



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

Gliasolut, neuroinflammaatio ja Alzheimerin tauti

Kira Haataja

Biologia (fysiologia ja genetiikka)

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

24.6.2024

Turku

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

LuK-tutkielma

Pääaine: Biologia

Tekijä: Kira Haataja

Otsikko: Gliasolut, neuroinflammaatio ja Alzheimerin tauti

Ohjaaja: Tiina Henttinen

Sivumäärä: 30 sivua

Päivämäärä: 24.6.2024

Sähköisestä viestinvälityksestä hermostossa vastaa neuronit. Sekä keskushermoston että perifeerisen hermoston ylivoimaisesti runsaslukuisin solutyyppejä on kuitenkin gliasolut eli keskushermoston tukisolut. Gliasoluja on useita eri tyyppiä, jotka ovat erikoistuneet omiin tehtäviinsä hermoston kehityksessä ja homeostasiassa, immuunipuolustuksessa sekä veriaivoesteen muodostamisessa.

Beta-amyloidihypoteesi on ollut johtava selitys Alzheimerin taudin patogeneesille ja taudin etenevälle oirekuvulle. Alzheimerin tauti on etenevä muistisairaus, jonka keskeisimmät oireet ovat potilaan hidas kognitiivinen heikentyminen ja dementia. Taudille on tyypillistä keskushermostoon kerääntyvät solunulkoiset beta-amyloidiplakit (A β) ja solunsisäiset tau-proteiinivyödyt (NFT), joiden runsaus korreloi vahvasti potilaan demensian tason kanssa.

Alzheimerin taudille tunnetaan useita riskitekijöitä, joista keskeisimpinä apolipoproteiini-geenialleeli E4, Downin syndrooma ja korkea ikä. Taudin perinnöllinen muoto linkittyy vahvasti geenimutaatioihin ja tauti puhkeaa jo nuorella iällä. Sporadinen tautimuoto puhkeaa yleensä vasta yli 65-vuotiaana.

Beta-amyloid- ja tau-proteiinipatologia aiheuttavat keskushermostossa massiivisia neuronituhoja ja neuronien toiminnan häiriintymistä. Näillä mekanismeilla ei voida kuitenkaan selittää koko Alzheimerin taudin patologiaa. Siksi tutkimusta on kohdennettu nyt myös gliasoluihin.

Gliasoluilla, erityisesti astrocyteilla ja mikroglia-soluilla on taudin patogeneesissa sekä neuroprotektiivisia että neurodegeneratiivisia vaikutuksia. Yliaktivoituneiden, reaktiivisten gliasolujen ylläpitämä neuroinflammaatio voisi selittää Alzheimerin taudin patologian. Beta-amyloidiplakkeihin assosioituvat gliasolut ja jatkuva, runsas proinflammatoristen sytokiinien vapautuminen viittaa taudissa esiintyvään krooniseen neuroinflammaatioon.

Alzheimerin taudin nykyinen lääkehoito kohdentuu vain helpottamaan potilaan kognitiota ja tarve parantavalle lääkehoidolle on suuri. Neuroinflammaatiota tutkimalla on saatu aluille lukuisia immuunipuolustukseen vaikuttavia lääkeaihoita, joilla on potentiaalia taudin hoidossa. Tällaisia lääkeaihoita ovat muun muassa tulehduskipulääkkeet, sytokiini-inhibiittorit ja melatoniini.

Avainsanat: Alzheimerin tauti, gliasolu, astrocytti, mikroglia-solu, neuroinflammaatio, lääkekehitys

1	Johdanto	1
2	Gliasolut	2
2.1	Keskushermoston gliasolut	2
2.2	Perifeerisen hermoston gliasolut	5
3	Gliasolut hermoston toiminnan ylläpitäjänä	7
3.1	Gliasolut ja veriaivoeste	7
3.2	Fagosyyttiset gliasolut aivojen homeostasiassa	8
4	Alzheimerin tauti ja gliasolut	10
4.1	Alzheimerin taudin patogeneesi	11
4.2	Amyloidi- ja taupatologian vaiheet	12
4.2.1	Beta-amyloidi ₄₂	13
4.2.2	Tau-proteiinivyyhdit	14
4.2.3	Glutamaterginen järjestelmä	15
4.3	Gliasolut Alzheimerin taudissa: neuroinflammaatio	16
5	Alzheimerin taudin hoito	18
5.1	Nykyiset hoitomuodot	18
5.2	Tulevaisuuden hoidot: Inflammatoriseen signaalointiin vaikuttavat hoitomuodot	19
5.2.1	NSAIDs	20
5.2.2	TNF-inhibitio	21
5.2.3	IL-1-inhibitio	23
5.2.4	Melatoniini	24
6	Yhteenveto	25
7	Lähdeluettelo	26

1 JOHDANTO

Neuroneiden, jotka ovat toimivan hermoston perusta, toiminnalle oleellisia ovat hermotukisolut eli gliasolut. Gliasoluilla on tärkeä merkitys keskushermoston kehityksessä, homeostasiassa ja immuunipuolustuksessa. Vaikka gliasoluja onkin tutkittu vielä verrattain vähän, niillä on todettu yhteyksiä useaan neurodegeneratiiviseen sairauteen, kuten Alzheimerin tautiin.

Alzheimerin tauti on maailmanlaajuisesti yleisin dementoiva sairaus, johon ei ole parantavaa hoitoa. Alzheimerin tautiin sairastuu Suomessa vuosittain noin 14 500 ihmistä ja tauti johtaa potilaan kuolemaan noin 8–20 vuodessa oireiden alkamisesta. Alzheimerin taudilla on merkittävä sosioekonominen vaikutus, joka vain vahvistuu elinajanodotteen kasvaessa.

Alzheimerin taudin solu- ja molekyyli-tason mekanismeja on tutkittu paljon. Taudille tyypilliset patologiset muutokset ovat solunulkoiset beta-amyloidiplakit ja solunsisäiset tau-proteiinivyyhdit. Neurotoksisia beta-amyloidiplakkeja muodostuu väärin laskostuvasta amyloidiprekursoriproteiinista. Hyperfosforyloitunut tau-proteiini muodostaa fibrillivyyhtejä neuronien intrasellulaaritilaan ja romahduttaa neuronin tukirangan. Nämä patologiset muutokset aiheuttavat massiivisia neuronituhoja aivoissa. Beta-amyloidi- ja tau-proteiinipatologia ei kuitenkaan selitä Alzheimerin taudin patogeneesia. Tutkimuksissa on osoitettu, että gliasolujen ylläpitämä neuroinflammaatio voisi selittää Alzheimerin taudin etenevän taudinkuvan.

