

Laura Airas ja Maija Saraste

Mikroglia-solut – aivojen puhdistajat ja puolustajat

Mikroglia-solut ovat tärkeä osa keskushermoston immuunipuolustusta ja kudostasapainon ylläpitoa. Perifeerisiä makrofageja sekä rakenteeltaan että toiminnaltaan muistuttavat mikroglia-solut tarkkailevat jatkuvasti ympäristöään. Mikroglia-solujen ympäristössä tapahtuvat muutokset vaikuttavat niiden toimintaan ja aktiivisuuteen. Normaaliolosuhteissa ne puhdistavat aivoja fagosytoimalla esimerkiksi vanhaa solujätettä. Niillä on kuitenkin myös tärkeä rooli aivojen tulehdusreaktion synnyssä ja säätelyssä, ja ne voivat joko lisätä tai hillitä tulehdusta. Kroonisissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa mikroglia-solujen jääminen tulehdusta lisäävän aktivaation tilaan voi lisätä neuroaksonaalista vauriota. Mikroglia-solut vaikuttavatkin monen neurodegeneratiivisen sairauden patofysiologiaan. Mikroglia-solujen aktivoituessa niiden ilmentämissä proteiineissa, kuten TSPO:ssa (translocator protein), tapahtuu muutoksia. Aktivoituneita mikroglia-soluja voidaan paikantaa ja kvantifioida positroniemissiotomografia (PET) -kuvantamisella käyttämällä TSPO-molekyylisiin sitoutuvia radioaktiivisesti leimattuja ligandeja.

Mikroglia-solut tunnistettiin ensimmäisen kerran jo vuonna 1899, ja vuonna 1921 ne määriteltiin haarautuneiksi soluiksi, jotka pystyvät liikkumaan, lisääntymään ja fagosytoimaan (1). Ihmisen aivojen kokonaissolumäärästä keskimäärin 5–10 % on mikroglia-soluja (1). Pitkäikäiset, noin 4,2 vuotta elävät mikroglia-solut ovat keskushermoston yleisimpiä mononukleaarisia fagosyyttejä eli syöjäsoluja (2,3). Keskushermoston muita mononukleaarisia fagosyyttejä ovat perivaskulaaritilojen, aivokammion suonipunoksen ja aivokalvojen makrofagit. Lisäksi tulehduksen aikana aivoihin infiltroituu monosyyttejä (3). Infiltroituneiden monosyyttien ja mikroglia-solujen lukumääräinen suhde vaihtelee eri tautien mukaan (4). Multipeliskleroosin (MS-tauti) aktiivisissa tulehduspesäkkeissä 45 % makrofagin kaltaisista soluista on mikroglia-soluja (5).

Toisin kuin muiden kudosten residentit makrofagit, mikroglia-solut muodostuvat yksinomaan ruskuaispussin erytromyeloidisista, hermostoputkeen siirtyvistä esisoluista alkionkehityksen varhaisessa vaiheessa (4). Kudoksiin

siirtyvät veren monosyytit vaikuttavat monien kudostumakrofagipopulaatioiden uusiutumiseen, mutta mikroglia-solupopulaation säilyttää pelkkä paikallinen solunjakautuminen (6). On osittain epäselvää, jäävätkö tulehduksen aikana rekrytoidut monosyyttiperäiset makrofagit keskushermostoon, mutta MS-taudin eläinmallissa tehdyn tutkimuksen perusteella ne eivät vaikuta mikroglia-populaatioon (2,4,7). Vaikka monosyyttiperäiset makrofagit ja mikroglia-solut muistuttavatkin toisiaan rakenteeltaan, ne ovat pohjimmiltaan eri soluja, jotka voidaan erottaa toisistaan muun muassa transkriptomin, ilmentymisprofiilin ja toimintojen perusteella (8).

Mikroglia-solut puolustavat ja huoltavat aivoja

Mikroglia-solut suojelevat aivoja infektioiden, toksien tai paikallisen kudostumavaurion aiheuttamilta haitoilta (9). Mikroglia-solut tunnistavat taudinaiheuttajia ja kudostumavaurioita hahmonnustusrseptoreilla (Tollin kaltainen reseptori, NOD-like-reseptori ja C-tyyppin lektiini-

reseptori) (3). Scavenger-, Fc- ja komplementti-reseptorien avulla mikroglia-solut tunnistavat ja fagosytoivat tai endosytoivat apoptoottisia soluja, proteiinikertymiä, immuunikomplekseja tai opsonisoituneita proteiinikomplekseja (3). Mikroglia-solut voivat myös toimia antigeenejä esittelevinä soluina (6).

Keskushermoston puolustuksen lisäksi mikroglia-soluilla on useita aivojen normaaliin kehitykseen ja toimintaan liittyviä tehtäviä (4). Mikroglia-solut vaikuttavat aivojen plastisuuteen fagosytoimalla tarpeettomia synaptisia yhteyksiä kehityksen aikana ja muokkaamalla hermoverkkoja myös syntymän jälkeen (2). Lisäksi mikroglia-solut erittävät hermosolujen kasvua ja kehitystä sääteleviä neurotrofisia tekijöitä, kuten hermokasvutekijää, sekä säätelevät oligodendrosyyttien kehitystä ja homeostaasia (2).

