

<https://helda.helsinki.fi>

---

Mikroglia solut hoidon kohteeksi hermoston  
rappeumasairauksissa : TREM2-signaali keskeisenä  
useassa sairaudessa

Tienari, Pentti

2021

---

Tienari , P , Tanila , H & Hiltunen , M 2021 , ' Mikroglia solut hoidon kohteeksi hermoston rappeumasairauksissa : TREM2-signaali keskeisenä useassa sairaudessa ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 18 , Sivut 1909-1911 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16428.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/349504>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Pentti Tienari, Heikki Tanila ja Mikko Hiltunen

TREM2-signaali keskeisenä useassa sairaudessa

## Mikroglia solut hoidon kohteeksi hermoston rappeumasairauksissa

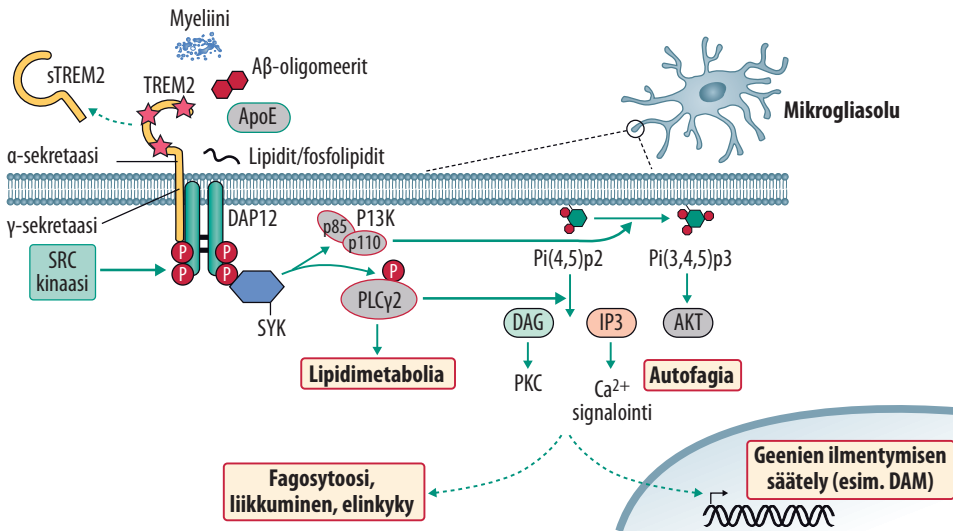
Immuunijärjestelmällä on keskeinen osuus hermoston rappeumasairauksissa. Tämän osoittavat geneettiset löydökset Alzheimerin (AT) ja Parkinsonin (PT) taudeissa, minkä lisäksi viimeaikaisissa rekisteripohjaisissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö vähensi PT:n riskiä (1,2). Mikroglia-solujen ja muiden luonnolliseen immunitettiin kuuluvien solujen epätarkoituksenmukainen aktivoituminen on mahdollisesti yksi yhdistävä mekanismi. Mikroglia solut valvovat aivojen tilaa ja reagoivat muun muassa tulehdusvälittäjäaineisiin, aineenvaihduntatuotteiden kertymiseen ja mikrobeihin. Soluvälitteisen immunitetin heikkeneminen iän myötä johtaa herpesryhmän ja monien muidenkin virusten suurempaan aktiivisuuteen, jota muun muassa mikroglia solut saavat joutua kompensoimaan.

Tavallinen mikroglia solun aktivoitumisen markeri on luokan II HLA -molekyylien ilmentyminen niiden pinnalla; auttaja T-solut tunnistavat antigeeninsa näiden molekyylien esittelemänä peptideinä. Väestössä esiintyvistä luokan II HLA -molekyylijä koodaavista alleeleista DRB1\*15:01 aktivoituu muita herkemmin monosyytti-makrofaagilinjan soluissa, joista mikroglia solun on erilaistunut (3). Onkin mielenkiintoista, että neljä eri aivosairautta liittyy HLA-DRB1\*15:01-alleeliin. Ne ovat MS-tauti, narkolepsia, Alzheimerin ja Parkinsonin tauti. AT:n ja PT:n kertymäaineet,  $\beta$ -amyloidin ( $A\beta$ ) ja  $\alpha$ -synukleinin oligomeerit ja fibrillit, ovat immunogeenisiä (4,5). DRB1\*15:01-positiivisten mikroglia solujen on osoitettu reagoivan erityisen ärhäkästi  $\beta$ -amyloidiplakkeihin, ja

väestötasolla DRB1\*15:01 assosioituu nopeaan AT:n etenemiseen (4,6).