Alzheimerin taudissa esiintyvään krooniseen inflammaatioon viittaavia muutoksia ovat muun muassa aivokudoksessa, aivo-selkäydinnesteessä ja plasmassa toinisesti koholla olevat proinflammatoriset sytokiinit, jotka aivoissa assosioituvat erityisesti beta-amyloidiplakkeihin. Alzheimerin taudissa mikrogliasolujen ja astrosyyttien on myös todettu muuntuvan yliaktivoituneiksi, reaktiivisiksi soluiksi, joilla on neuroinflammaatiota ja neurodegeneraatiota aiheuttavia vaikutuksia.

Uusi tutkimustieto neuroinflammaatiosta ja gliasolujen osallisuudesta Alzheimerin taudin patogeneesiin on mahdollistanut uuden suunnan taudin lääkekehityksessä. Tämän tutkielman lopussa käsitellään tulehduskipulääkkeitä, TNF- ja IL-1-inhibiittoreita sekä melatoniinia mahdollisina Alzheimerin taudin hoitokeinoina.

2 GLIASOLUT

2.1 Keskushermoston gliasolut

Hermokudoksessa ei ole väliainetta, vaan neuronien, jotka ovat aivojen ja perifeerisen hermoston sähköisiä viestejä johtavia soluja, ympärillä on hermotukisoluja eli gliasoluja. Gliasoluja on kaikissa hermoston osissa eli keskushermostossa, perifeerisessä hermostossa ja enterisessä hermostossa. Keskushermoston gliasoluja ovat astrozyytit, mikroglia-solut, ependymisolut ja oligodendrosyytit. Näiden tukisolujen määrä on jopa kymmenkertainen neuroneihin verrattuna. Gliasolujen pääasialliset tehtävät liittyvät hermoston homeostasian ja immunitietin ylläpitoon. Gliasoluissa tapahtuvat patologiset muutokset on yhdistetty useisiin eri neuropatologisiin sairauksiin, kuten epilepsiaan, MS-tautiin, Parkinsonin tautiin, Huntingtonin tautiin ja Alzheimerin tautiin (Rahman ym., 2022).

Astrozyytit ovat aikuisen aivoissa yleisin gliasolutyyppi ja samalla koko keskushermoston yleisin solutyyppi. Astrozyytteja on keskushermostossa noin 5–10 kertaa enemmän kuin neuroneja. Astrozyytit kehittyvät radiaaligliasoluista monivaiheisessa prosessissa jo hyvin aikaisessa kehitysvaiheessa. Hiirellä prosessi alkaa kehittyvässä selkäytimessä alkupäivänä 11.5 ja aivoissa alkupäivänä 18. Selkäytimen astrozyytit kehittyvät ventrikulaariselta alueelta ja etuaivojen astrozyytit ventrikulaari- ja subventrikulaarialueelta. (Su Akdemir ym., 2020.)

Astrozyytit muodostavat keskushermoston tukirangan, johon kaikki muut solut ja rakenteet kiinnittyvät. Astrozyytit ovat saaneet nimensä niiden radiaalisesti kurottavista ulokkeista, joiden vuoksi astrozyytit ovat muodoltaan tähtimäisiä. Aivoissa astrozyyttien ulokkeet kiinnittyvät tiiviisti neuroneiden, synapsien ja aivojen kapillaarien ympäri, ja tukevat näiden rakennetta. Ulokkeet koostuvat välikokoisista säikeistä (engl. intermediate filaments, IF), jotka koostuvat happamasta säikeisestä gliaproteiinista (engl. Glial fibrillary acidic protein, GFAP). GFAP-proteiinia on astrozyyttien lisäksi myös muissa gliasoluissa, kuten perifeerisen hermoston Schwannin soluissa. GFAP on läheistä sukua kolmelle muulle solun sytoskeletonin rakenteeseen ja toimintaan osallistuvalla tyypin III IF-perheen jäsenellä eli vimentiinillä, desmiinillä ja periferiinillä. GFAP proteiini tuo solulle mekaanista kestävyttä ja auttaa astrozyyttiä ylläpitämään solun tähtimäisen muodon. GFAP on voimakkaasti värjäytyvä proteiini ja sitä käytetäänkin solumarkkerina, jolla astrozyytteja on helppo identifioida keskushermostosta.

Aikuisen aivoissa on useita eri astrozyyttityyppejä, joista yleisimmät ovat säikeiset ja protoplasmiset astrozyytit. Protoplasmiset astrozyytit ovat alatyypeistä yleisimpiä. Nämä solut ovat suuria,

kompleksisia ja yleisiä aivojen harmaassa aineessa kortikaalisilla aivoalueilla II ja VI. Protoplasmisilla astrosyyteillä on pitkät, kiemurtelevat ulokkeet, jotka haarautuvat pienemmiksi haaroiksi. Protoplasmisia astrosyyttejä on keskushermoston harmaassa aineessa, jossa ne muodostavat ryppäitä, joissa solujen ulokkeet projektoivat läheisiin rakenteisiin. Eri astrosyyteistä lähtevät ulokkeet asettuvat limittäin eivätkä mene juurikaan toistensa päälle. Toinen yleinen astrosolutyypin on säikeiset astrosyytit, jotka ovat hyvin yleisiä aivojen valkeassa aineessa. Säikeiset astrosyytit ovat protoplasmisia astrosyyttejä yksinkertaisempia ja asettuvat pitkittäin valkean aineen hermosyiden suuntaisesti. Säikeiset astrosyytit ovat protoplasmisia astrosyyttejä suurempia, ja niillä on vähemmän ulokkeita kuin protoplasmisilla astrosyyteillä.