Muutokset aivoissa aktivoivat mikroglia-soluja

Terveissä aivoissa homeostaattisten eli perustilassa olevien mikroglia-solujen rakenne on pääosin haarautunut (1). Aikaisemmin homeostaattisten mikroglia-solujen ajateltiin olevan toiminnallisesti inaktiivisia, mutta transgeenisillä hiirillä in vivo tehty tutkimus on osoittanut, että myös homeostaattisessa tilassa mikroglia-solujen haarat liikkuvat ja valvovat aktiivisesti mikroympäristöään (10). Haarojen avulla mikroglia-solut tarkkailevat jatkuvasti synapsien toimintaa ja ovat yhteydessä keskushermoston muihin soluihin esimerkiksi CD200- tai CX3CR1-reseptorin välityksellä (3,6).

Mikroglia-solujen mikroympäristössä tapahtuvat muutokset, kuten taudinaiheuttajien, sytokiinien tai kemokiinien ilmaantuminen taikka homeostaattisten signaalien katoaminen johtavat mikroglia-solujen aktivoitumiseen (6). Aktiivisuuden kesto ja voimakkuutta säätelevät mikroglia-solujen ilmentämät aktivoivat (esimerkiksi TREM2) ja estävät (esimerkiksi CD33) reseptorit (3). Mikroglia-solujen aktivoituessa niiden rakenne muuttuu amebamaiseksi solukeskusten suurentuessa ja soluhaarojen muuttuessa paksummiksi ja lyhemmiksi (3).

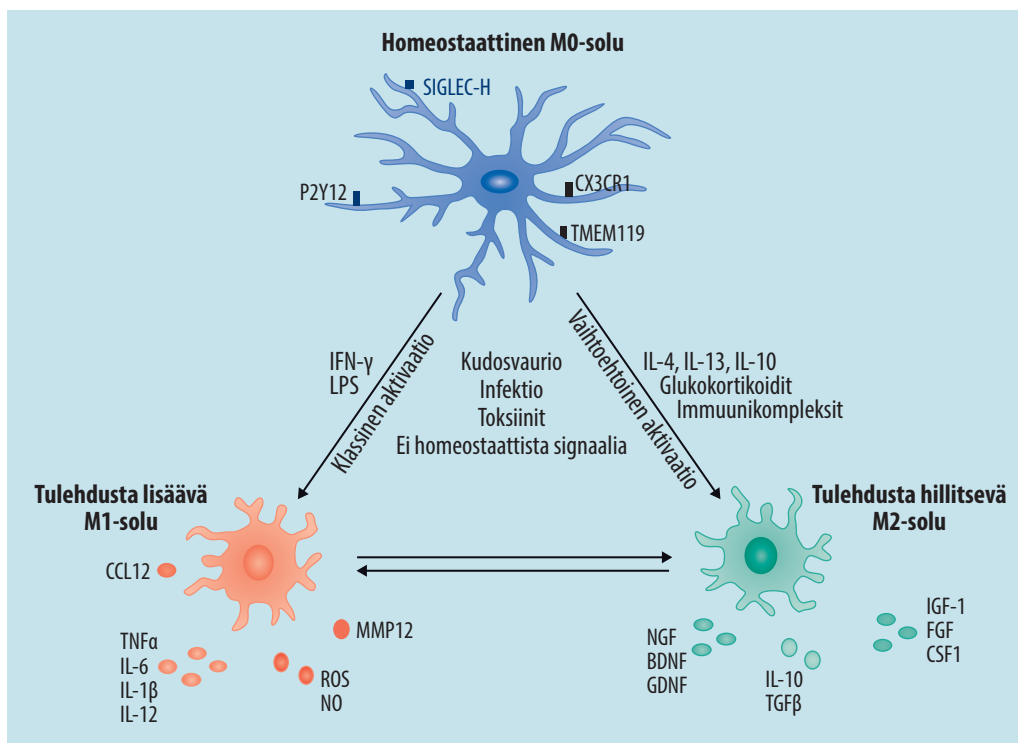
Aikaisemmin ajateltiin, että mikroglia-solut voivat olla joko perus- tai aktivoituneessa ti-

lassa. Nykyään kuitenkin tiedetään, että mikroglia-solujen aktivoituminen on monimutkainen ja monivaiheinen prosessi, joka riippuu siihen johtavasta ärsykkeestä (1). Solut voidaan jaotella klassisesti aktivoituneisiin, tulehdusta lisääviin tyyppiin M1 mikroglia-soluihin ja vaihtoehtoisesti aktivoituneisiin, tulehdusta hillitseviin tyyppiin M2 mikroglia-soluihin (KUVA 1) (1–3,6).

M1-solut tuottavat tulehdusta lisääviä sytokiineja ja kemokiineja, reaktiivisia happiradiikaaleja, typpioksidia sekä matriksimetalloproteinaasia, ja niiden ajatellaan indusoivan tulehdusta ja neurotoksisuutta. M2-solut tuottavat tulehdusta hillitseviä sytokiineja, kasvutekijöitä ja neurotrooppisia tekijöitä. Ne säätelevät immuunivastetta, poistavat solujätettä ja korjaavat kudosisvaurioita. M2-mikroglia-solut voidaan jakaa kolmeen toiminnaltaan erilaiseen alaryhmään (1,3).

