

Tämä on rinnakkaistallenne.  
Rinnakkaistallenteen sivuasettelut ja typografiset yksityiskohdat  
*saattavat poiketa* alkuperäisestä julkaisusta.

Julkaisun tekijä(t): Mäkinen, Petra; Holappa-Girginkaya, Jaana

Julkaisun nimi: Hyvät pahat mikroglia Alzheimerin taudissa

Julkaisuvuosi: 2021

Versio: Kustantajan versio

Käytä viittauksessa alkuperäistä lähdettä:

Mäkinen, P. & Holappa-Girginkaya, J. (2021). Hyvät pahat mikroglia Alzheimerin taudissa. *Bioanalyttikko*, (4), 36-39.

# HYVÄT PAHAT MIKROGLIAT ALZHEIMERIN TAUDISSA

TEKSTI Petra Mäkinen, Jaana Holappa-Girginkaya  
KUVAT AdobeStock

Viimeaikaisten GWAS- ja proteiinitutkimusten avulla on selvitetty, että mikroglia soluilla on aiemmin luultua tärkeämpi rooli Alzheimerin taudin synnyssä ja kehityksessä. Useat sairauteen liitetyt geenit ilmentyvät näissä aivojen immuunipuolustuksesta vastaavissa soluissa, joko lisäten tai vähentäen riskiä sairastua. Mikroglia solujen ja niiden toiminnan tarkempi tutkiminen avaa mahdollisuuksia varhaisemman diagnoosin ja tehokkaamman lääkehoidon kehittämiseen tähän toistaiseksi parantumattomaan, kuolemaan johtavaan tautiin.

Muistisairaus koskettaa yhä useampaa työikäistä ihmistä Suomessa. Vuosittain on arvioitu noin 7000 työssäkäyvän henkilön sairastuvan dementiaan ja heistä 70 % parantumattomaan aivosoluja tuhoavaan Alzheimerin tautiin. Pelkästään muistisairauksien hoitokustannukset ovat miljardin euron luokkaa vuosittain. Yhteiskunnalle tämä käy kalliiksi.

Kehittyneet tutkimusmenetelmät ovat mahdollistaneet proteiinien tutkimisen yksittäisellä solu- ja mole-

kyylitasolla. Alzheimerin taudissa neuroinflammaation myötä aktivoituvat mikroglia solut ovat nyt tutkimuksen keskiössä, koska niiden toiminnalla uskotaan olevan merkittävä rooli sairauden patogeneesissä.

## **Tappava Alzheimerin tauti**

Alzheimerin tauti alkaa jo vuosia ennen ensimmäisiä varsinaisia oireita, joita voivat olla nimien ja juuri käytöksen keskustelujen unohtelu, ahdistuneisuus ja masen-

tuneisuus. Sairauden edetessä potilaan kommunikointi vaikeutuu edelleen, hän on disorientoitunut ja hämmennyt. Persoonallisuuden muutokset, vaikeus kävellä, puhua ja niellä kuuluvat myöhäisen taudinkuvan oireisiin. Lopulta aivojen rappeutuminen johtaa potilaan kuolemaan.

”

**Alzheimerin tauti on moniulotteinen sairaus, jolle on tunnusomaista hermosolujen tuhoutuminen ja aivokudoksen matala-asteinen, pitkittynyt tulehdustila.**

Alzheimerin tauti on moniulotteinen sairaus, jolle on tunnusomaista aivoihin kertyvän tau-proteiinin ja beeta-amyloidiplakkien aiheuttama hermosolujen tuhoutuminen ja aivokudoksen matala-asteinen, pitkittynyt tulehdustila. Plakit ja solujen hajoamistuotteet saavat aivojen immuunipuolustuksesta vastaavat solut, mikroglia, aktivoitumaan. Nämä jatkuvasti ympäristöään tarkkailevat puolustajat keräytyvät plakkien ympärille poistaen sitä ja hajonnutta soludebristä fagosytoimalla. Aiemmin mikroglia jaettiin morfologiansa ja erittämensä sytokiiniin perusteella haitallisiin ja tulehdusta ylläpitäviin M1 tai sitä hillitseviin M2 solutyyppeihin. Alzheimerin taudin synnyn kannalta eri tyypeillä ei katsottu olevan suurempaa merkitystä. Nykyisin jakoa pidetään liian pelkistettynä ja mikroglia-solujen toiminta taudin eri vaiheissa on erityisen kiinnostuksen kohteena. Lukuisten signal cell RNA-sequenointianalyyseiden, koko genomien kattavien GWAS (genome-wide association study) tutkimusten ja immunohistologisten värjäysten avulla on näytetty, että mikroglia aktivoituvat erilaisten ärsykkeiden seurauksena. Niissä ilmentyvien geenien, varsinkin APOE, TREM2, PLCy2 ja ABI3 on osoitettu selvästi kytkeytyvän Alzheimerin tautiin, näistä Apolipoproteiini E toistaiseksi tunnetuimpana riskitekijänä.

