuutta viestimolekyylien välityksellä. Ne myös erittävät neuroneja ja hermoratoja ylläpitäviä hermokasvutekijöitä sekä edistävät neurogeneesiä kehityksen aikana. Neuronien aktiivisuuden ja terveydentilan tarkkailu tapahtuu mikroglia-solujen haarakkeiden välityksellä. Häiriöt mikroglia-solujen ja neuronien kommunikaatiossa johtavat muun muassa neuronien liialliseen aktiivisuuteen, mikä aiheuttaa kouristelukohtauksia [2], [9].

Mikroglia-solut kommunikoivat myös astrozyttien kanssa ja tekevät niiden kanssa yhteistyötä monissa tehtävissä. Astrozytit säätelevät mikroglia-solujen aktiivisuutta ja ohjaavat mikroglia-solujen haarakkeet mahdolliselle vauriopaikalle. Mikroglia-solut taas säätelevät monia astrozyttien toimintoja. Lisäksi mikroglia-solut ja astrozytit säätelevät yhdessä synapsien uudelleenmuo-vaamista ja kuolleiden solujen apoptoosia sekä hermovälittäjäainetasoja, millä on vaikutusta neuronien viestinvälitykseen [1], [2].

Mikroglia-solut säätelevät myeliinin muodostusta kommunikoimalla myeliiniä tuottavien solujen eli oligodendrosyyttien kanssa. Keskushermoston kehitysvaiheessa mikroglia-solut ylläpitävät oligodendrosyyttien esisoluja (OPC) ja edistävät niiden erilaistumista kypsiksi oligodendrosyyteiksi. Lisäksi mikroglia-solut estävät liiallista myeliinin muodostusta fagosytoimalla ylimääräiset OPC:t [9]. Myös aikuisella mikroglia-solut säätelevät myeliinin muodostusta kasvutekijävälitteisesti ja varmistavat siten myeliinin optimaalisen määrän ja laadun [10].

Lisäksi mikroglia-solut kommunikoivat aivojen endoteelisolujen kanssa. Mikroglia-solut säätelevät siten veri-aivoesteen läpäisevyyttä. Ne voivat myös lisätä immuunisolujen adheesiota edistävien molekyylien ilmentämistä endoteelisoluissa [2].

3.2 Mikroglia-solujen tehtävät tulehduksessa

Mikroglia-solut ovat pääasiallisia keskushermoston immuunipuolustuksesta vastaavia soluja. Ne reagoivat patogeeneihin, vaurioon sekä muihin keskushermoston tautitiloihin, mitä varten mikroglia-soluilla on erilaisia ympäristön havainnointiin tarkoitettuja reseptoreja [5]. Vaurioituneet solut voivat myös lähettää vaarasignaaleja, joihin mikroglia-solut reagoivat [3]. Jatkuvasti liikkeessä olevat mikroglia-solujen haarakkeet tunnistavat vaaran ja suunnistavat vauriopaikalle. Tulehduksen alkuvaiheessa tulehduspaikalla olevat mikroglia-solut jakautuvat nopeasti, jolloin niiden määrä lisääntyy paikallisesti. Tulehduksessa aktivoituneiden mikroglia-solujen kerääntymistä tulehduspaikalle kutsutaan mikrogliaosiksi.

Mikroglia-solut muuttavat fenotyyppiään nopeasti olosuhteiden muuttuessa. Aktivoiduttuaan inflammatoristen olosuhteiden vaikutuksesta mikroglia-solut muuttuvat pyöreämmiksi ja niiden

haarakkeet ohenevat sekä harvenevat. Vaihtoehtoisesti mikrogliaisolujen haaroittuminen saattaa lisääntyä entisestään, eli mikrogliaisolujen fenotyypinmuutokset inflammaatiassa ovat hyvin erilaisia. Mikrogliaisolujen muodon lisäksi muutoksia tapahtuu muun muassa niiden jakautumisessa, liikkumisessa ja geenien ilmentymisessä, mutta eri fenotyyppien vaikutusta solujen toimintaan ei vielä tunneta tarkasti [3].

Keskushermoston sairauksissa mikrogliaisolut suojelevat aivokudosta monin tavoin [2]. Tulehdukselliset mikrogliaisolut erittävät proinflammatorisia sytokiineja ja muita tulehdustekijöitä. Siten aloittavat ja ylläpitävät tulehdusreaktiota sekä houkuttelevat paikalle ja aktivoivat muita immuunisoluja. Mikrogliaisolujen tehtävänä on myös patogeenien ja vaurioituneiden solujen fagosytointi. Lisäksi aktivoituneet mikrogliaisolut kerääntyvät vaurioituneiden neuronien ympärille ja suojelevat niitä eksitotoksisuudelta eli suurille hermovälittäjäainemäärille altistumisesta aiheutavalta vauriolta [11].

Homeostaasissa keskushermostossa ei ole muita immuunisoluja mikrogliaisolujen ja BAM:ien lisäksi [2]. Neuroinflammaatiassa monosyyttiperäiset makrofagit voivat kuitenkin siirtyä veri-aivoesteen läpi keskushermostoon, jossa ne muuttuvat mikrogliaisolujen kaltaisiksi ja auttavat puolustusreaktiassa. Myös muita immuunisoluja, kuten T- ja B-soluja, voi saapua tulehduspaikalle. Keskushermostoon saapuvat immuunisolut tekevät mikrogliaisolujen kanssa yhteistyötä tulehdusreaktiassa. Mikrogliaisolut esimerkiksi edistävät T-solujen tulehdusreaktiota toimimalla antigenein esittelijöinä, ja T-solut puolestaan aktivoivat mikrogliaisoluja [9].