Vaikka jakoa M1- ja M2-soluihin on käytetty ja käytetään edelleen laajasti, se on kuitenkin vain karkea yleistys ja luultavasti liian yksinkertainen kuvaamaan mikroglia-solujen aktiivisuutta in vivo. Esimerkiksi MS-taudin tulehduspesäkkeissä on neuropatologisissa tutkimuksissa havaittu tulehdusta lisäävien ja hillitsevien mikroglia-solujen välimuotoja, ja neurodegeneratiivisten sairauksien eläinmalleissa on genomilaajuisten transkriptomianalyysin avulla pystytty tunnistamaan DAM-soluja (disease-associated microglia), jotka ilmentävät sekä M1- että M2-soluille tyypillisiä geenejä (3). Mikroglia-solujen ilmentymisprofiili ei siis asetu suoraan M1-M2-akselille (8). Todennäköisimmin aivoissa esiintyy lukuisia mikroglia-solufenotyyppijä aina vallitsevien olosuhteiden mukaan, ja mikroglia-solujen mahdollinen fenotyyppikirjo lieneekin laaja (2,8).

Mikroglia-soluilla on merkittävä rooli aivojen tulehdusreaktiossa. Kun mikroglia-solut havaitsevat aivoissa infektion tai kudosisvaurion merkkejä taikka hajoanneiden solujen osia, ne aktivoituvat ja liikkuvat kohti vaurioitunutta aluetta. Aktivoituneiden mikroglia-solujen tuottamat tulehdusta lisäävät sytokiinit ja kemokiinit houkuttelevat tulehduspaikalle lisää mikroglia-soluja, astrosyyttejä ja myös perifeerisiä immuunisoluja. Kun aivoja uhkaava tilanne on saatu hal-



KUVA 1. Yksinkertaistettu malli mikroglia-solujen aktivaatiosta. Monet tekijät, kuten kudosisvauriot, infektiot, toksiinit ja homeostaattisen signaalin puuttuminen, voivat johtaa perustilassa olevan, homeostaattisen M0-mikroglia-solun aktivoitumiseen ja polarisoitumiseen tulehdusta lisääviksi M1-mikroglia-soluiksi (klassinen aktivaatio) ja tulehdusta hillitseviksi M2-mikroglia-soluiksi (vaihtoehtoinen aktivaatio). M1-solut edistävät tulehdusta, tuottavat tulehdusvälittäjäaineita, aiheuttavat neurodegeneraatiota ja esittelevät antigeenejä. CC-kemokiini-ligandi 12 (CCL-12) houkuttelee monosyyttejä aivoihin, kun taas tulehdusta lisäävät sytokiinit tuumorinekroositekijä alfa (TNF α) ja interleukiini 6 (IL-6) aktivoivat astrosyyttejä. M2-solut tuottavat tulehdusta estäviä sytokiineja ja kasvutekijöitä sekä säätelevät immuunivastetta ja fagosytoivat solujätettä. M0-solun pinnalla esitetyt molekyylit kuvaavat mikroglia-soluille spesifisiä merkkiaineita, joiden avulla mikroglia-solut voidaan erottaa makrofageista ja monosyyteistä (1–3,6).

BDNF = aivoperäinen hermokasvutekijä; CSF1 = kantasoluryhmiä stimuloiva kasvutekijä 1; FGF = fibroblastikasvutekijä; GDNF = gliasoluperäinen hermokasvutekijä; IFN- γ = gammainterferoni; IGF-1 = insuliinikaltainen kasvutekijä 1; LPS = lipopolysakkaridi; MMP12 = matriksimetalloproteiinaasi 12; NGF = hermokasvutekijä; NO = typpioksidi; ROS = reaktiivinen happiradikaali; TGF- β = transformoiva kasvutekijä beeta

lintaan, mikroglia-solujen tuottamat tulehdusta hillitsevät sytokiinit ja neurotrooppiset tekijät auttavat vaimentamaan tulehdusreaktion ja korjaamaan syntyneet kudosisvauriot (11).

Paikallisen tulehdusreaktion vaimentumisen epäonnistuminen voi johtaa krooniseen tulehdusreaktioon ja neurotoksisuuteen (11). Esimerkiksi MS-taudissa aktivoituneita mikroglia-soluja on neuropatologisten tutkimusten perusteella sekä paikallisissa tulehduspesäkkeissä että pesäkkeiden ulkopuolella valkeassa aineessa, joka magneettikuvassa näyttää normaalilta (5). Aktivoituneet mikroglia-solut voivat muo-

dostaa normaalilta näyttävään valkeaan aineeseen ”klustereita” eli esiaktiivisia pesäkkeitä, joissa ei vielä ole havaittavissa demyelinaatiota tai infiltroituneita leukosyyttejä mutta jotka voivat kehittyä aktiivisiksi tulehduspesäkkeiksi (12).

Taudin alkuvaiheessa mikroglia-solut fagosytoivat hajonnutta myeliiniä, mikä voi edistää myeliinivaurion korjaantumista, oligodendrosyyttisolut kun muodostavat uutta myeliiniä mieluiten puhtaissa olosuhteissa (13,14). Taudin edetessä mikroglia-solut voivat kuitenkin edistää tulehduksen kroonistumista sekä ai-

heuttaa ja ylläpitää aksonien vaurioitumista ja siitä johtuvaa neurodegeneraatiota (14).