Astrosyyttien toiminnot ovat eri gliasolutyypeistä parhaiten tiedossa. Astrosyyteillä on lukuisia metabolisia, homeostasiaa ylläpitäviä ja aivojen rakenteeseen liittyviä tehtäviä keskushermostossa. Astrosyyteillä on tärkeä tehtävä myös veriaivoesteen muodostamisessa ja ylläpidossa.

Toinen gliasoluryhmä on mikroglia-solut, jotka ovat keskushermoston fagosytointikykyisiä ja antigeenin esittelyyn kykeneviä immuunipuolustuksen makrofageja. Kaikki mikroglia-solut ovat peräisin sikiön ulkopuolisessa ruskuaispussissa kehittyvistä makrofageista toisin kuin perifeeristen kudosten ruskuaispussiperäiset makrofagit, jotka kudoksissa korvaantuvat sikiön maksassa tuotetuilla monosyyttiperäisillä soluilla. Ruskuaispussin makrofageista kehittyvät alkion mikroglia-solut proliferoivat vähitellen paikallisesti aivoissa sikiönkehityksen aikana (Kierdorf ym., 2013). Noin 95 % mikroglia-populaatiosta muodostuu vasta kahden ensimmäisen postnataalisin viikon aikana (Alliot ym., 1999).

Mikroglia-solut ovat morfologialtaan heterogeenisiä ja erittäin plastisia. Mikroglia-solujen tuma on muista gliasoluista poiketen litistynyt. Mikroglia-solut voidaan jakaa ainakin kahteen toisista hieman eroavaan alatyypin: pitkähaaraisiin mikroglia-soluihin (engl. ramified) ja pyöreisiin amoeboidisiin mikroglia-soluihin (engl. amoeboid). Mikroglia-solun morfologia on riippuvainen sen saamista vaarasignaaleista. Esimerkiksi aivokudoksen inflammaatiassa pitkähaaraiset mikroglia-solut muuttuvat amoeboidisiksi, jotka tuottavat erilaisia proinflammatorisia sytokiineja. Muodonmuutokseen vaikuttavat useat transkriptiotekijät. (Butovsky & Weiner, 2018.)

Mikroglia-solut monitoroivat keskushermostossa tapahtuvia muutoksia ja reagoivat ensimmäisenä muun muassa aivoissa tapahtuviin vammoihin, inflammaatioon ja toksiineihin. Mikroglia-solut seuraavat signaaleja keskushermostoa uhkaavista sisäisistä ja ulkoisista vaaroista. Ulkoisia vaarasignaaleja voivat olla esimerkiksi patogeeneja ja sisäisiä vaarasignaaleja vaurioituneet tai kuolevat solut. Nämä signaalit aktivoivat mikroglia-soluvasteen, joka johtaa solujen ja kudoksen

vaurioiden korjaamiseen sekä esimerkiksi inflammaation aiheuttamien muutosten eliminointiin keskushermostossa. Lisäksi mikroglia solut tuottavat ja erittävät useita tulehdusvasteeseen vaikuttavia yhdisteitä.

Ependyymisolut ovat aivojen kammioiden ja selkäydinkanavan neuroepiteelisoluja. Ependyymisolut kehittyvät hiirellä neuroektodermistä muodostuvista radiaaligliasoluista alkiopäivinä 16–18. Ependyymisolukerros on kokonaan muodostunut alkiopäivinä 26–28. (Nelles & Hazrati, 2022.) Kehittyvät ependyymisolut ovat aluksi liikkumiskyvyttömiä epiteelisoluja ja vasta kahden postnataalin viikon aikana solut erilaistuvat liikkumiskykyisiksi, monivärekarvallisiksi ependyymisoluiksi. Postnataalijakson aikana ependyymisolut kasvattavat värekarvansa kohti aivokammioiden ja selkäydinkanavan luumenia. Erilaistumisen aikana nämä värekarvat pidentyvät, ependyymisolut muuttuvat liikkumiskykyisiksi ja alkavat vapauttaa aivo-selkäydinnestettä. Kaikkia ependyymisolujen erilaistumiseen ja kypsymiseen vaikuttavia mekanismeja ei kuitenkaan vielä tunneta. (Deng ym., 2023.)

Ependyymisolut ovat läheisessä kontaktissa astrozyttien kanssa, sillä ependyymisolukerroksen alla ei ole tyvikalvoa, vaan solut ovat kiinni niiden alla olevissa astrozyteissa. Ependyymisolut ovat heterogeenisiä, ja niitä on luokiteltu muun muassa niiden sijainnin, morfologian ja värekarvojen määrän mukaan. Tyypillinen ependyymisolu on kuutio- tai lieriöepiteelisolu, jossa on mikrovilluksia ja värekarvoja (engl. cilia), jotka liikuttavat aivo-selkäydinnestettä aivokammioissa ja selkäydinkanavassa. Ependyymisolut tuottavat myös aivo-selkäydinnesteen.

Ependyymisolut muodostavat toiminnallisen esteen veren ja aivo-selkäydinnesteen sekä aivokudoksen ja aivo-selkäydinnesteen välille. Näissä soluissa ilmentyy useita transporttereita ja esimerkiksi akvaporiinikanavia on erityisen runsaasti. Ependyymisoluja on tutkittu verrattain vähän patologisesta näkökulmasta. Viimeaikaisissa tutkimuksissa ependyymisolujen on todettu olevan neuraalisia kantasoluja, mikä on lisännyt soluihin kohdistuvaa mielenkiintoa. (Nelles & Hazrati, 2022.)

Oligodendrosyytit ovat keskushermoston myelinisoivia glia soluja. Oligodendrosyytit kehittyvät kahdessa prenataalissa aallossa kehittyvien aivojen ventraalisen ventrikulaarialueen ja kehittyvän selkäytimen dorsaalista osista prekursorisoluista (engl. oligodendrocyte precursor cells, OPCs). Prekursorisolut siirtyvät paikoilleen ennen erilaistumista myelinisoiviksi oligodendrosyyteiksi rotan alkiopäivänä 14 ja ihmisen alkiopäivänä 45. Postnataalissa vaiheessa oligodendrosyytteja muodostuu vielä kolmannessa aallossa muodostuvalta korteksilta. Toisin kuin useat muut glia solujen progenitorisolut, oligodendrosyyttien prekursorisoluja säilyy aikuisen hiiren aivoissa. Nämä

erilaistumattomat oligodendrosyytit kykenevät korjaamaan luonnollisesti kuolevia, valkean aineen ratoja myelinisoivia oligodendrosyyttejä. (Kuhn ym., 2019.)