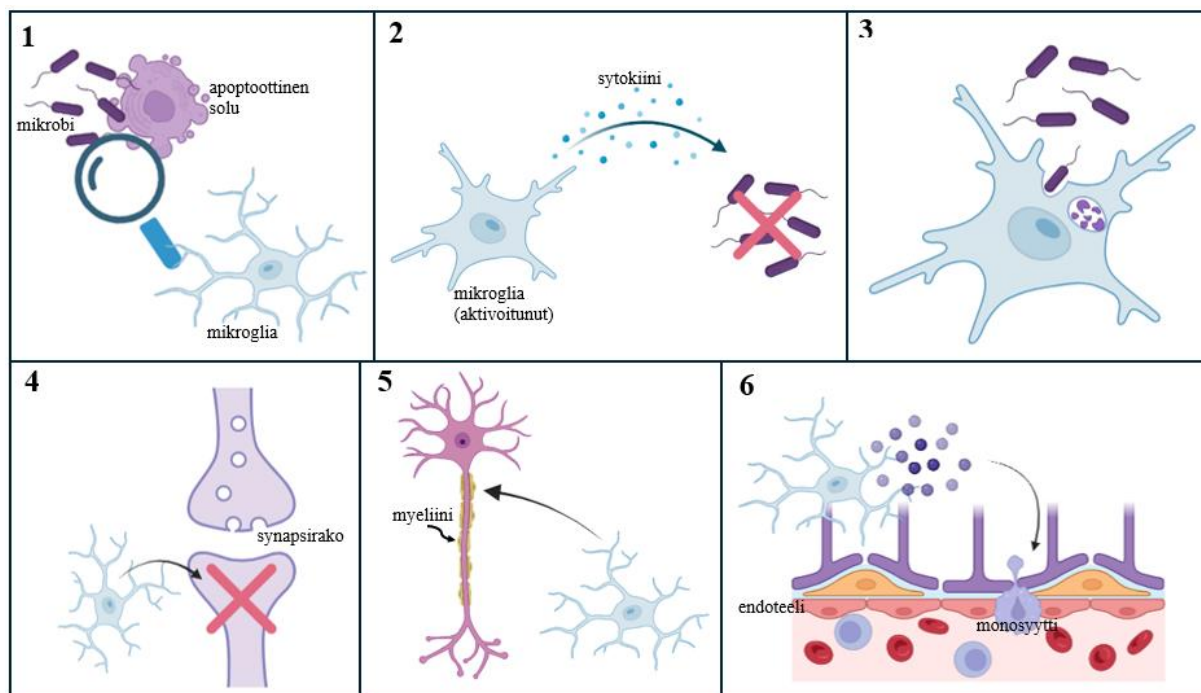
Taudinaiheuttajan tai muun vaaratekijän poistumisen jälkeen mikrogliaisolujen on tärkeää palata normaalitilaan, jotta pitkittynyt tulehdus ei aiheuta vaurioita [3]. Tulehduksen jälkeen ylimääräiset mikrogliaisolut poistuvat tulehduspaikalta apoptoosilla ja siirtymällä muille aivoalueille, ja mikrogliaisoluverkosto muodostetaan uudelleen. Verestä keskushermostoon siirtyneet monosyyttiperäiset makrofagit kuolevat apoptoosilla [12]. Mikrogliaisolut alkavat edistää kudosten korjausta ja erittää anti-inflammatorisia sytokiineja [3]. Myeliinin vaurioituuessa mikrogliaisolut edistävät remyelinaatiota fagosytoimalla vaurioituneen myeliinin ja tuottamalla myeliinin esiatetta [13].

Vaikka mikrogliaisolujen tehtävänä on suojella aivokudosta, niillä voi myös olla tuhoisia vaikutuksia aivoissa [9]. Neuroinflammaation pitkittyminen aiheuttaa neurotoksisuutta ja remyelinaation heikkenemistä [2], [9]. Häiriö fagosytoosin säätelyssä taas voi johtaa liialliseen neuronien, synapsien tai myeliinin hajottamiseen [3]. Monissa keskushermoston sairauksissa, kuten multipeliskleroosissa (MS), mikrogliaisolujen liiallinen fagosytoosi aiheuttaa aivokudoksen tuhoutumista. MS-taudissa sekä muissa neuroinflammatorisissa sairauksissa mikrogliaisolut voivat myös indusoida neurotoksisten astroosyyttien kehittymistä. Autoimmuunisairauksissa mikrogliaisoluille kehittyä jostain syystä normaalista poikkeava, kudostuhoa aiheuttava fenotyyppi [9].

Mikrogliaoluilla on muiden immuunisolujen tavoin immuniteetin tarkistuspisteitä (immune checkpoint), joiden tarkoituksena on estää tarpeetonta ja haitallista tulehdusreaktiota. Esimerkiksi fraktalkiinireseptori CX₃CR1 ja TREM2 toimivat mikrogliaoluilla tulehduksen negatiivisina

säätelijöinä. Kyseiset molekyylit säätelevät mikroglia solujen tarkkailutoimintaa, homeostaattista toimintaa ja immuunireaktiota [14], [15].

Mikroglia soluilla on siis paljon erilaisia tehtäviä, joilla ne ylläpitävät aivojen terveyttä. Mikroglia solujen tehtäviä normaalitilassa ja tulehduksessa on esitelty kuvassa 1.



Kuva 1. Mikroglia solujen tehtävät normaalitilassa ja tulehduksessa. Mikroglia solu on kuvissa vaaleansininen ulokkeellinen solu. **1.** Mikroglia solut tarkkailevat ympäristöään ja havaitsevat muutoksia kuten patogeeneja ja apoptoottisia soluja. **2.** Infektio tilanteessa mikroglia solut säätelevät tulehdusreaktiota erittämällä sytokiineja. **3.** Mikroglia solut puhdistavat aivokudosta fagosytoimalla muun muassa patogeeneja ja solujätettä. **4.** Mikroglia solut säätelevät neuronien verkostoa ja poistavat tarpeettomia synapseja sekä kehityksen aikana että aikuisella. Lisäksi mikroglia solut säätelevät neuronien viestinvälitystä ja erittävät hermokasvutekijöitä. **5.** Mikroglia solut säätelevät myeliinin muodostusta ja rakennetta kommunikoimalla oligodendrosyyttien kanssa. **6.** Mikroglia solut säätelevät veri-aivoesteen läpäisevyyttä kommunikoimalla endoteelisolujen kanssa. Tulehdustilanteessa mikroglia solut voivat houkutellessa paikalle keskushermoston ulkopuolisia immuunisoluja. Tehty Biorender-ohjelmalla.