Mikrogliaisolujen PET-kuvantaminen

Mikrogliaisolujen aktiivisuutta voidaan mitata PET:n avulla käyttämällä useita erilaisia TSPO (translocator protein) -molekyylisiin sitoutuvia radioligandeja (TAULUKKO) (1,15–17). TSPO on aktivoituneiden mikrogliaisolujen mitokondrion ulkokalvossa ilmenevä 18 kDa:n kokoinen translokaatioproteiini. Homeostaattisessa perustilassa olevissa mikrogliaisolussa TSPO-molekyylin ilmeneminen on hyvin vähäistä, ja sen lisääntymistä voidaankin pitää merkinä mikrogliaisolujen aktivaatiosta (16).

TSPO-PET-tutkimuksilla saatuja tuloksia tulkittaessa on kuitenkin syytä muistaa, että radioligandin lisääntynyt sitoutuminen voi johtua solun aktivaatiotilassa tapahtuvan muutoksen lisäksi lisääntyneestä solu- tai mitokondriomäärästä taikka TSPO:n sitoutumisesta reaktiivisiin astrosyytteihin tai endoteelisoluihin (6,15). Tämän vuoksi onkin yritetty löytää uusia kohdemolekyylejä, joita voitaisiin hyödyntää paremmin mikrogliaisolujen aktivaation tutkimisessa (TAULUKKO) (1,15–17). Yksi mielenkiintoisimmista kohdemolekyyleistä on kannabinoidireseptori 2 (CB2R), jonka ilmenemisen ja toiminnan ajatellaan liittyvän M1-solujen muuttumiseen M2-soluksi (16). Valitettavasti CB2R:ää ilmenee myös hermosoluissa. Suurin osa muistakaan uusista kohdemolekyyleistä ei ole spesifisiä mikrogliaisoluille.

Voidaanko tulehdusta lisäävät ja hillitsevät mikrogliaisolut erottaa toisistaan PET:llä?

Koska mikrogliaisolujen fenotyyppi vaihtelee suuresti tautitilanteen mukaan eikä selkeää jakoa M1- ja M2-tyyppien mikrogliaisoluihin voida minkään reseptorin ilmentymisen perusteella tehdä, ei PET:kään avulla ole mahdollista mitata suoraan ”haitallisten” tai ”hyödyllisten” mikrogliaisolujen määrää. Joissakin tilanteissa voidaan kuitenkin tulkita mikrogliaisolujen luonnetta PET-ligandin sitoutumisen patologistaanatomisen paikantumisen perusteella.

Esimerkiksi MS-taudin osalta tiedetään, että kroonisten tulehduspesäkkeiden reuna-alueen mikrogliaisolut ovat tulehdusta lisääviä ja taudinkulun kannalta haitallisia, minkä perusteella pystytään TSPO-PET-kuvantamisen avulla arvioimaan taudin hiipivää tulehdusprosessia (18).

In vitro -tutkimuksissa on pyritty tunnistamaan molekyylejä, joiden perusteella mikrogliaisolujen polarisaatiota voitaisiin määrittellä. Mikrogliaisolussa yleinen P2X7 on purinerginen ionikanavareseptori, jonka aktivoituminen lisää mikrogliaisolujen aktiivisuutta ja tulehdusta lisäävien sytokiinin vapautumista (1,16). Useita P2X7-reseptoriin sitoutuvia ligandeja on jo kehitetty ja tutkittu prekliinisesti (16). Ihmisillä tehdyistä kuvauksista ei ole vielä julkaistua tietoa, mutta [¹¹C]JNJ717- ja [¹¹C]SMW139-ligandeja on jo käytetty pilottitutkimuksissa terveillä henkilöillä sekä Parkinsonin ja MS-tautia sairastavilla potilailla (17).

Muita tutkittavia mikrogliaisolujen polarisaatiota mahdollisesti valottavia kohdemolekyylejä ovat mikrogliaisolujen folaattireseptori beeta (FRβ) ja purinerginen P2Y12-reseptori, jotka saattavat ilmentyä enemmän tyyppin M2 soluissa, sekä tulehdusta lisäävien mikrogliaisolujen sytoplasmisen indusoituva typpioksidisyntaasi (iNOS) (1,15).

MS-taudin mikrogliaoluaktiivisuus liittyy taudin etenemiseen

Mikrogliaisolujen aktivaatiosta MS-taudin eri vaiheissa on saatu merkittävää tietoa yli 20 TSPO-PET-tutkimuksesta. Noin puolessa tutkimuksista on käytetty ensimmäisenä kehitettyä [¹¹C]PK11195-ligandia ja puolessa toisen polven TSPO-ligandeja, kuten [¹¹C]PBR28-ligandia. Tutkimukset ja niiden päätulokset on esitelty kattavasti hiljattain julkaistussa kokooma-artikkelissa (15).

Tutkimusten perusteella TSPO-ligandin sitoutuminen lisääntyy akuuteissa, magneetikuvassa varjoaineella tehostuvissa paikallisissa tulehduspesäkkeissä sekä T2-painotteisissa kuvissa hyperintensiivisinä näkyvissä pesäkkeissä pahenemisvaiheen aikana. Kroonisissa T1-painotteisissa kuvissa näkyvissä mustan aukon

TAULUKKO. Mikroglia-solujen PET-kuvantamisen vakiintuneet ja mahdolliset kohdemolekyylit, niitä ilmentävät keskushermoston solut sekä esimerkkejä kohdemolekyyleihin sitoutuvista kliinisissä tutkimuksissa käytetyistä radioligandeista (1,15,16,20).