Oligodendrosyytit muodostavat hermosolujen aksonien ympärille rasvasta ja membraanista koostuvan myeliinitupen (engl. myelin sheath). Myeliinitupet muodostuvat aksonin ympäri useaan kertaan kerroksittain kietoutuneesta oligodendrosyytin plasmamembraanista. Yksi oligodendrosyytti voi myelinisoida usean hermon. Myeliinitupet mahdollistavat nopean aktiopotentiaalin transmission saltatorisella konduktiolla. Myeliinituppi myös eristää aksonia ja vähentää ionien vuotamista solukalvon läpi. Myelinisoidussa aksonissa signaalin kulku voi olla jopa 300-kertainen myelinisoimattomaan verrattuna. Oligodendrosyytit tukevat neuroneita myös niiden metabolisissa prosesseissa. Oligodendrosyytit ilmentävät esimerkiksi useita glykolyyttisiä ja Krebsin sykliin liittyviä entsyymejä, kuten sukkiinaatti-dehydrogenaasia ja fumaraasia. Nämä tukevat neuronin glukoosikataboliaa ja ATP:n tuottoa. Uuden tutkimustiedon mukaan oligodendrosyyttien prekursorisoluilla ja erilaistuneilla oligodendrosyyteilla on myös immunomodulatorisia tehtäviä. (Kuhn ym., 2019.)

2.2 *Perifeerisen hermoston gliasolut*

Perifeerisen hermoston gliasoluilla on samantyyppisiä tehtäviä kuin keskushermon soluilla. Perifeerisen hermoston gliasolut eli Schwannin solut, satelliittisolut ja enteeriset gliasolut osallistuvat esimerkiksi hermojen myelinisaatioon, neuronien toiminnan tukemiseen ja synapsien muokkaukseen.

Schwannin solut ovat joko myelinisoivia tai ei-myelinisoivia. Myelinisoivat Schwannin solut muodostavat myeliinitupet perifeerisen hermoston aksonien ympärille. Tämä gliasolutyyppi on nimetty saksalaisen lääkärin ja fysiologin Theodor Schwannin mukaan, joka usean muun merkittävän tutkimuslöydöksensä lisäksi huomasi perifeerisen hermoston hermosyitä ympäröivät gliasolut ensimmäisen kerran. Schwannin solut muodostuvat aikaisin alkionkehityksen aikana hermostopienan soluista. Esimerkiksi rotalla alkio päivänä 14 näistä soluista muodostuu ensin prekursorisoluja, jotka erilaistuvat epäkypsiksi Schwannin soluiksi rotan alkio päivänä 17. Syntymän jälkeen epäkypsät solut muuttuvat myelinisoiviksi tai ei-myelinisoiviksi Schwannin soluiksi. (Bhatheja & Field, 2006.)

Perifeerisessä hermostossa kaikki hermosyyt ovat Schwannin solun ympäröimiä. Myelinisoidussa hermossa jokaista neuronin aksonia ympäröi perättäiset Schwannin solut. Myelinisoimattomat hermosyyt taas kulkevat Schwannin solun sytoplasman läpi. Keskushermoston ja perifeerisen hermoston myeliinitupet ovat koostumukseltaan ja rakenteeltaan hyvin yhteneväisiä. Myös myelinisaatiota säätelevät molekulaariset prosessit ovat pitkälti samat oligodendrosyyteissä ja

Schwannin soluissa. Myös Schwannin solut ympäröivät samanaikaisesti useampaa aksonia aivan kuten oligodendrosyytitkin.

Schwannin solut osallistuvat myös perifeerisen hermoston vaurioiden korjaamiseen. Perifeerinen hermo kykenee korvaamaan katkenneen aksonin uudella. Vaurion korjausprosessin aikana Schwannin solut jakautuvat ja muodostavat regeneroituvan hermon ympärille tyvikalvotupen, jota myöten muodostuva aksoni kasvaa kohti kohde-elintä. Schwannin solut tuottavat ja erittävät myös kasvutekijöitä, jotka pitävät regeneroituvan hermosolun hengissä korjausprosessin ajan. (Castrén & Lindholm 1999.)

Satelliittisolujen tehtävä muistuttaa hieman Schwannin solujen tehtäviä. Satelliittisolut muodostuvat niin ikään Schwannin solujen tapaan multipotenteista hermostopienan prekursorisoluista. Satelliittisolut ympäröivät sympaattisissa ja sensorisissa ganglioissa neuronien soomia ja sympaattisen hermoston ganglioissa myös neuronien dendriittejä ja synapseja. Satelliittisolut toimivat sensorisissa ganglioissa Schwannin solujen kanssa yhteistyössä: satelliittisolut ympäröivät neuronien soomaosia, Schwannin solut aksoneita. Satelliittisolut muodostavat rengasmaisia rakenteita sooman ympäri. Sympaattisiin ja sensorisiin ganglioihin assosioituvat satelliittisolut eroavat jonkin verran toisistaan rakenteeltaan ja toiminnaltaan. (Mapps ym., 2022.)

Satelliittisolujen toiminnasta ja tehtävistä perifeerisen hermoston toiminnan ylläpitäjänä ei vielä paljon tiedetä. Satelliittisolujen on ajateltu osallistuvan muun muassa neuronien homeostasiaan, synapsointiin ja korjaamiseen sekä mahdollisesti synapsien ja neurotransmitterien toiminnan säätelyyn (Mapps ym., 2022.)

Enteerisiä gliasoluja on enteerisessä eli pääasiassa ruuansulatuselimistöä hermottavassa hermostossa (engl. enteric nervous system, ENS), jota kutsutaan myös ”toisiksi aivoiksi”. Myös enteeriset gliasolut ovat peräisin hermostopienan multipotentista solupopulaatiosta, joka muodostuu neuraaliputken muodostuessa. Enteerisiä gliasoluja on suolen seinämässä ja ruoansulatukseen osallistuvien elimien pinnalla. Näiden gliasolujen uskottiin ennen olevan vain passiivisia soluja, mutta uudet tutkimukset ovat osoittaneet enteerisillä gliasoluilla olevan useita enteerisen hermoston toiminnan kannalta oleellisia tehtäviä. Enteeriset gliasolut ovat erittäin plastisia ja dynaamisia ja ne adaptoituvat kulloisenkin mikroympäristön mukaan spesifisiksi alapopulaatioiksi. (Seguella & Gulbransen, 2021.)