4 MIKROGLIASOLUT AIVOJA RAPPEUTTAVISSA SAIRAUKSISSA

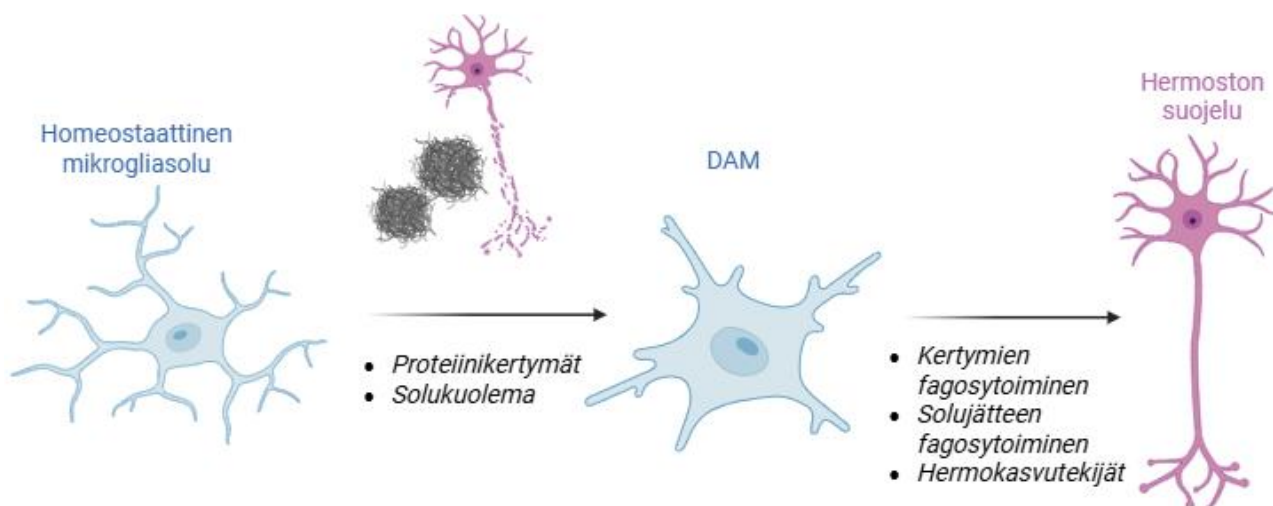
4.1 Yleisesti mikrogliaisolujen merkityksestä aivoja rappeuttavissa sairauksissa

Termiä neuroinflammatio käytetään laajasti erilaisten neurologisten sairauksien yhteydessä. Neurodegeneratiivisille, immunologisille ja geneettisille neurologisille sairauksille yhteistä on mikrogliaosi, mutta mikrogliaisolujen fenotyyppi ja toiminta kuitenkin eroavat erilaisten sairauksien välillä. Mikrogliaisolut nimittäin erilaistuvat ja toimivat ympäristönsä sääteleinä, ja eri sairauksissa olosuhteet voivat olla hyvin erilaiset [16], [17].

Reaktiivisia mikrogliaisoluja ilmenee useissa aivorappeumasairauksissa ja mikrogliaisolut osallistuvat sairauksien etenemiseen monin tavoin [18]. Aivorappeumasairauksissa mikrogliaisolut eroavat aiemmin kuvatuista homeostaattisista ja tulehduksellisista mikrogliaisoluista. Neurodegeneratiivisissa olosuhteissa mikrogliaisoluille kehittyy erityislaatuinen fenotyyppi, josta käytetään nimitystä hermorappeumaan liittyvä mikroglia (disease-associated microglia; DAM). Vaikka kaikkien aivorappeumasairauksien yhteydessä käytetään yhteistä termiä DAM, mikrogliaisolujen vaikutukset eri taudeissa sekä taudin eri vaiheissa ovat hyvin vaihtelevia [2]. Seuraavissa alaluvuissa kuvataan tarkemmin mikrogliaisoluja Alzheimerin taudissa, Parkinsonin taudissa ja ALS:ssa.

Mikrogliaisolujen fenotyyppimuutos aivorappeumasairauksissa on kaksivaiheinen prosessi, jossa homeostaattiset mikrogliaisolut saavat välivaiheen kautta DAM-fenotyyppin. Muutos välivaiheen soluiksi alkaa esimerkiksi hermorappeumatoistokuvioiden (neurodegeneration-associated molecular pattern; NAMP) tunnistamisen seurauksena. NAMP:t ovat aivorappeumasairauksissa esiintyviä normaalista poikkeavia rakenteita, joihin kuuluvat apoptoottiset solut, myeliinijäte, solujen ulkopuoliset proteiinikertymät ja lipidien hajoamistuotteet. NAMP-rakenteiden havainnointi toimii muun muassa TREM2-signaaloinnin välityksellä. Toisessa aktivaatiovaiheessa välivaiheen solut saavat DAM-fenotyyppin. Mikrogliaisolujen tarkistuspistemolekyylit toimivat DAM-fenotyyppin kehittymisen negatiivisina säätelijöinä, mutta tarkistuspisteiden toiminnan väheneminen edistää DAM-tyypin solujen kehittymistä [14].

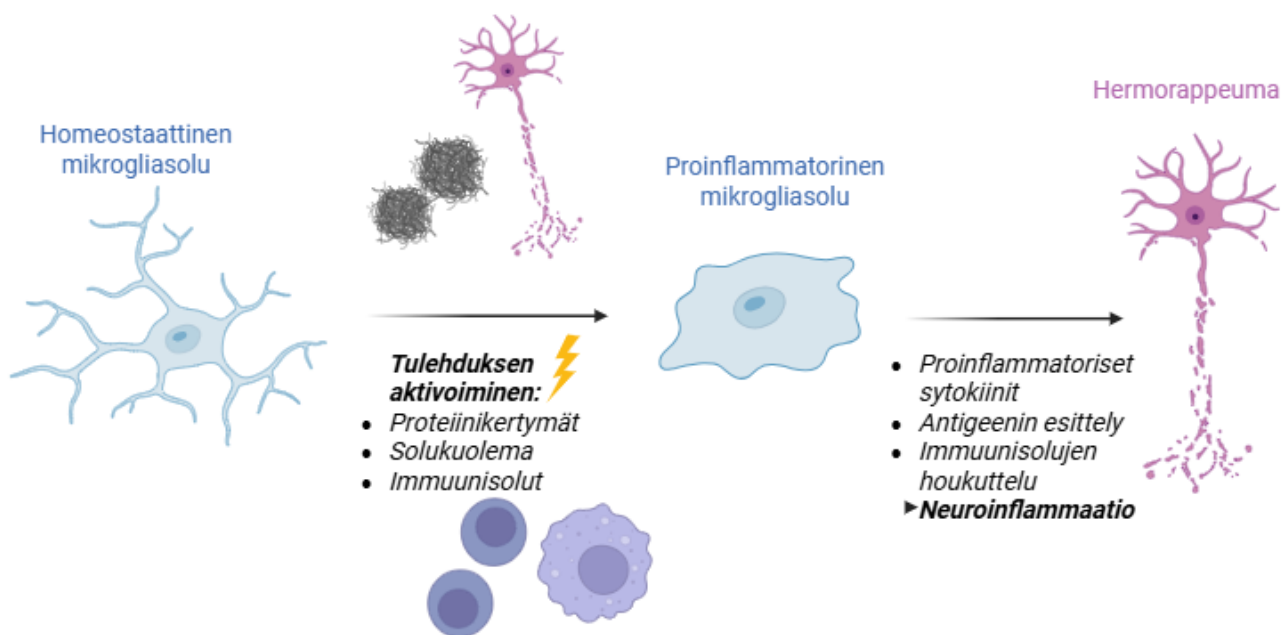
Mikrogliaisolut pyrkivät suojelemaan keskushermostoa aivorappeumasairauksilta, ja DAM on mikrogliaisolujen puolustusmekanismi aivorappeumasairauksia vastaan [14], [19]. DAM-tyypin solut pyrkivät estämään vaurion leväystä fagosytoimalla proteiinikertymiä ja kuolleita soluja [14], [19]. Kuvassa 2 on esiteltyä mikrogliaisolujen hyödyllisiä vaikutuksia aivorappeumasairauksissa.