Kohde	Ilmeneminen	Radioligandi
Vakiintuneet kohdemolekyylit		
TSPO, 18 kDa:n translokaatioproteiini (1,15)	Mikroglia-solu, makrofagi, astrozyytti, endoteelisolut	[¹¹ C]PK11195, [¹¹ C]PBR28, [¹⁸ F]FEPPA, [¹¹ C]DPA713 (15)
A2AR, adenosiniinireseptori (1,16)	Mikroglia-solu, astrozyytti, hermosolu	[¹¹ C]TMSX, [¹⁸ F]MNI-444, [¹¹ C]SCH442416, [¹¹ C]Preladenant (16)
Mahdolliset kohdemolekyylit		
P2X7R, purineriginen reseptori (1,16)	Mikroglia-solu, makrofagi, astrozyytti, Schwannin solu	[¹¹ C]SMW139 [¹¹ C]JNJ717 (16,20)
COX-1, syklo-oksigenaasi 1 (1,16)	Mikroglia-solu, hermosolu	[¹¹ C]KTP-Me (1,16)
CB2R, kannabinoidi-reseptori (1,16)	Mikroglia-solu, hermosolu, astrozyytti	[¹¹ C]NE40 (1,16)
iNOS, indusoituvaa typpioksidisyntetaasi (1)	Mikroglia-solu, makrofagi, astrozyytti	[¹⁸ F]NOS (keuhkot ja sydän) (16)
nAChR, nikotiini-asetyylikoliini-reseptorit α7 ja α4β2 (1,16)	Mikroglia-solu, hermosolu, astrozyytti	[¹⁸ F]flubatine, [¹⁸ F]XTRA, [¹⁸ F]inifene, [¹⁸ F]ASEM (16)
MMP, matriksimetalloproteinaasit (useita erilaisia) (1,16)	Mikroglia-solu, hermosolu, astrozyytti, oligodendrosyytti	–
FRβ, folaattireseptori beeta (1,15)	Mikroglia-solu	–
IDO-1, indoleamiini-2,3-dioksigenaasi (1)	Mikroglia-solu, hermosolu	–
P2Y12R, purineriginen reseptori (1,16)	Mikroglia-solu	–
KMO, kynureniini-3-mono-oksigenaasi (1,15)	Mikroglia-solu, makrofagi	–

(black hole) tyyppisissä pesäkkeissä sitoutuminen on sen sijaan vähäisempää (15).

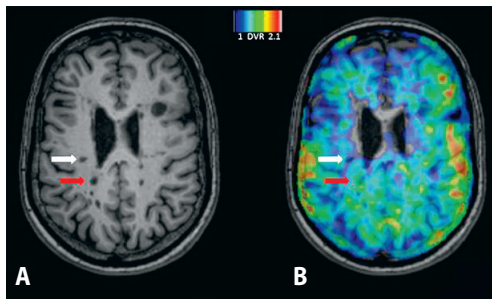
Neuropatologisten tutkimusten perusteella erityisesti etenevässä MS-taudissa merkittävät mustan aukon tyyppiset pesäkkeet voidaan jakaa kroonisesti aktiivisiin, hitaasti laajeneviin (smouldering) ja kroonisesti inaktiivisiin pesäkkeisiin sen perusteella, ympäröikö niitä aktivoituneista mikroglia-soluista ja makrofageista muodostunut kehä vai ei (19). TSPO-PET mahdollistaa aktiivisten ja inaktiivisten kroonisten pesäkkeiden erottamisen myös in vivo (**KUVA 2**).

Turussa tehty tutkimus osoitti, että 57 % pitkälle edennyt toissijaisesti etenevää MS-tautia (sekundaarisesti progressiivinen, SPMS) sairastavien potilaiden pesäkkeistä oli kroonisesti aktiivisia, ja näiden pesäkkeiden reunassa [¹¹C]PK11195-ligandin sitoutuminen oli lisääntynyt (18). MS-taudin neuropatologisissa tutkimuksissa on osoitettu näiden kroonisesti aktiivisten tulehduspesäkkeiden reuna-alueiden muodostuvan lähinnä tulehdusta stimuloivista tyyppin M1 mikroglia-soluista (20). Siten TSPO-PET:lläkin havaittavien kroonisesti ak-

tiivisten pesäkkeiden voidaan olettaa liittyvän krooniseen, haitalliseen, neurodegeneraatiota aiheuttavaan tulehdukseen.

MS-taudin edetessä tulehdus ja aksonivauriot leviävät myös paikallisten tulehduspesäkkeiden ulkopuolelle magneettikuvassa normaalilta näyttävään valkeaan aineeseen. [¹¹C]PK11195-ligandin sitoutuminen on huomattavasti lisääntynyt SPMS-potilaiden normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa verrattuna samanikäisiin terveisiin verrokkeihin. Lisäksi sitoutumisen lisääntyminen näyttäisi korreloivan taudin vaikeuden ja potilaan iän kanssa, ja aaltomaista MS-tautia (relapsoiva-remittoiva, RRMS) sairastavilla potilailla ligandin sitoutuminen onkin vähäisempää kuin SPMS-potilailla (15).