PT:ssä esiintyy  $\alpha$ -synukleinipeptidejä tunnistavia T-soluja, jotka reseptorillaan tunnistivat niitä erityisesti DRB1\*15:01-yhteydessä esiteltyinä (7). Löydös saattaa liittyä DRB1\*15:01:een eikä spesifisti PT:hin, sillä vastaavia T-soluja on sittemmin löydetty myös MS-potilailta (8). On myös suojaavaa autoimmunitteettia, jota on toistaiseksi tutkittu lähinnä koe-eläimillä. Dementian hiirimalleissa on käytetty immuunijärjestelmän jarrumolekyylien estäjiä (anti-PD1) aktivoimaan auttaja T-lymfosyyttejä. Osa T-soluista päätyi aivokammioiden suonipunokseen ja edisti monosyytti-makrofaagilinjan solujen pääsyä aivoihin, mikä vähensi patologisia muutoksia hiirten aivoissa (9).

TREM2-signaali, TGF- $\beta$ -kasvutekijäsignaali sekä komplementtijärjestelmä ovat osoittautuneet keskeisiksi hermorappeumasairauksien immunologiassa (10). TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) on mikroglia solujen pinnalla ilmentyvä reseptori, joka sitoo monen tyyppisiä ligandeja (Kuva) (11). TREM2-löydösten myötä mikroglia solut ovat nousseet keskiön suunniteltaessa uusia biomarkkereita ja hoitoja hermorappeumasairauksiin. TREM2-ligandien sitoutuminen aktivoi mikroglia solujen fagosytoosia, metaboliaa, liikkumista ja elinkykyä säätelevän signaalintireitin, johon kuuluvat myös TYROBP- ja PLCG2-geenien koodaamat DAP12-adapteriproteiini sekä PLC $\gamma$ 2-entsyymi (11,12). DAP12-fosforylaatiomuutokset (Kuva) kytkettyvät tiettyjen kinaasien välittämänä PLC $\gamma$ 2-



**KUVA.** TREM2 on mikroglia-solujen toiminnan ja aktiivisuuden keskeinen säätelijä. TREM2 on mikroglia-soluis- sa ilmentyvä solukalvoreseptori, joka sitoo kuvassa esitetyjä ligandeja. Ligandisitoutuminen aktivoi signalo- intireitin, joka säätelee mikroglia-solujen fagocytoosia, metaboliaa, liikkumista, elinkykyä sekä geeni-ilmentymi- stä. Keskeisenä osana TREM2-signalointireittiä ovat myös DAP12 adapteriproteiini, joka on vuorovaikutuksessa TREM2-reseptorin solunsisäisen osan kanssa. Lisäksi PLCγ2-entsyymi välittää monia TREM2-reseptorivaikutuksia suurentamalla muun muassa mikroglia-solujen kalsiumpitoisuuksia tuottamalla inositolitrisfosfaattia (IP3) fosfa- tidyyli-inositoli-4,5-bisfosfaatista (Pi(4,5)p2). Useat hermorappeumasairauksiin liittyvät TREM2-geenimuutokset sijaitsevat TREM2-reseptorin solunulkoisessa osassa (punaiset tähdet) ja vaikuttavat tätä kautta ligandien sitou- tumiseen. Alfa- ja gammasekretaasit pilkkovat TREM2-reseptoria solukalvolla. Alfasekretaasipilkkoutumisen tu- loksena vapautuu liukoinen TREM2-proteiiniosa (sTREM2), jonka roolia hermorappeumasairauksien ennakoivana biologisena merkkiaineena tutkitaan parhaillaan.

DAG = diasyylglyseroli, Pi(3,4,5)p3 = fosfatidyyli-inositoli-3,4,5-trifosfaatti

entsyymiin aktivaatioon. Tietyt *PLCG2*-geenin muutokset puolestaan pienentävät merkittävästi riskiä sairastua AT:hen ja muihin hermorap- peumasairauksiin (13). Nämä löydökset koros- tavat TREM2-DAP12-PLCγ2-signaaliketjun keskeistä osuutta mikroglia-solujen aktivoitumi- ssa ja hermorappeumasairauksissa.