Kuva 2. Mikroglia solujen hyödylliset vaikutukset aivorappeumasairauksissa. Proteiinikertymän tai apoptoottisen solun havaittuaan mikroglia soluille kehittyy aivorappeumasairauksille ominainen DAM-fenotyyppi. DAM-tyyppin solut suojelevat hermostoa ja hidastavat aivorappeumasairauksien etenemistä fagosytoimalla proteiinikertymiä ja solujätettä sekä erittämällä hermostoa suojelevia aineita kuten hermokasvutekijöitä. Tehty Biorender-ohjelmalla.

Aivorappeumasairauksissa mikroglia solujen toiminta voi kuitenkin häiriintyä, jolloin ne eivät kykene suojelemaan kudosta proteiinikertymiltä, vaan saattavat jopa aiheuttaa proteiinikertymien määrän lisääntymistä [18]. Vaarasignaalit edistävät mikroglia solujen tulehdusreaktiota, mikä johtaa neuroinflammaatioon ja aiheuttaa aivorappeuman kiihtymistä. Tulehduksellisilla mikroglia soluilla fagosytoosi heikkenee, jolloin ne eivät kykene poistamaan proteiinikertymiä. Toisaalta mikroglia solujen fagosytoosi voi myös yltyä liialliseksi aivorappeumasairauksissa [14]. Fagosytoosin häiriön seurauksena mikroglia solut alkavat fagosytoida myös toimivia synapseja, mikä johtaa palautumattomiin muistihäiriöihin [14]. Aivorappeumasairauksissa mikroglia solut voivat myös edistää astroosyyttien aktivaatiota tulehdukselliseen suuntaan [18]. Proinflammatorisilla astroosyyteillä hermoston tukeminen häiriintyy ja ne aiheuttavat neurotoksisuutta edistämällä neuroinflammaatiota.

Perifeeriset immuunisolut saattavat infiltroitua keskushermostoon myös aivorappeumasairauksissa. Keskushermostoon infiltroituvat immuunisolut voivat lisätä mikroglia solujen aktivaatiota ja siten pahentaa tulehdusta ja kiihdyttää taudin etenemistä. Perifeeristen immuunisolujen merkitystä aivorappeumasairauksissa ei kuitenkaan vielä tunneta tarkasti [18], [22]. Mikroglia solujen haitallisia vaikutuksia aivorappeumasairauksissa on esitelty kuvassa 3.



Kuva 3. Mikroglia solujen haitalliset vaikutukset aivorappeumasairauksissa. Pitkäaikainen proteiinikertymille sekä apoptoottisten solujen vaarasignaaleille altistuminen edistää mikroglia solujen muuttumista tulehdukselliseksi. Lisäksi muut immuunisolut aktivoivat mikroglia solujen tulehdusreaktiota. Proinflammatoriset mikroglia solut edistävät tulehdusta erittämällä sytokiineja, esittelemällä antigeenia ja houkuttelemalla keskushermostoon muita immuunisoluja. Mikroglia solujen aiheuttama neuroinflammaatio aiheuttaa neurotoksisuutta ja kiihdyttää hermoston rappeutumista. Tehty Biorender-ohjelmalla.

Mikroglia solujen merkitys aivorappeumasairauksissa voi siis olla joko hyödyllinen tai haitallinen, ja mikroglia solujen toimintaan vaikuttavia tekijöitä ei tarkkaan tunneta. Mikroglia solujen merkitys aivorappeumasairauksissa riippuu usein taudin vaiheesta. Taudin alkuvaiheessa mikroglia solut suojelevat keskushermostoa muun muassa poistamalla proteiinikertymiä. Toisaalta liiallinen proteiinikertymille altistuminen johtaa mikroglia solujen toiminnan häiriintymiseen, mikä pahentaa tautia [18]. Mikroglia solujen toiminnan häiriintymisestä johtuva tulehdusreaktio ja synapsien hajottaminen kiihdyttää aivorappeumasairauksien etenemistä [14], [20].

Mikroglia solujen toimintaan voi vaikuttaa ilmeisesti se, mikä molekyyli toimii mikroglia soluja aktivoivana NAMP-rakenteena, ja minkä signaalintireitin kautta aktivaatio tapahtuu [21]. Osa NAMP-rakenteista voi edistää sellaista fenotyypimuutosta, joka johtaa mikroglia solujen haitalliseen toimintaan aivorappeumasairauksissa. Esimerkiksi TREM2–APOE-reitin kautta aktivoituneet mikroglia solut ovat haitallisia. TREM2–APOE-reitillä TREM2-reseptorin aktivoituminen saa mikroglia soluissa aikaan APOE-signaalin, mikä johtaa homeostaattisen fenotyypin katoamiseen. Syynä aivorappeumasairauksien kehittymiselle voivat myös olla mikroglia solujen toimintaa säätelevissä geneissä tapahtuvat mutaatiot [15]. Esimerkiksi mutaatio mikroglia solun tarkistuspistemolekyyliissä johtaa mikroglia solujen tulehdusreaktion säätelyhäiriöön, mikä lisää neurodegeneratiivisten sairauksien riskiä tai pahentaa jo kehittyneen taudin etenemistä.

Koska mikroglia soluilla on tärkeä osuus neurodegeneratiivisten sairauksien kehittämisessä, niihin kohdistuvia hoitomuotoja on tutkittu aivorappeumasairauksien hoidossa [14]. Yleisin hoitokeino on mikroglia solujen aiheuttaman neuroinflammation säätely. Neuroinflammationia voidaan hillitä estämällä jotakin tulehduksessa aktivoituvaa signalointireittiä, kuten NF- κ B-reittiä, estämällä kyseisen signalointireitin geenien transkriptiota. Vaihtoehtoisesti hoidoilla voitaisiin esimerkiksi ohjata mikroglia solujen toimintaa hermostoa suojelemaan suuntaan. Esimerkiksi immunitarkistuspistemolekyylien inhibiittoreilla voidaan edistää mikroglia solujen muutosta hyödylliseksi DAM-tyypiksi. Toisaalta TREM2–APOE-reitin estolla mikroglia solut voidaan palauttaa homeostaattisiksi, jolloin niiden aiheuttama aivorappeuma vähenee [21].