Enteeriset gliasolut ylläpitävät enteerisen hermoston homeostasiaa ja säätelevät inflammaatiota. Enteeriset gliasolut ympäröivät neuroneita ja monitoroivat monia neuronien toimintoja. Toisaalta myös enteerisen hermoston neuronit vaikuttavat enteerisiin gliasoluihin eli näiden solujen välillä on

kahdensuuntaista signalointia. Enteeristen gliasolujen uskotaan osallistuvan gastrointestinaalisten refleksien ja enterisen hermoston toiminnan säätelyyn keskushermoston astrozyttien tavoin. Enteerisillä gliasoluilla on yhteyksiä myös muihin suoliston solutyyppeihin, kuten epiteelisoluihin, joiden uusiutumista enteristen gliasolujen uskotaan säätelevän. (Seguella & Gulbransen, 2021.)

3 GLIASOLUT HERMOSTON TOIMINNAN YLLÄPITÄJÄNÄ

3.1 Gliasolut ja veriaivoeste

Neuronit vaativat tarkasti säädellyn mikroympäristön toimiakseen, mikä tarkoittaa aivojen tasapainotilan eli homeostasian hienovaraista säätelyä. Gliasolujen ja endoteelisolujen muodostamalla veriaivoestellä (engl. blood-brain barrier, BBB) on tärkeä merkitys tasapainon ylläpidossa. Veriaivoeste on endoteelisolujen muodostama fyysinen este aivojen hiussuonissa kulkevan veren ja aivojen soluvälitilan välissä.

Aivojen verisuonten seinämien endoteelisolut, jotka liittyvät toisiinsa tiiviillä liitoksilla, säätelevät keskushermostoon ja aivosoluihin pääseviä molekyyliä. Veri-aivoeste mahdollistaa muun muassa hapen, glukoosin ja eräiden hermoston toiminnalle välttämättömien aminohappojen pääsyn aivosoluihin. Samalla se estää haitallisten aineiden pääsyn keskushermostoon ja suojaa keskushermostoa esimerkiksi tulehduksilta.

Veriaivoesteen muodostumiseen osallistuvat supistumiskykyiset perisytyt, oligodendrosyytit ja astrozytit, jotka kiertävät ulokkeensa hiussuonen ympärille. Myös aivojen parenkymin mikroglia-solut valvovat veriaivoesteen läpäisevyyttä ja reagoivat siitä mahdollisesti läpi pääseviin haitallisiin partikkeleihin. Homeostasian häiriintyminen johtaa helposti keskushermoston solujen häiriötiloihin ja keskushermoston sairauksiin. Veriaivoesteen toiminnan häiriöt on yhdistetty monien neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten Parkinsonin taudin, Huntingtonin taudin ja Alzheimerin taudin patogeneesiin. (Gao ym., 2023.)

Alzheimerin taudin alkuvaiheessa veriaivoesteen läpäisevyyden lisääntyminen aiheuttaa fibrinogeenin ekstravasaation keskushermostoon. Tämä johtaa oksidatiiviseen stressiin ja gliasolujen säätelyyn neuroinflammaatioon (Gao ym., 2023). Yksi veriaivoesteen läpäisevyyteen vaikuttava geeni on apolipoproteiini E (APOE), jonka alleeli e4 on tunnistettu myös Alzheimerin taudin riskigeeniksi. E4-geenin kantajilla veriaivoesteen läpäisevyyden on todettu olevan korkeampi kuin muita APOE-geenin alleeleja kantavilla. Alzheimerin tautia sairastavilla veriaivoesteen on todettu

olevan läpäisevämpi, kun terveillä yksilöillä (Galea, 2021). Veriaivoesteen läpäisevyys kasvaa kuitenkin ikääntyessä myös ei-dementoituneilla, terveillä yksilöillä.

3.2 Fagosyyttiset gliasolut aivojen homeostasiassa

Gliasolujen fagosytoosikyky on keskushermoston homeostasian ylläpitämisessä elintärkeä. Aivosolujen aineenvaihduntareaktioissa syntyy jatkuvasti hajotettavia yhdisteitä, kuolleet neuronit pitää poistaa keskushermostosta ja tarpeettomista synapseista pitää päästä eroon. Monissa keskushermoston sairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa, keskushermostoon kerääntyy haitallisia proteiineja, joiden hajottamisessa fagosytoivat gliasolut epäonnistuvat vielä tuntemattomasta syystä.

Keskushermostossa tärkein fagosytointikykyinen gliasolu on mikroglia solu. Viimeaikaisissa tutkimuksissa myös keskushermoston astrozyttien on todettu olevan fagosytointikykyisiä. Gliasolut tunnistavat haitallisia aineita, kuten toksiineja, taudinaiheuttajia tai soluvaurioita useilla eri hahmontunnistusreseptoreilla. Mikroglia soluissa mikrobirakenteita tunnistavia reseptoreita ovat muun muassa tollin kaltaiset reseptorit (engl. toll-like receptor, TLR), Fc-reseptorit (engl. Fc-receptor, FcR), SR-reseptorit (engl. scavenger receptor) ja komplementin reseptorit (engl. Complement receptor, CR). Mikroglia solut tunnistavat apoptoottisia soluja edellä mainittujen lisäksi myös TREM2-reseptoreilla (engl. triggering receptor expressed on myeloid cells-2), fosfatidylseriini-reseptoreilla (engl. phosphatidylserine receptor, PS-R) ja puriinireseptoreilla (engl. purine receptor, PR). (Neumann et al., 2009) Astrozytteissa vastaavia reseptoreita ovat muun muassa AXL-, MERTK-, BAI1- (engl. brain-specific angiogenesis inhibitor 1) ja MEGF10 (engl. multiple epidermal growth factor-like domains 10)- reseptorit (Konishi ym., 2022). Gliasolut kykenevät tuhoamaan haitalliset apoptoottiset solut, väärin laskostuneet proteiinikertymät, immuunikompleksit tai opsonoidut proteiinikompleksit fagosytoosilla tai endosytoosilla. Fagosytoosi on monivaiheinen prosessi, jossa gliasolu tunnistaa reseptorensa avulla haitallisen rakenteen ja ottaa sen sisäänsä, minkä jälkeen endosomit, lysosomit ja happamat vesikkelit hajottavat rakenteen.