TSPO-PET:tä voidaan mahdollisesti hyödyntää MS-taudin taudinkulun ennustamiseen. Henkilöillä, joiden sairaus kehittyi kliinisesti eriytyneestä oireyhtymästä (KEO) MS-taudiksi kahden vuoden seurannan aikana, [¹¹C]PK11195-ligandin sitoutuminen normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa oli seurannan alussa suurempaa verrattuna KEO-



KUVA 2. Toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavan 54-vuotiaan naisen T1-painotteisessa magneettikuvassa (A) MS-taudin kroonisesti inaktiivista (valkoinen nuoli) ja kroonisesti aktiivista (punainen nuoli) pesäkkettä ei pystytä erottamaan toisistaan. Nämä pesäkkeet pystytään sen sijaan tunnistamaan [¹¹C]PK11195-PET-kuvasta (B) sen perusteella, kuinka paljon ligandia sitoutuu pesäkkettä ympäröivään alueeseen. Kroonista aktiivista pesäkkettä ympäröivällä alueella ligandin lisääntynyt sitoutuminen voidaan nähdä vihreänä värinä (punainen nuoli), kun taas kroonisesti inaktiivisen pesäkkeen ympärillä nähtävä sininen väri kuvastaa vähäistä sitoutumista (valkoinen nuoli). PET-kuvassa jokaisen vokselin väri kuvastaa radioligandin sitoutumisen intensiteettiä mitattuna jakaantumistilavuuden osuutena (distribution volume ratio, DVR).

vaiheessa pysyviin henkilöihin (21). Ligandin [¹¹C]PBR28 lisääntynyt sitoutuminen normaalilta näyttävään valkeaan aineeseen korreloi RRMS-potilaiden magneettikuvissa näkyvien T2-painotteisten pesäkkeiden suurenemiseen ja SPMS-potilaiden aivojen tilavuuden pienenemiseen (22). Mikrogliaoluaktiivisuuden määrä näyttäisi ennustavan SPMS-potilaiden myöhempää toimintakyvyn heikkenemistä (23).

Nykykäsitys on, että erityisesti kroonisesti aktiivisiin tulehduspesäkkeisiin liittyvä mikrogliaoluaktiivisuus sekä tulehduspesäkkeiden ulkopuolella esiintyvä mikrogliaoluaktiivisuus edistävät hermosolu- ja aksonituhhoa sekä MS-tautia sairastavien potilaiden toimintakyvyn heikkenemistä (24,25). Tyyppin M1 mikroglia-solujen aktiivisuuden hillitsemistä pidetäänkin yhtenä lupaavimmista kohteista etenevän MS-taudin hoitojen kehittämisen kannalta.

Hoitojen vaikutusta MS-tautia sairastavien potilaiden mikrogliaoluaktiivisuuteen on seurattu vain muutamassa pitkittäistutkimuksessa. Glatirameeriasetaatti vähensi [¹¹C]PK11195-

ligandin sitoutumista RRMS-potilaiden kortikaaliseen harmaaseen aineeseen ja aivojen valkeaan aineeseen vuoden seurantajakson aikana (26). Tutkimuksessa, jossa MS-tautia sairastavia potilaita seurattiin kuuden kuukauden ajan, fingolimodi vähensi TSPO-sitoutumista T2-painotteisissa pesäkkeissä, mutta ei normaalilta näyttävässä valkeassa tai harmaassa aineessa (27). Natalitsumabin on osoitettu vähentävän [¹¹C]PK11195-ligandin sitoutumista paikallisissa tulehduspesäkkeissä kuuden kuukauden hoidon jälkeen sekä normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa ja perilesionaalisella alueella vuoden hoidon jälkeen (23,28).

Mikroglia-solut muissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa

Alzheimerin taudissa mikroglia-solut aiheuttavat synapsikatoa komplementtivälitteisellä fagosytoosilla tarttumalla C3-reseptorinsa avulla amyloidiplakkien lähellä oleviin synapseihin sitoutuneisiin C1q- ja C3b-komplementitekijöihin (3,29). Lisäksi mikroglia-solut aiheuttavat amyloidiplakkien ympärille paikallisen tulehdusreaktion (29). Vaikka TSPO-PET-kvanttamistulokset ovat [¹¹C]PK11195-ligandia käytettäessä olleet osittain ristiriitaisia, toisen sukupolven TSPO-ligandeilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että TSPO:n ilmeneminen on suurempaa Alzheimerin tautia sairastavilla kuin verrokeilla (30). Vielä on kuitenkin epäselvää, ovatko mikroglia-solujen aktivoituminen ja neuroinflammaatio Alzheimerin taudin kannalta hyödyllisiä vai haitallisia (30).

Parkinsonin taudissa aktivoituneita mikroglia-soluja on havaittu neuropatologisissa tutkimuksissa muun muassa mustatunakkeessa (substantia nigra) (31). [¹¹C]PK11195-sitoutumisen on havaittu lisääntyvän Parkinsonin taudin yhteydessä useilla aivoalueilla, kuten mustatunakkeessa ja putamenissa (32,32). [¹⁸F]FEPPA-PET-tutkimuksissa ei sen sijaan havaittu viitteitä TSPO:n ilmentymisen lisääntymisestä Parkinson-potilaiden aivojuoviossa (corpus striatum) tai aivoissa laaja-alaisemmin (32). Nämä erot voisivat viitata mikroglia-solujen aktivoitumispaikan tai määrän suureen vaihteluun Parkinson-potilailla.

Mikroglia solut psykiatrisissa sairauksissa

TSPO-PET-kuvantamista on käytetty mikroglia solujen aktivaation tutkimiseen myös psykiatristen sairauksien yhteydessä (11). Neuroinflammaation ajatellaan mahdollisesti vaikuttavan skitsofrenian patogeneesiin, ja 45 %:ssa neuropatologisista tutkimuksista havaittiin merkkejä skitsofreniapotilaiden mikroglia solujen aktiivisuuden lisääntymisestä (33).