Useat harvinaiset TREM2-geenimuutokset lisäävät riskiä sairastua AT:hen, otsa-ohimoloh- korappeumaan ja PT:hen (14). Kyse on usein TREM2-reseptorin puutteelliseen toimintaa liittyvistä muutoksista, jotka saavat aikaan mik- roglia-solujen muuntuneen vasteen erilaisille tulehdusärsykkeille.

Yksisolutason tutkimukset ovat auttaneet hahmottamaan TREM2-reseptorin toimintaa. Kun mikroglia-solut altistuvat soluvaurion yh- teydessä vapautuville tekijöille (esimerkiksi fosfolipidit tai myeliini), niiden geeni-ilmenty- misprofiili muuttuu ja ne aktivoituvat, jolloin niistä käytetään nimitystä hermorappeumaan liittyvä mikroglia (disease-associated microglia;

DAM) (15). DAM on siis aivokudoksen suo- jamekanismi, joka pyrkii poistamaan haitallista materiaalia, kuten Aβ-kertymiä sekä kuolevia hermosoluja. TREM2 on DAM-aktivaation keskeisin säätelijä, sillä TREM2-poistogeeni- sissa hiirissä DAM-aktivoitumista ei tapahdu. Vaikka DAM-solujen määrä suhteessa kaikkiin mikroglia-soluihin on pieni, TREM2-välitteinen signaali on tärkeä terapiakohteena. Prekliini- set testaukset AT:hen hiirimalleissa TREM2- vasta-aineilla ovat antaneet lupaavia tuloksia sekä Aβ- että tau-patologian vähentämisessä mikroglia-solujen lisääntyneen TREM2-sig- naloinnin kautta (16–18).

Jo 1980-luvulla huomattiin, että AT:ssä amy- loidiplakit olivat komplementin päälleystymiä (19). C1q-, C3-, C4-pitoisuudet olivat myös selvästi suurentuneet ikäverrokkeihin nähden. C1q sitoutuu suoraan säikeiseen Aβ:aan ja pys- tyy aktivoimaan komplementin klassista reittiä. Kehittyvissä aivoissa komplementilla on tärkeä tehtävä ylimääräisten synapsien karsimisessa

mikrogliaa aktivoimalla, kun taas AT:ssa saman mekanismin arvellaan hävittävän vaurioituneita synapseja. Taudin siirtogeenisissä hiirimalleissa komplementin *C1q*-, *C3*- ja *Cr3*-geenien inaktivaatio tai *C1q*-vasta-aine näyttävätkin vähentävän mikroglialin aktivaatiota ja synapsikatkoa (20).

Amyotrofisessa lateraaliskleroosissa (ALS) *C1q*, *C3* ja *CSb-9*-kompleksin määrä on lisääntynyt selkäytimessä ja aivoissa taudin vaurioitamilla alueilla (20). Tämä ei selity ainoastaan reaktiona solukuolemaa kohtaan, sillä samojen proteiinien suurentuneita pitoisuuksia on löydetty biopsianäytteissä potilaiden kylkilihasten motorista päätelevyistä jo taudin varhaisvaiheessa (21). Komplementin merkitystä

tautiprosessissa korostaa myös tautiprosessin hidastuminen *C5a*-reseptorin antagonistilla ALS:n geneettisissä rotta- ja hiirimalleissa (20).

Immunologiset hoidot ovat voimakkaasti kehitymässä syöpätautien hoidossa, ja todennäköisesti niitä voidaan hyödyntää jo lähitulevaisuudessa hermoston rappeumasairauksissa. Kentän täytyisi siirtyä enemmän mikroglialin toiminnan säätelyyn, sillä meneillään olevista kliinisistä tutkimuksista suuri osa perustuu kapea-alaiseen käsitykseen siitä, että immuunivaste  $A\beta$ - tai tau-proteiinia kohtaan monoklonalisella vasta-aineilla tai rokotteilla toisi ratkaisun niinkin moniulotteiseen sairauteen kuin Alzheimerin tauti. ■