Yksilönkehityksen aikana noin 80 % muodostuneista neuroneista kuolee apoptoottisesti eli lapsuudessa ja nuoruudessa noin 80 000 neuronaa kuolee päivittäin. Kuolleiden solujen muodostama debris pitää puhdistaa aivoista tehokkaasti, ettei aivojen kehitys häiriintyisi. Soludebristä muodostuu jatkuvasti myös normaaleissa fysiologisissa olosuhteissa. Soludebrin fagosytoinnissa astrozytit ja mikroglia solut toimivat yhteistyössä. *In vivo* tutkimuksessa todettiin astrozyteilla ja mikroglia soluilla olevan spatiotemporaalisesti erkanevat fagosytointiprosessit. Mikroglia solut fagosytoivat neuronin sooman ja proksimaaliset dendriitit, kun taas astrozytit fagosytoivat

dendriittien distaaliset osat. Astrozyytit hajottavat soludebristä hitaammin kuin mikroglia-solut. Mikroglia-solujen lysosomien pH on alhaisempi kuin astrozyyttien pH, mikä mahdollistaa nopeamman ja suurempien rakenteiden hajottamisen. (Kono ym., 2021.)

Apoptoottiset solut hajotetaan normaalisti nopeasti glia-solujen toimesta. Mikäli apoptoottisia soluja ei kuitenkaan saada hajotetuksi, ne muuttuvat nekroottisiksi soluiksi, joista vapautuu hallitsemattomasti intrasellulaarisia molekyyleja, eli DAMP-molekyyleja (engl. damage-associated molecular patterns). Nämä aiheuttavat ympäröivissä glia-soluissa inflammatorisen signaalivasteen, mikä johtaa lopulta aivokudoksen inflammaatioon ja sen aiheuttamiin tuhoihin (Nagata, 2018; Sierra ym., 2013). Tulehduksellisten vaikutusten lisäksi hajottamatta jäänyt debris saattaa toimia fyysisenä tai molekulaarisena esteenä kasvaville aksoneille yksilönkehityksen aikana tai neuronaalisia yhteyksiä korjattaessa. Tästä syystä tehokas debris-hajotus fagosyyttisten glia-solujen toimesta on välttämätöntä keskushermoston kehitykselle, homeostasialle ja korjaukselle. (Konishi ym., 2022.)

Alzheimerin taudille on tyypillistä keskushermostossa soluvälitilaan kerääntyvät toksiset beta-amyloidifibrillit. Beta-amyloidia esiintyy keskushermostossa 38–43 aminohapon pituisina oligomeereina pienissä määrin myös normaaleissa fysiologisissa olosuhteissa. Alzheimerin taudissa keskushermostoon kerääntyy beta-amyloidi-42 proteiinia, jota astrozyytit ja mikroglia-solut eivät kykene hajottamaan tarpeeksi tehokkaasti. Proteiinia kertyy aivoihin fibrilleiksi, mikä muodostaa soluvälitiloihin plakkeja ja aiheuttaa neuroinflammaatiota.

Astrozyytit ja mikroglia-solut pystyvät hajottamaan beta-amyloidia, mutta mikroglia-solujen hajotustoiminta on merkittävämpi. Astrozyyteissa beta-amyloidispesifinen MEF10-hahmontunnistusreseptori tunnistaa tehokkaasti erityisesti beta-amyloidi-42-43-proteiineja. Erityisesti mikroglia-solujen TREM2-reseptorigeenit ovat APOE-geenin lisäksi todettu riskitekijäksi Alzheimerin taudille. TREM2-reseptorit lisäävät mikroglia-solujen fagosytoosiaktiivisuutta ja anti-inflammatoristen sytokiinien tuottoa sekä beta-amyloidiplakkeihin assosioituneita mikroglia-soluja, joita kutsutaan myös DAM-mikroglia-soluiksi (engl. disease associated microglia). TREM2-reseptorien toimimattomuus vähentää amyloidiplakkien hajotusta mikroglia-solujen toimesta. (Kono ym., 2021.)

Tutkimuksissa on todettu, että mikroglia-solujen ja astrozyyttien LRP1-reseptorien APOE ligandi vähentää beta-amyloidi-42-fibrillien hajotusta mikroglia-solujen toimesta, mutta ei vaikuta beta-amyloidioligomeerien hajotukseen. Toisaalta APOE vähensi beta-amyloidioligomeerien hajotusta astrozyyttien toimesta, mutta ei vaikuttanut beta-amyloidi-42-fibrillien hajotukseen. (Kono ym., 2021.)

Transkriptiofaktori EB:n (engl. transcription factor EB, TFEB) on todettu olevan keskeisessä roolissa aggregaattien hajotuksessa. TFEB vaikuttaa mikroglia-solujen ja astrozyttien lysosomien biogeneesiin ja TFEB:n yliekspressiolla on todettu olevan beta-amyloidien hajotusta kiihdyttävä vaikutus. Beta-amyloidin hajotus saa astrozyteissa ja mikroglia-soluissa aikaan sytokiiniin vapauttamisen ja happiradikaalien (engl. reactive oxygen radicals, ROS) sekä muun muassa typpioksidin (engl. nitric oxide, NO) tuoton. Nämä kaikki lisäävät Alzheimerin taudissa neuronituhoja aiheuttavaa neuroinflammaatiota. (Kono ym., 2021.)

On mahdollista, että glia-solut eivät edes kykene beta-amyloidin täydelliseen fagosyyttiseen hajotukseen. Tutkimuksissa on todettu, että fagosytoivissa astrozyteissa ja mikroglia-soluissa on lyhennettyjä beta-amyloidin fibrillejä sisältäviä mikrovesikkeleitä. Glia-solut saattavat myös vapauttaa nämä lysosomeissa hajottamattomat proteiini-rakenteet ekstrasellulaariseen tilaan (Kono ym., 2021.) Intraseellulaarinen, toksinen beta-amyloidin saattaa myös tehdä mikroglia-soluista toksisia ja proinflammatorisia (Mosher & Wyss-Coray, 2014).