TSPO-PET:llä saadut tulokset ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia. Hiljattain julkaistujen meta-analyysien perusteella skitsofreniapotilailta [¹¹C]PK11195-ligandia sitoutuu harmaaseen aineeseen enemmän kuin verrokeilla (34). Toisen polven TSPO-ligandien sitoutuminen sen sijaan on joko yhtä suurta tai jopa vähäisempää kuin verrokeilla (35). Toisen polven ligandien parempi affiniteetti ja spesifisyys sekä erilaiset matemaattiset muuttujat, [¹¹C]PK11195-tutkimuksissa käytetty sitoutumispotentiaali verrattuna muissa tutkimuksissa käytettyyn jakaantumistilavuuteen, voivat osittain selittää eroja. Toisaalta myös potilaan ikä ja taudin vaihe voivat vaikuttaa TSPO:n ilmentymiseen (36).

Lopuksi

Mikroglia soluilla voi olla sekä hyödyllisiä että haitallisia vaikutuksia neurodegeneratiivisissa sairauksissa. Vaikutusten tarkempi selvittäminen lisää ymmärrystämme näiden sairauksien patogeneesistä ja saattaa tulevaisuudessa mahdollistaa myös sellaisten lääkkeiden kehittämisen, jotka voimistaisivat mikroglia solujen hyödyllisiä vaikutuksia mutta heikentäisivät niiden haitallisia vaikutuksia. Mikroglia solujen PET-kuvantamisen avulla voitaneen tulevaisuudessa seurata tautien etenemistä sekä mitata lääkevasteita.

MS-tauti on ensisijaisesti keskushermoston tulehdussairaus. Taudin edetessä tulehduspesäkkeiden reuna-alueille muodostuu haitallisten mikroglia solujen kertymiä, jotka edesauttavat aksonivaurion kehittymistä. Näitä pesäkkeiden reuna-alueiden mikroglia soluja voidaan nykyisilläänkin valittavan epäspesifeillä in vivo PET-kuvantamisen menetelmillä onneksi

Ydinasiat

- ▶ Mikroglia solut suojelevat aivoja infektioilta ja vaurioilta sekä ylläpitävät aivojen kudostasapainoa.
- ▶ Mikroglia solujen aktiivisuus voi kuitenkin myös johtaa krooniseen tulehdusreaktioon ja neurotoksisuuteen.
- ▶ Aktivoituneet mikroglia solut voidaan jakaa tulehdusta lisääviin M1- ja sitä hillitseviin M2-soluihin, vaikka todennäköisesti erilaisia fenotyypejä esiintyy aivoissa paljon enemmän.
- ▶ Mikroglia solujen aktiivisuutta voidaan mitata TSPO-PET:llä, mutta PET:llä ei vielä pystytä erottamaan toisistaan mikroglia solujen toiminnallisesti erilaisia fenotyypejä.
- ▶ MS-taudissa mikroglia solujen aktiivisuus liittyy kudosaivourioon ja toimintakyvyn heikkenemiseen, ja PET:tä voidaan hyödyntää MS-tautiin liittyvien aivomuutosten arvioimisessa in vivo.

jo kuvantaa luotettavasti. Muissa kroonisissa degeneratiivisissa aivosairauksissa mikroglia solureaktio sen sijaan syntyy todennäköisemmin puhtaammin hermovaurion tai ylimääräisten proteiinikertymien seurauksena, jolloin reaktion tarkka luonne on epävarmempi ja mikroglia soluaktiivisuutta esiintyy diffuusisti aivojen eri osissa, aina taudin luonteesta riippuen. Tällaisen reaktion luotettava mittaaminen saattaa olla vaikeampaa nykyisen menetelmillä, ja tutkimustuloksien ristiriitaisuus saattaaakin liittyä juuri tähän. Tulevaisuudessa spesifimpien radioligandien myötä pystytään tutkimaan mikroglia solureaktion luonnetta luotettavammin myös klassisten degeneratiivisten aivosairauksien yhteydessä. ■

LAURA AIRAS, professori, LT, neurologian erikoislääkäri
Turun yliopisto ja TYKS neurotoimialue, Turku