4.2 Mikroglia solut Alzheimerin taudissa

Alzheimerin tauti on yleisin vanhuudenaikaista dementiaa aiheuttava sairaus. Aivojen rappeutuminen aiheutuu β -amyloidipeptidien muodostamista solunulkoisista ja tau-proteiinin muodostamista solunsisäisistä kertymistä. Mikroglia soluilla on suuri merkitys taudin kehittämisessä [18].

Alzheimerin taudissa β -amyloidipeptidien sakkautuminen saa aikaan mikroglia solujen aktivaation, minkä seurauksena amyloidiplakkien lähellä sijaitseville mikroglia soluille kehittyy DAM-fenotyyppi [19]. Mikroglia solujen muutos DAM-tyypiksi on vaiheittaista ja seuraa Alzheimerin taudin kehitysprosessia, eli fenotyyppimuutoksen ensimmäiset vaiheet tapahtuvat taudin alussa ja myöhemmät taudin loppuvaiheessa. DAM-tyypin mikroglia solut fagosytoivat amyloidiplakkeja, mikä suojelee aivorappeumalta. Lisäksi mikroglia solut kerääntyvät amyloidiplakkien ympärille muodostaen suojelevan rajapinnan [23]. Ne muuttavat plakkien koostumusta tiiviimmäksi ja estävät mahdollisesti neurotoksisten β -amyloidi-42-säikeiden kertymistä. Lisäksi mikroglia solujen haarakkeet estävät mahdollisesti plakkien leviämistä toimimalla fyysisenä rajapintana [23].

Alzheimerin taudissa mikroglia solujen fenotyyppimuutos tapahtuu kahdessa vaiheessa, eli homeostaattiset mikroglia solut muuttuvat välivaiheen kautta DAM-soluiksi. Ensimmäisen aktivaatiovaiheen mekanismia ei vielä tunneta, mutta aktivaatio on TREM2-molekyylistä riippumaton. Välivaiheen mikroglia solut aktivoituvat hermorappeumatoistokuvion tunnistamisen seurauksena ja ilmentävät osaa DAM-tyypin soluille tyypillisistä geeneistä. Lisäksi homeostaattisten tarkistuspistemolekyylien ilmeneminen vähenee. Toinen aktivaatiovaihe tapahtuu TREM2-molekyylin välityksellä ja johtaa lopullisen DAM-fenotyyppin kehittymiseen ja fagosytoosi- sekä lipidimetabolia-aktiivisuuden lisääntymiseen [19].

Mikroglia solut suojelevat aivoja Alzheimerin taudissa fagosytoimalla vioittuneita synapseja. Amyloidiplakkien lähellä sijaitsevat reaktiiviset mikroglia solut poistavat vioittuneita synapseja TREM2-välitteisesti, mikä estää vaurion leviämistä. TREM2:ta ilmentävien mikroglia solujen merkitys

on hermostoa suojeleva ja kyseiset mikroglia-solut estävät dementian kehittymistä. Lisäksi TREM2:ta ilmentävillä mikroglia-soluilla on anti-inflammatorinen vaikutus [18], [24].

Toisaalta synapsien poistamisen säätelyhäiriö johtaa myös terveiden synapsien hajottamiseen, mikä aiheuttaa aivorappeumaa ja kognitiivisen toiminnan häiriötä. Mikroglia-solut saattavat fagocytoosin säätelyhäiriön seurauksena alkaa poistaa terveitä synapseja jo varhaisessa Alzheimerin taudin vaiheessa ennen amyloidiplakkien muodostumista. Synapsien poisto tapahtuu komplementtijärjestelmän välityksellä. Komplementtivälitteistä synapsien muovaamista tapahtuu kehityksen aikana, ja toiminta aktivoituu uudelleen virheellisesti neurodegeneraatiossa. Synapsien liiallista hajottamista aiheuttaa β -amyloidi, joka lisää synapsien poistoon osallistuvan komplementtijärjestelmän aktivaatiota. Tämä aiheuttaa komplementin osien kerääntymistä synapseihin, mikä saa mikroglia-solut fagocytoimaan synapseja. Mikroglia-solujen vaikutus ei välttämättä siis ole Alzheimerin taudin alkuvaiheessa pelkästään suojeleva [14], [25].

Mikroglia-solujen aktivaatioreittejä Alzheimerin taudissa on erilaisia, ja signaalintireitti vaikuttaa merkittävästi mikroglia-solujen toimintaan [21]. Apolipoproteiini E (APOE) voi säädellä mikroglia-solujen aktivaatiota neurodegeneraatiossa. Apoptoottisten neuronien fagocytointi saa mikroglia-soluissa aikaan TREM2–APOE-signaaloinnin kautta tapahtuvan fenotyypinmuutoksen, mikä johtaa mikroglia-solujen toimintahäiriöiden kehittymiseen. APOE-signaali johtaa mikroglia-soluissa homeostaattisten geenien ilmentämisen vähentämiseen sekä inflammatoristen geenien ilmentämisen lisäämiseen. APOE:n aikaansaama fenotyypinmuutos aiheuttaa siis neuroinflammaatiota ja johtaa myös mikroglia-solujen toleranssin heikentymiseen. Inflammasomit eli inflammatoriset proteiini-kompleksit voivat myös aiheuttaa mikroglia-solujen aktivaatiota, mikä voi lisätä amyloidiplakkien muodostumista [26]. Inflammasomien aikaansaaman aktivaation seurauksena mikroglia-solut alkavat tuottaa proteiinia, joka sitoutuu β -amyloidiin ja aiheuttaa proteiinikertymien muodostusta.

Alzheimerin taudin merkittävimmät riskigeenit ovat mikroglia-solujen aktivaatioon ja toiminnan säätelyyn osallistuvia geenejä. Suurinta osaa Alzheimerin taudin riskigeeneistä ilmenetään joko pelkästään tai pääasiassa mikroglia-soluissa, mikä kuvastaa mikroglia-solujen suurta vaikutusta taudin kehittymiseen. Mutaatiot APOE- ja TREM2-geeneissä ovat merkittäviä Alzheimerin taudin riskitekijöitä. Alzheimerin taudin riskiä lisää aktiivisuuden väheneminen geenissä, jonka ilmeneminen lisääntyy suojelevalla DAM-fenotyypillä. Aktiivisuuden lisääntyminen geenissä, jonka ilmeneminen vähenee DAM-fenotyypissä, taas lisää herkkyyttä taudille [14].

4.3 Mikroglia-solut Parkinsonin taudissa

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin aivorappeumasairaus Alzheimerin taudin jälkeen. Parkinsonin taudille on tyypillistä dopaminergisten neuronien tuhoutuminen substantia nigra pars compactan alueella ja aivoihin kertyvät väärinlaskostuneen α -synukleinin muodostamat Lewyn kappaleet [18].