4 ALZHEIMERIN TAUTI JA GLIASOLUT

Alzheimerin taudista kirjoitettiin ensimmäisen kerran vuonna 1901 saksalaisen Aloysiuksen ”Alois” Alzheimerin toimesta. Alzheimer oli psykiatri ja neuropatologi, joka kuvasi etenevän preseniilin demensian 51-vuotiaalla potilaallaan Auguste Deterillä. Alzheimerin mukaan Deter kärsi lyhytkestoisesta muistin häiriöstä ja harhoista, jotka olivat tyypillisempiä yli 70-vuotiaille potilaille. Deterin kuoleman jälkeen Alzheimer suoritti naiselle ruumiinavauksen ja löysi hänen aivoistaan proteiiniplakkeja ja neurofibrillivyyhtejä, jotka tänäkin päivänä toimivat Alzheimerin taudin varmana diagnostisena merkinä.

Suomessa noin 14 500 ihmistä sairastuu muistisairauteen vuosittain. Alzheimerin tauti on maailmanlaajuisesti yleisin dementoiva sairaus: tauti on etenevien muistioireiden ja demensian syynä ainakin 70 %:ssa tapauksista. Maailmanlaajuisesti tautia sairastaa noin 35 miljoonaa ihmistä. Taudilla on merkittävä sosioekonominen merkitys, sillä yleisyytensä ja tehokkaiden hoitomuotojen puutteen vuoksi Alzheimerin tauti aiheuttaa suurta taakkaa sekä yhteiskunnallisesti että sairastuneiden yksilöiden ja heidän läheistensä elämässä.

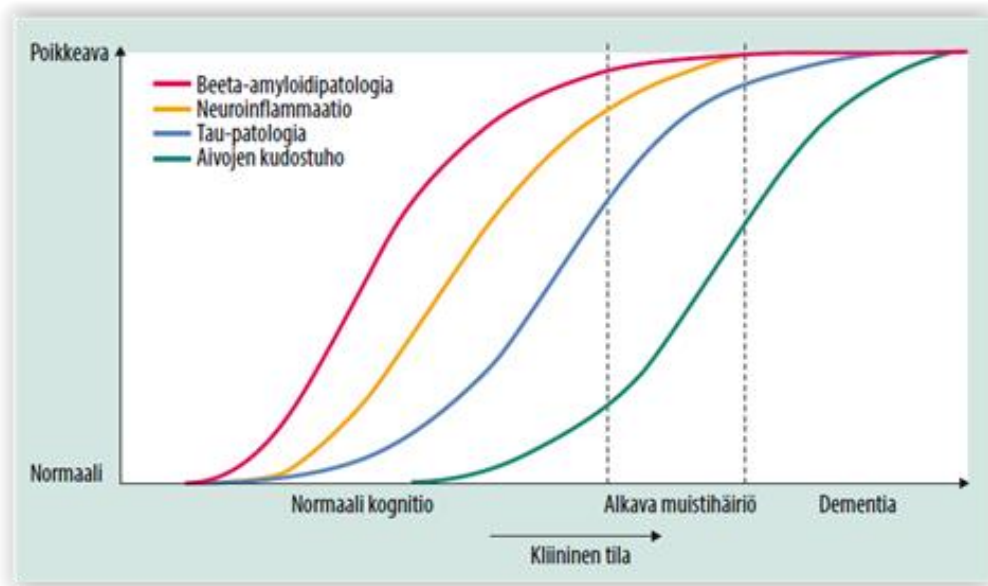
4.1 Alzheimerin taudin patogeneesi

Alzheimerin taudin erotusdiagnostiikassa keskeistä on episodisen muistin heikkeneminen ja normaalit neurologiset tutkimuslöydökset. Suoria riskitekijöitä sairastumiselle ovat muun muassa korkea ikä, sukuhistoria, geneettiset tekijät, joista tärkeimpänä apolipoproteiini E:n alleeli e4 ja Downin syndrooma. Myös elämäntavoilla on todettu olevan vaikutusta taudin ilmenemiseen. Elämäntapoihin liittyviä tekijöitä ovat muun muassa matala koulutustaso, vähäinen henkinen ja fyysinen aktiivisuus, runsas alkoholinkäyttö ja tupakointi. Lisäksi aivovammoilla, veren suurella kolesterolipitoisuudella, korkealla verenpaineella ja yksinäisyydellä on yhteys sairauteen.

Alzheimerin taudista tunnetaan sekä familiaalinen, että sporadinen muoto. Familiaalisessa muodossa tauti puhkeaa alle 65-vuotiaana. Familiaaliseen Alzheimerin tautiin on liitetty kromosomien 21, 14 ja 1 tietyissä geneeissä tapahtuvat mutaatiot. Kromosomissa 21 tautia aiheuttaa amyloidiprekursoriproteiinin (APP) triplikaatio. Kromosomien 14 ja 1 mutaatiot ovat preseniliinejä PSEN1 ja PSEN2 koodaavissa geneeissä. Nämä mutaatiot aiheuttavat Alzheimerin patofysiologiassa keskeisen amyloidi-betan keräytymisen aivoihin läpi elämän. Geenimutaatiot selittävät kuitenkin vain puolet familiaaliseen Alzheimerin tautiin sairastuneista tapauksista.

Sporadiseen tautimuotoon on yhdistetty useita eri riskigenejä, mutta näiden vaikutukset ovat vähäisempiä. Näistä geneeistä tärkeimpänä on apolipoproteiini E-geeni APOE kromosomissa 19. Geenistä on kolme eri alleelia, APOE 2, 3 ja 4. Näistä APOE 4-alleeli lisää riskiä sairastua Alzheimeriin. Heterotsygootilla, jolla on yksi APOE 4 -geeni, on 3–4-kertainen riski sairastua tautiin. Homotsygootilla riski on 10–15-kertainen. Tiedetyt APOE -genit altistavat amyloidi-betan kerääntymiselle aivoihin. Toisaalta APOE 2-alleelilla on todettu olevan Alzheimerin tautia ehkäiseviä vaikutuksia.