**PENTTI TIENARI, LT, osastonyli lääkäri, professori,**  
HUS, Neurokeskus, Neurologia ja Helsingin yliopisto, Translational immunologian tutkimusohjelma

**HEIKKI TANILA, LT, professori,**  
A.I. Virtanen -instituutti, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

**MIKKO HILTUNEN, FT, professori**  
Lääketieteen laitos/Biolääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio  
Twitter: @HiltunenLab

#### SIDONNAISUUDET

**Pentti Tienari:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Biogen Finland, Teva, Novartis Finland, Pfizer, Sanofi-Genzyme, Roche, Orion)  
**Heikki Tanila:** Ei sidonnaisuuksia  
**Mikko Hiltunen:** Apuraha (Orion Oyj), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche Diagnostics), luottamustoimet (Kansallisen neurokeskuksen ohjausryhmä)

#### KIRJALLISUUTTA

- Racette BA, Gross A, Vouri SM ym. Immunosuppressants and risk of Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5:870–5.
- Peter I, Dubinsky M, Bressman S, ym. Anti-tumor necrosis factor therapy and incidence of parkinson disease among patients with inflammatory bowel disease. *JAMA Neurol* 2018;75:939–46.
- Kular L, Liu Y, Ruhmann S, ym. DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1\*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2018;9:2397.
- Zota V, Nemirovsky A, Baron R, ym. HLA-DR alleles in amyloid beta-peptide autoimmunity: a highly immunogenic role for the DRB1\*1501 allele. *J Immunol* 2009;183:3522–30.
- Grozdanov V, Bousset L, Hoffmeister M, ym. Increased immune activation by pathologic alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2019;86:593–606.
- Steele NZR, Carr JS, Bonham LW, ym. Fine-mapping of the human leukocyte antigen locus as a risk factor for Alzheimer disease: a case-control study. *PLOS Medicine* 2017;14:e1002272.
- Sulzer D, Alcalay RN, Garretti F, ym. T cells from patients with Parkinson's disease recognize alpha-synuclein peptides. *Nature* 2017;546:656–61.
- Lodygin D, Hermann M, Schweingruber N, ym.  $\beta$ -synuclein-reactive T cells induce autoimmune CNS grey matter degeneration. *Nature* 2019;566:503–8.
- Rosenzweig N, Dvir-Szternfeld R, Tsitsou-Kampeli A, ym. PD-1/PD-L1 checkpoint blockade harnesses monocyte-derived macrophages to combat cognitive impairment in a tauopathy mouse model. *Nat Commun* 2019;10:465.
- Hammond TR, Marsh SE, Stevens B. Immune signaling in neurodegeneration. *Immunity* 2019;50:955–74.
- Ulrich JD, Ulland TK, Colonna M, ym. Elucidating the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Neuron* 2017;94:237–48.
- Andreone BJ, Przybyla L, Llapashtica C, ym. Alzheimer's-associated PLC $\gamma$ 2 is a signaling node required for both TREM2 function and the inflammatory response in human microglia. *Nat Neurosci* 2020;23:927–38.
- Sims R, van der Lee SJ, Naj AC, ym. Rare coding variants in *PLCG2*, *ABI3*, and *TREM2* implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2017;49:1373–84.
- Mutations. *TREM 2*. *Alzforum*. <https://alzforum.org/mutations/trem2>.
- Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, ym. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell* 2017;169:1276–90.
- Lewcock JW, Schlepckow K, Di Paolo G, ym. Emerging microglia biology defines novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease. *Neuron* 2020;108:801–21.
- Ellwanger DC, Wang S, Brioschi S, ym. Prior activation state shapes the microglia response to antihuman TREM2 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118:e2017742118.
- Wang S, Mustafa M, Yuede CM, ym. Anti-human TREM2 induces microglia proliferation and reduces pathology in an Alzheimer's disease model. *J Exp Med* 2020;217:e20200785.
- Eikelenboom P, Stam FC. Immunoglobulins and complement factors in senile plaques. An immunoperoxidase study. *Acta Neuropathol* 1982;57:239e242.
- Carpanini SM, Torvell M, Morgan BP. Therapeutic inhibition of the complement system in diseases of the central nervous system. *Front Immunol* 2019;10:362.
- Bahia El Idrissi N, Bosch S, ym. Complement activation at the motor end-plates in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroinflammation* 2016;13:72.