Taudin edetessä neuronikatoa tapahtuu substantia nigran lisäksi myös muilla aivoalueilla. α -synukleiinikertymillä on suora hermostotoksinen vaikutus, minkä lisäksi ne saavat aikaan mikrogliaisolujen aktivaatiosta aiheutuvaa neuroinflammaatiota. Mikrogliaisolujen sekä muiden solutyypin aiheuttamalla neuroinflammaatiolla on merkittävä vaikutus Parkinsonin taudin etenemiseen [27]. Parkinsonin taudin syyt ovat vielä epäselviä, mutta tiedetään, että sekä geneettiset tekijät että tietyt ympäristötekijät voivat lisätä taudin riskiä [1].

Parkinsonin taudissa mikrogliaisoluille kehittyy DAM-fenotyyppi solunulkoisen α -synukleiinin tunnistamisen seurauksena [28]. Fenotyyppimuutoksen mekanismi on todennäköisesti erilainen kuin Alzheimerin taudissa, mutta sitä ei vielä tunneta tarkkaan [29]. Taudin alkuvaiheessa mikrogliaisolut ottavat sisään ja hajottavat solunulkoisia α -synukleiinikertymiä [30]. α -synukleiini aktivoi mikrogliasoluja, mikä johtaa niiden toiminnan häiriöön. Aktivaation seurauksena mikrogliaisolujen fagosytoosi sekä sisäänotettujen proteiinien hajotus heikkenevät. Parkinsonin taudin edetessä mikrogliaisolujen kyky hajottaa proteiinikertymiä vähenee. Proteiinin hajotuksen häiriö taas johtaa proteiinikertymien kerääntymiseen mikrogliaisolujen sisään. Fagosytoosissa toimiva reseptori Axl aiheuttaa mahdollisesti mikrogliaisolujen fagosytoosin häiriintymistä [8].

Parkinsonin taudissa vaurioalueella sijaitsevat mikrogliaisolut jakautuvat ja muuttuvat tulehdusta edistäviksi [31]. Mikrogliaisolut menettävät homeostaattisen fenotyyppinsä ja alkavat aktivaation seurauksena erittää proinflammatorisia sytokiineja. Mikrogliaisolujen aiheuttama neuroinflammaatio vahingoittaa dopaminergisiä neuroneita, mikä aiheuttaa aivorappeumaa [28].

Parkinsonin taudissa mikrogliaisolujen lisäksi raja-alueen makrofagit (BAM) aktivoituvat α -synukleiinin tunnistamisen seurauksena, ja niillä on tärkeä merkitys taudin patogeneesissä. Niille kehittyy fenotyyppi, josta käytetään nimitystä hermorappeumaan liittyvät raja-alueen makrofagit (disease-associated BAM; DaBAM). DaBAM-tyypin solut osallistuvat tulehdusreaktioon houkuttelemalla keskushermostoon perifeerisiä immuunisoluja ja toimimalla antigeenin esittelijöinä T-soluille. Ne säätelevät siis keskushermoston ulkopuolisten immuunisolujen aiheuttamaa neuroinflammaatiota [28].

Parkinsonin taudissa monosyytit ja T-solut osallistuvat myös tulehdusreaktioon. Aivoihin infiltroituvat monosyytit voimistavat mikrogliaisolujen tulehdusreaktiota ja siten kiihdyttävät aivorappeumaa. T-soluista erityisesti CD4-positiivisten solujen ajatellaan olevan merkittäviä Parkinsonin taudissa [28].

Mutaatio LRRK2-geenissä on yleisin Parkinsonin taudin geneettinen riskitekijä. LRRK2-geenin yli-ilmentäminen mikroglia soluissa aiheuttaa tulehdusta Parkinsonin taudissa. Altistuminen α -synukleiinille aiheuttaa LRRK2-geenin yli-ilmentämistä mikroglia soluissa, mikä aktivoi tulehdusreaktiota. LRRK2:n esto taas suojelee tulehdukselta ja aivorappeumalta Parkinsonin taudin eläinmallissa [32].

4.4 Mikroglia solut amyotrofisessa lateraaliskleroosissa

Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) on etenevä neurodegeneratiivinen sairaus, jossa väärin laskostuneen superoksididismutaasi 1:n (SOD1) kertyminen motoneuroneihin aiheuttaa niiden tuhoutumista. Motoneuronien asteittainen kato aiheuttaa lihasheikkoutta ja johtaa vähitellen kuolemaan. Taudin aiheuttaja ei ole vielä tiedossa, mutta taudin riskiä lisää mutaatio tietyissä geeneissä, kuten SOD1-geenissä. Mikroglia solujen aktivaatiolla on tärkeä osa ALS:n patogeneesissä [1].

ALS:ssa mikroglia solujen aktivaatiosta johtuva neuroinflammaatio on tärkeässä osassa taudin patogeneesissä. Vaurioituneiden neuronien lähellä sijaitseville mikroglia soluille kehittyy DAM-fenotyyppi, joka muistuttaa osittain muissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa ilmeneviä DAM-tyyppin mikroglia soluja [19]. ALS:ssa aggregoitunut SOD1 ja vaurioituneiden motoneuronien lähettämät vaarasignaalit aktivoivat motoneuronien lähellä sijaitsevia mikroglia soluja. DAM-fenotyyppin soluja ilmenee erityisesti siis lannerangan alueen selkäytimessä [33], [34].

Taudin alkuvaiheessa ennen oireiden ilmenemistä mikroglia solujen vaikutus ALS:ssa on hyödyllinen. Mikroglia solut voivat muuttua anti-inflammatorisiksi, jolloin ne estävät tulehdusreaktiota ja suojelevat neuroneja [35]. ALS:ssa T-solut vaikuttavat mikroglia solujen toimintaan ja edistävät niiden hermostoa suojelevia vaikutuksia [37]. Motoneuronien vaurion seurauksena mikroglia solut houkuttelevat selkäytimen T-soluja, jotka säätelevät mikroglia solujen immuunivastetta. T-solut edistävät hyödyllistä tulehdusreaktiota ja hermoston suojelua saamalla mikroglia solut ilmentämään hermokasvutekijöitä.

Mikroglia solujen tulehdusreaktio aiheuttaa haittaa ALS:ssa [36]. Taudin puhkeamisen aikoihin mikroglia solut muuttuvat inflammatorisiksi ja saattavat aiheuttaa jopa neurotoksisuutta. Inflammatorisilla mikroglia soluilla fagosytoosi vähenee, jolloin ne eivät kykene enää poistamaan proteiinikertymiä ja solujätettä. Mikroglia soluilla immuunivasteen säätely häiriintyy kroonisen aktivaation vuoksi, sillä solut uupuvat eivätkä enää reagoi vaarasignaaleihin asianmukaisella tavalla. Tämä johtaa konrolloimattomaan, liialliseen tulehdusreaktioon ja sytokiinien eritykseen. Lisäksi astrosyytit sekä keskushermostoon siirtyvät monosyytit ja T-solut edistävät neuroinflammaatiota [34].