MAIJA SARASTE, FT, tutkija
Turun PET-keskus, Turun yliopisto, Turku

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Tronel C, Largeau B, Santiago Ribeiro MJ, ym. Molecular targets for pet imaging of activated microglia: the current situation and future expectations. *Int J Mol Sci* 2017;18. DOI: 10.3390/ijms18040802.
2. Butovsky O, Weiner HL. Microglial signatures and their role in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:622–35.
3. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol* 2017;35:441–68.
4. Sevenich L. Brain-resident microglia and blood-borne macrophages orchestrate central nervous system inflammation in neurodegenerative disorders and brain cancer. *Front Immunol* 2018;9:697.
5. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, ym. Loss of ‘homeostatic’ microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain* 2017;140:1900–13.
6. Michell-Robinson MA, Touil H, Healy LM, ym. Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair. *Brain* 2015;138:1138–59.
7. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, ym. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat Neurosci* 2011;14:1142–9.
8. Ransohoff RM. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? *Nat Neurosci* 2016;19:987–91.
9. Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology. *Trends Mol Med* 2019;25:112–23.
10. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 2005;308:1314–8.
11. Notter T, Coughlin JM, Sawa A, ym. Reconceptualization of translocator protein as a biomarker of neuroinflammation in psychiatry. *Mol Psychiatry* 2018;23:36–47.
12. van der Valk P, Amor S. Preactive lesions in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2009;22:207–13.
13. Lampron A, Laroche A, Laflamme N, ym. Inefficient clearance of myelin debris by microglia impairs remyelination processes. *J Exp Med* 2015;212:481–95.
14. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:545–58.
15. Airas L, Nylund M, Rissanen E. Evaluation of microglial activation in multiple sclerosis patients using positron emission tomography. *Front Neurol* 2018;9:181.
16. Högel H, Rissanen E, Vuorimaa A, ym. Positron emission tomography imaging in evaluation of MS pathology in vivo. *Mult Scler* 2018;24:1399–412.
17. Final Report Summary – INMIND (Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases). Westfälische Wilhelms-Universität Münster 2017. <https://cordis.europa.eu/project/id/278850/reporting>.
18. Rissanen E, Tuisku J, Rokka J, ym. In vivo detection of diffuse inflammation in secondary progressive multiple sclerosis using PET imaging and the radioligand ¹¹C-PK11195. *J Nucl Med* 2014;55:939–44.
19. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, ym. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175–89.
20. Gillen KM, Mubarak M, Nguyen TD, ym. Significance and in vivo detection of iron-laden microglia in white matter multiple sclerosis lesions. *Front Immunol* 2018;9:255.
21. Giannetti P, Politis M, Su P, ym. Increased PK11195-PET binding in normal-appearing white matter in clinically isolated syndrome. *Brain* 2015;138:110–9.
22. Datta G, Colasanti A, Rabiner EA, ym. Neuroinflammation and its relationship to changes in brain volume and white matter lesions in multiple sclerosis. *Brain* 2017;140:2927–38.
23. Sucksdorff M, Tuisku J, Matilainen M, ym. Natalizumab treatment reduces microglial activation in the white matter of the MS brain. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e574.
24. Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, ym. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations. *Ann Neurol* 2011;70:764–73.
25. Rissanen E, Tuisku J, Vahlberg T, ym. Microglial activation, white matter tract damage, and disability in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e443.
26. Ratchford JN, Endres CJ, Hammond DA, ym. Decreased microglial activation in MS patients treated with glatiramer acetate. *J Neurol* 2012;259:1199–205.
27. Sucksdorff M, Rissanen E, Tuisku J, ym. Evaluation of the effect of fingolimod treatment on microglial activation using serial PET imaging in multiple sclerosis. *J Nucl Med* 2017;58:1646–51.
28. Kaunzner UW, Kang Y, Monohan E, ym. Reduction of PK11195 uptake observed in multiple sclerosis lesions after natalizumab initiation. *Mult Scler Relat Disord* 2017;15:27–33.
29. Tanila H, Hiltunen M, Myllykangas L. Alzheimerin taudin patofysiologia – mitä uutta? *Duodecim* 2018;24:2511–8.
30. Lagarde J, Sarazin M, Bottlaender M. In vivo PET imaging of neuroinflammation in Alzheimer’s disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2018;125:847–67.
31. Joers V, Tansey MG, Mulas G, ym. Microglial phenotypes in Parkinson’s disease and animal models of the disease. *Prog Neurobiol* 2017;155:57–75.
32. Ghadery C, Koshimori Y, Coakeley S, ym. Microglial activation in Parkinson’s disease using [18F]-FEPPA. *J Neuroinflammation* 2017;14:8.
33. Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, ym. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry* 2016;21:1009–26.
34. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, ym. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychol Med* 2019;49:2186–96.
35. Plavén-Sigra P, Matheson GJ, Collste K, ym. Positron emission tomography studies of the glial cell marker translocator protein in patients with psychosis: a meta-analysis using individual participant data. *Biol Psychiatry* 2018;84:433–42.
36. De Picker LJ, Morrens M, Chance SA, ym. Microglia and brain plasticity in acute psychosis and schizophrenia illness course: a meta-review. *Front Psychiatry* 2017;8:238.

SIDONNAISUDET

Laura Airas: Apuraha (BiogenIdec, Novartis, Roche, Merck), luento-/asiantuntijapalkkio (Novartis, Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis)

Maija Saraste: Ei sidonnaisuksia

SUMMARY

Microglia – the cleaners and defenders of the brain

Microglia are brain-resident cells of the innate immune system. Microglia have an important role in the immune defense of the central nervous system and they also participate in the maintenance of brain tissue homeostasis. The morphology and function of microglia is similar to peripheral macrophages. Microglia observe constantly their surroundings, and modify their function and activity based on changes in their microenvironment. In physiological conditions, microglia phagocytose cell debris. Microglia have also an important role in the initiation and controlling of neuroinflammation with both anti- and pro-inflammatory properties. In chronic neurodegenerative diseases constant pro-inflammatory activation of microglia may promote neuro-axonal damage, and microglia are implicated in the pathophysiology of several neurodegenerative diseases. The activation of microglia alters the expression of some proteins, such as TSPO. By using radioactively labelled TSPO-binding ligands and PET imaging, the occurrence and function of microglia has been investigated in patients with multiple sclerosis, Alzheimer’s disease and schizophrenia.