### **Mikroglia ovat aivojen ystäviä**

Mikroglia-solujen toiminta vaihtelee aivoissa kulloinkin vallitsevan tilanteen mukaan normaalin ja aktivoituneen tilan välillä. Perustilassa ne ylläpitävät keskushermoston hyvinvointia monin eri tavoin: säädellen neurogeneesiä, huolehtien synapseista, osallistuen rasva-aineenvaihduntaan ja tuottaen hermokasvutekijöitä. Lisäksi ne ovat koko ajan kuulolla ja tunnustelevat mahdollisia taudin aiheuttajia pitkällä haarakkeillaan.

Tunnistaessaan ikääntymisen, kudosaivaurion tai sairauksien seurauksena hermosolujen ympärille muodostuvia beeta-amyloidiplakkeja, soludebristä, viruksia tai bakteereita, mikroglia-solujen morfologia muuttuu pallomaisemmaksi, ne aktivoituvat ja alkavat fagosytoida patogeenejä. Aktivaatio saa ne myös erittämään sytokiineja, jotka puolestaan kutsuvat tulehduspaikalle lisää mikroglia-soluja. Aivojen puolustuksen ja tehokkaan fagosytoosin kannalta, mikroglia-solujen aktivaatio on siis välttämätöntä.

Kaikki mikroglia osallistuvat aivokudoksen puhdistamiseen ja puolustamiseen. Osa niistä kuitenkin aktivoituu ainoastaan tunnistaessaan plakkeja tai esimerkiksi vaurioituneiden hermosolujen aksoneiden sisältä paljastuvaa myeliiniä. Tällaisia selvästi sairauteen yhdistettyjä soluja kutsutaan DAM (Disease Associated Microglia) mikroglia-soluiksi. DAMit ovatkin tunnusomaisia ikääntyneissä aivoissa ja erityisesti Alzheimerin taudissa hermoston rappeutuessa. Mitä vähemmän aivoissa on DAM soluja, sitä enemmän on osoitettu plakkeja ja aksoneiden tuhoa olevan hermosolujen ympärillä.

### **Mikroglia muuttuvat vihollisiksi**

Valitettavasti solujen aktivaatiolla on myös haittapuolensa. Tulehdusta ylläpitävät proinflammatoriset mikroglia erittävät haitallisia sytokiineja, jotka houkuttelevat paikalle neurotoksisia astrozyyttejä. Tulehduksen jatkuessa mikroglia-solujen toiminta joko hiipuu tai ne muuttuvat entistä aktiivisemmiksi. Hiipumisen on katsottu heikentävän solujen fagosytoosia, rasva-aineenvaihduntaa ja elinkykyä. Hyperaktiivisuus puolestaan lisää mikroglia-solujen ja hermosolujen hajoamista.

TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2) on mikroglia-soluissa ilmestyvä geeni, joka säätelee erityisesti DAMien toimintaa ja niiden kykyä fagosytoida beeta-amyloidia. Alzheimerin taudissa DAMit eivät enää kykene puhdistamaan aivokudosta plakkikertymistä, joko heikentyneen toimintansa vuoksi tai koska kertyvän beeta-amyloidin määrä on niille ylivoimainen. Varsinkin sairauden edetessä TREM2 geenin

toiminnan häiriöiden on osoitettu heikentävän selvästi fagosytoosikykyä.

### **Yhteenveto**

Lukuisilla koko genomin kattavilla GWAS - ja proteiinitutkimuksilla on osoitettu mikrogliasolujen keskeinen rooli Alzheimerin taudissa. Niiden aktivaatio ehkäisee beeta-amyloidiplakkien kertymistä aivoihin, mutta samalla ne myös ylläpitävät pitkäaikaista tulehdusta ja neurodegeneraatiota. Mikroglioissa ilmentyvien riskigeenien tarkempi tutkiminen avaa mahdollisuuksia uusien lääkehoitojen kehittämiseen tähän kuolemaan johtavaan sairauteen, johon ei vielä ole olemassa ehkäisevää tai parantavaa lääkitystä.

### **Lopuksi**

Alzheimerin tautiin liitettyjen riskigeenien tarkempi tutkimus on välttämätöntä kokonaisvaltaisen tautiprosessin ymmärtämiseksi. Uusien hoitokeinojen lähtökohdانا on löytää riskiyksilöt ja käydä käsiksi sairauteen ennen sen puhkeamista.

Alustavat kokeet ovat osoittaneet mikroglion toiminnan säätelyn potentiaaliseksi terapiakohteeksi, mutta enemmän tutkimustietoa tarvitaan tehokkaiden lääkkeiden kehittämiseksi. 3D-solumallit, joilla pystytään jäljittelemään solujen luontaista kasvuympäristöä, avaavat tähän mahdollisuuden. Samalla kuitenkin lääkeyritysten kiinnostus ja investointihalukkuus uusiin tutkimuksiin ja lääkekokeiluihin on välttämätöntä.

**Petra Mäkinen**, *Bioanalyttikko, Itä-Suomen yliopisto, Lääketieteen laitos, Biolääketieteen yksikkö*  
**Jaana Holappa-Girginkaya**, *Tohtorikoulutettava, terveystieteiden maisteri, bioanalytiikan lehtori, Oulun ammattikorkeakoulu*

Kaipaatko lähdeviitteitä? Ota yhteyttä meilitse [toimisto@bioanalyttikkoliitto.fi](mailto:toimisto@bioanalyttikkoliitto.fi).