Mikroglia solujen hyödyllisyyttä tai haitallisuutta ALS:ssa ei ole vielä pystytty selvittämään tarkkaan, ja mikroglia solujen vaikutukset ovat vaihtelevia. Mikroglia solujen merkitys ALS:ssa riippuu luultavasti taudin vaiheesta. Alkuvaiheessa motoneuronien sisäiset SOD1-kertymät eivät vaikuta mikroglia soluihin, jolloin ne säilyttävät homeostaattiset toimintonsa ja kykenevät suojelemaan hermosoluja. SOD1-kertymien lisääntyminen kuitenkin johtaa mikroglia solujen aktivaatioon ja tulehdusreaktioon [1], [38]. Kuten Alzheimerin taudissa, myös ALS:ssa mikroglia solut voivat aktivoitua TREM2–APOE-reitin kautta, jolloin niillä on samankaltaisia haitallisia vaikutuksia kuin Alzheimerin taudissa [19].

5 YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Mikrogliaisolut ovat keskushermoston makrofageja ja niillä on tärkeä merkitys sekä homeostaasissa että sairauksissa. Homeostaasissa mikrogliaisolut ylläpitävät terveiden aivojen toimintaa muun muassa puhdistamalla aivoja solu- ja myeliinijätteestä, osallistumalla synapsien muokkaukseen ja säätelemällä myeliinin muodostusta. Mikrogliaisolut puolustavat aivoja uhilta kuten patogeeneilta ja syöpäsoluilta käynnistämällä tulehdusreaktion.

Koska mikrogliaisolut ovat tärkeitä keskushermoston normaalitoiminnan sekä puolustuksen kannalta, niillä on suuri vaikutus myös erilaisten keskushermoston sairauksien kehittymiseen ja etenemiseen. Mikrogliaisolulla on todettu olevan tärkeä merkitys aivorappeumasairauksissa, mutta niiden toimintaa ja vaikutuksia kyseisissä sairauksissa ei vielä tunneta täydellisesti.

Mikrogliaisolulla on aivorappeumasairauksissa hyvin erilaisia vaikutuksia. Mikrogliaisolujen hyödyllisiä vaikutuksia ovat muun muassa proteiinikertymien fagosytoiminen ja hermostoa suojelevien aineiden erityis. Hyödylliset mikrogliaisolut suojelevat hermostoa ja hidastavat aivorappeumasairauksien etenemistä. Mikrogliaisolujen aikaansaama tulehdus sen sijaan aiheuttaa hermostotoksisuutta ja kiihdyttää aivorappeumaa. Mikrogliaisolujen muuttumista tulehduksellisiksi aiheuttaa esimerkiksi pitkäaikainen proteiinikertymille altistuminen. Kaikkia mikrogliaisolujen toimintaan vaikuttavia tekijöitä ei tunneta, mutta mikrogliaisolujen vaikutus voi riippua esimerkiksi taudin vaiheesta.

Mikrogliaisoluihin kohdennetut lääkkeet voisivat olla tehokkaita aivorappeumasairauksien hoidossa, koska mikrogliaisolulla on niin suuri merkitys aivorappeumasairauksissa. Tällä hetkellä aivorappeumasairauksiin ei ole tehokkaita hoitoja, sillä nykyiset lääkkeet lieventävät oireita ja hidastavat taudin etenemistä, eli uusille lääkkeille on tarvetta. Mikrogliaisolujen aiheuttaman tulehduksen esto on eniten tutkittu lääkevaikutuskohde, mutta muitakin mahdollisia vaikutusmekanismeja on tutkittu.

Mikrogliaisolujen tutkimusta tarvitaan, jotta voidaan paremmin ymmärtää niiden toimintaa aivorappeumasairauksissa. Tämä voi tulevaisuudessa mahdollistaa mikrogliaisoluihin kohdistettujen hoitojen kehittämisen.

LÄHDELUETTELO

- [1] M. Colonna ja O. Butovsky, ”Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration”, 26. huhtikuuta 2017, *Annual Reviews Inc.* doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358.
- [2] C. Pallarés-Moratalla ja G. Bergers, ”The ins and outs of microglial cells in brain health and disease”, 2024, *Frontiers Media SA.* doi: 10.3389/fimmu.2024.1305087.
- [3] M. Prinz, S. Jung, ja J. Priller, ”Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts”, 3. lokakuuta 2019, *Cell Press.* doi: 10.1016/j.cell.2019.08.053.
- [4] A. Dalmau Gasull *ym.*, ”The niche matters: origin, function and fate of CNS-associated macrophages during health and disease”, 1. kesäkuuta 2024, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.* doi: 10.1007/s00401-023-02676-9.
- [5] S. E. Hickman *ym.*, ”The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing”, *Nat Neurosci*, vsk. 16, nro 12, ss. 1896–1905, 2013, doi: 10.1038/nn.3554.
- [6] A. Nimmerjahn, F. Kirchhoff, ja F. Helmchen, ”Neuroscience: Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo”, *Science (1979)*, vsk. 308, nro 5726, ss. 1314–1318, touko 2005, doi: 10.1126/science.1110647.
- [7] B. Ajami, J. L. Bennett, C. Krieger, W. Tetzlaff, ja F. M. V. Rossi, ”Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life”, *Nat Neurosci*, vsk. 10, nro 12, ss. 1538–1543, joulu 2007, doi: 10.1038/nn2014.
- [8] L. Fourgeaud *ym.*, ”TAM receptors regulate multiple features of microglial physiology”, *Nature*, vsk. 532, nro 7598, ss. 240–244, huhti 2016, doi: 10.1038/nature17630.
- [9] K. Borst, A. A. Dumas, ja M. Prinz, ”Microglia: Immune and non-immune functions”, 12. lokakuuta 2021, *Cell Press.* doi: 10.1016/j.immuni.2021.09.014.
- [10] N. B. McNamara *ym.*, ”Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity”, *Nature*, vsk. 613, nro 7942, ss. 120–129, tammi 2023, doi: 10.1038/s41586-022-05534-y.
- [11] R. Fekete *ym.*, ”Microglia control the spread of neurotropic virus infection via P2Y12 signalling and recruit monocytes through P2Y12-independent mechanisms”, *Acta Neuropathol*, vsk. 136, nro 3, ss. 461–482, syys 2018, doi: 10.1007/s00401-018-1885-0.
- [12] A. G. Spiteri *ym.*, ”High-parameter cytometry unmasks microglial cell spatio-temporal response kinetics in severe neuroinflammatory disease”, *J Neuroinflammation*, vsk. 18, nro 1, joulu 2021, doi: 10.1186/s12974-021-02214-y.
- [13] S. A. Berghoff *ym.*, ”Microglia facilitate repair of demyelinated lesions via post-squalene sterol synthesis”, *Nat Neurosci*, vsk. 24, nro 1, ss. 47–60, tammi 2021, doi: 10.1038/s41593-020-00757-6.
- [14] A. Deczkowska, H. Keren-Shaul, A. Weiner, M. Colonna, M. Schwartz, ja I. Amit, ”Disease-Associated Microglia: A Universal Immune Sensor of Neurodegeneration”, 17. toukokuuta 2018, *Cell Press.* doi: 10.1016/j.cell.2018.05.003.

- [15] S. Hickman, S. Izzy, P. Sen, L. Morsett, ja J. El Khoury, "Microglia in neurodegeneration", 1. lokakuuta 2018, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/s41593-018-0242-x.
- [16] C. Sousa *ym.*, "Single-cell transcriptomics reveals distinct inflammation-induced microglia signatures", *EMBO Rep*, vsk. 19, nro 11, marras 2018, doi: 10.15252/embr.201846171.
- [17] B. Ajami *ym.*, "Single-cell mass cytometry reveals distinct populations of brain myeloid cells in mouse neuroinflammation and neurodegeneration models", *Nat Neurosci*, vsk. 21, nro 4, ss. 541–551, huhti 2018, doi: 10.1038/s41593-018-0100-x.
- [18] C. Gao, J. Jiang, Y. Tan, ja S. Chen, "Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets", 1. joulukuuta 2023, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41392-023-01588-0.
- [19] H. Keren-Shaul *ym.*, "A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease", *Cell*, vsk. 169, nro 7, ss. 1276-1290.e17, kesä 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.05.018.
- [20] T. R. Jay *ym.*, "Disease Progression-Dependent Effects of TREM2 Deficiency in a Mouse Model of Alzheimer's Disease", *The Journal of Neuroscience*, vsk. 37, nro 3, ss. 637–647, tammi 2017, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2110-16.2016.
- [21] S. Krasemann *ym.*, "The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases", *Immunity*, vsk. 47, nro 3, ss. 566-581.e9, syys 2017, doi: 10.1016/j.immuni.2017.08.008.
- [22] M. Prinz ja J. Priller, "The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease", *Nat Neurosci*, vsk. 20, nro 2, ss. 136–144, helmi 2017, doi: 10.1038/nn.4475.
- [23] C. Condello, P. Yuan, A. Schain, ja J. Grutzendler, "Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A β 42 hotspots around plaques", *Nat Commun*, vsk. 6, tammi 2015, doi: 10.1038/ncomms7176.
- [24] A. Fracassi, M. Marcatti, B. Tumurbaatar, R. Woltjer, S. Moreno, ja G. Tagliabatella, "TREM2-induced activation of microglia contributes to synaptic integrity in cognitively intact aged individuals with Alzheimer's neuropathology", *Brain Pathology*, vsk. 33, nro 1, tammi 2023, doi: 10.1111/bpa.13108.
- [25] S. Hong *ym.*, "Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models", *Science (1979)*, vsk. 352, nro 6286, ss. 712–716, touko 2016, doi: 10.1126/science.aad8373.
- [26] C. Venegas *ym.*, "Microglia-derived ASC specks crossseed amyloid- β in Alzheimer's disease", *Nature*, vsk. 552, nro 7685, ss. 355–361, joulu 2017, doi: 10.1038/nature25158.
- [27] T. R. Hammond *ym.*, "Single-Cell RNA Sequencing of Microglia throughout the Mouse Lifespan and in the Injured Brain Reveals Complex Cell-State Changes", *Immunity*, vsk. 50, nro 1, ss. 253-271.e6, tammi 2019, doi: 10.1016/j.immuni.2018.11.004.
- [28] A. M. Schonhoff *ym.*, "Border-associated macrophages mediate the neuroinflammatory response in an alpha-synuclein model of Parkinson disease", *Nat Commun*, vsk. 14, nro 1, joulu 2023, doi: 10.1038/s41467-023-39060-w.

- [29] R. R. Samant, D. G. Standaert, ja A. S. Harms, "The emerging role of disease-associated microglia in Parkinson's disease", 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fncel.2024.1476461.
- [30] H.-J. Lee, J.-E. Suk, E.-J. Bae, ja S.-J. Lee, "Clearance and deposition of extracellular α -synuclein aggregates in microglia", *Biochem Biophys Res Commun*, vsk. 372, nro 3, ss. 423–428, elo 2008, doi: 10.1016/j.bbrc.2008.05.045.
- [31] S. Smajić *ym.*, "Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state", *Brain*, vsk. 145, nro 3, ss. 964–978, huhti 2022, doi: 10.1093/brain/awab446.
- [32] J. P. L. Daher, L. A. Volpicelli-Daley, J. P. Blackburn, M. S. Moehle, ja A. B. West, "Abrogation of α -synuclein-mediated dopaminergic neurodegeneration in LRRK2-deficient rats", *Proc Natl Acad Sci U S A*, vsk. 111, nro 25, ss. 9289–9294, kesä 2014, doi: 10.1073/pnas.1403215111.
- [33] K. Roberts, R. Zeineddine, L. Corcoran, W. Li, I. L. Campbell, ja J. J. Yerbury, "Extracellular aggregated Cu/Zn superoxide dismutase activates microglia to give a cytotoxic phenotype", *Glia*, vsk. 61, nro 3, ss. 409–419, maaliskuu 2013, doi: 10.1002/glia.22444.
- [34] W. Zhao, D. R. Beers, ja S. H. Appel, "Immune-mediated mechanisms in the pathoprogession of amyotrophic lateral sclerosis", syyskuu 2013. doi: 10.1007/s11481-013-9489-x.
- [35] M. Gravel *ym.*, "Il-10 controls early microglial phenotypes and disease onset in ALS caused by misfolded superoxide dismutase 1", *Journal of Neuroscience*, vsk. 36, nro 3, ss. 1031–1048, tammi 2016, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0854-15.2016.
- [36] R. Barreto-Núñez *ym.*, "Chronically activated microglia in ALS gradually lose their immune functions and develop unconventional proteome", *Glia*, vsk. 72, nro 7, ss. 1319–1339, heinäkuu 2024, doi: 10.1002/glia.24531.
- [37] I. M. Chiu *ym.*, "T lymphocytes potentiate endogenous neuroprotective inflammation in a mouse model of ALS", 2008. [Verkossa]. Saatavissa: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0804610105
- [38] D. R. Beers *ym.*, "Wild-type microglia extend survival in PU.1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis", 2006. [Verkossa]. Saatavissa: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0607423103