Kliinisesti Alzheimerin tauti jaotellaan varhaisvaiheeseen, lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan taudinkuvaan. Alzheimerin taudin varhaisvaiheessa potilaalla esiintyy ongelmia oppimisessa, suunnittelussa ja muistamisessa. Lievässä ja keskivaikeassa taudinkuvassa puheen ymmärtäminen on potilaalle hankalaa ja orientaatio ympäristöön laskee. Vaikeassa taudinkuvassa kommunikaatio on erittäin hankalaa ja potilas ei enää tunnista tuttuja ihmisiä. Kuvassa 1 on esitetty Alzheimerin taudin patogeneesin vaiheet potilaan etenevän dementian taustalla.



Kuva 1. Alzheimerin taudin patogeneesin vaiheet tuoreimman käsityksen mukaan.

Alzheimerin taudin varhaisimmat oireet ovat usein hajuistin heikkeneminen (Sun ym., 2012), uniongelmat ja ummetus. Nämä oireet johtuvat aivohermojen 1 ja 10, eli hajushermon ja vagushermon hermojen neuronien toiminnan häiriintymisestä taudin patofysiologisten muutosten takia. Hajuistin heikkenemistä ja ummetusta pidetään taudin varhaisvaiheen biomarkkereina. Puhjetun taudin erotusdiagnostiikassa käytetään erilaisia neuropsykiatrisia testejä ja kuvantamistutkimuksia sekä aivosähkökäyrää. Varma diagnoosi Alzheimerin taudista voidaan tehdä kuitenkin vain ruumiinavauksen yhteydessä tehtävällä neuropatologisella tutkimuksella.

Tämänhetkisen käsityksen mukaan beta-amyloidilla on merkittävin vaikutus taudin kehittymiseen. Viimeisen kahdenkymmenen vuoden aikana useat tutkimukset sekä soluviljelmillä että eläinmalleilla ovat osoittaneet, että $A\beta$ -oligomeerit ovat primäärinen neurotoksinen muutos Alzheimerin taudissa. Lisäksi $A\beta$:n tiedetään hyperfosforyloivan tau-proteiinia, joka puolestaan lisää neuronien herkkyyttä $A\beta$:n toksisille vaikutuksille (Götz ym., 2001). Beta-amyloidin toksiset vaikutukset aiheuttavat gliasolujen säätelemää neuroinflammaatiota, joka johtaa aivojen kudostuhoon.

4.2 Amyloidi- ja taupatologian vaiheet

Alzheimerin taudin neuropatologisista muutoksista merkittävimmät ovat solunulkoiset beta-amyloidiplakit ja hermosolujen sisäiset hyperfosforyloidut tau-proteiinista koostuvat neurofibrillivyyhdit (engl. neurofibrillary tangle, NFT), jotka aiheuttavat massiivisia neuronituhoja.

Solunulkoisten plakkien lisäksi beta-amyloidikertymiä esiintyy usein myös aivojen valtimoissa ja kapillaareissa, tällöin puhutaan amyloidiangiopatiasta. Erityisesti ikääntyneillä potilailla taudin sporadisessa muodossa tyypillistä on myös valkean aineen degeneraatio. Amyloidiplakeilla ja neurofibrillivyyhdeillä on toksisia vaikutuksia aivoissa, jotka johtavat muun muassa haitalliseen neuroinflammaatioon ja oksidatiiviseen stressiin.

4.2.1 Beta-amyloidi42

Amyloidit ovat useissa eri kudoksissa esiintyviä proteiiniagregaatteja. Amyloideja muodostuu, kun aiemmin oikein laskostetut proteiinit menettävät normaalin rakenteensa ja fysiologisen toimintansa. Nämä patogeeniset amyloidit muodostavat solujen ympärille fibrillimäisiä kertymiä, jotka on yhdistetty useisiin sairauksiin niiden toksisten vaikutustensa takia. Amyloidiplakkeja esiintyy Alzheimerin taudissa ensimmäisenä otsa- ja päälaenlohkoon mediaalisissa rakenteissa, ja myöhemmin neokorteksilla otsalohkon, päälakilohkon ja ohimolohkon assosiativisilla alueilla. Taudin edetessä plakit leviävät lopulta myös tyvitumakkeiden, talamuksen, aivorungon ja pikkuaivojen alueille. (Tanila ym., 2018.)

Alzheimerin taudille on tyypillistä beta-amyloidin kertyminen keskushermostoon. 36–43 aminohapon pituisen beta-amyloidin on osoitettu toimivan ligandina useille reseptoreille. Beta-amyloidia voidaan kuljettaa myös veriaivoesteen läpi useille eri aivoalueille. Beta-amyloidilla on proinflammatorisia vaikutuksia ja sen tiedetään toimivan osana välitöntä immunitettä samankaltaisesti kuin antimikrobiaaliset peptidit (engl. Antimicrobial peptides, AMP).

Alzheimerin taudissa amyloidiprekursoriproteiini APP pilkkoutuu beta- ja gamma -sekretaasilla 42 aminohapon pituiseksi beta-amyloidi42:ksi, jotka sakkautuvat ja muodostavat toksisia solunulkoisia neuriittiplakkeja. APP on hermoston toimintaan liittyvä tyypin 1 transmembraaninen proteiini. APP:lla on useita eri vaikutuskohteita neuronaaalisessa kehityksessä, signaloinnissa, intrasellulaarisessa kuljetuksessa ja muissa aivojen homeostasiaan vaikuttavissa toiminnoissa. Amyloidiprekursoriproteiinia esiintyy useissa eri kudoksissa, ja sitä on erityisen runsaasti keskushermoston synapseissa, joissa se säätelee synapsien muodostumista ja niiden korjaamista. APP:n ekspression tiedetään lisääntyvän soluvaurioissa.

Familiaalisessa tautimuodossa kromosomien 21, 14 ja 1 geenimutaatiot aiheuttavat APP:n poikkeavaa pilkkoutumista ja beta-amyloidi42:n lisääntynyttä tuottoa. Kromosomin 21 trisomia eli Downin syndrooma johtaa APP:n lisääntyneeseen määrään ja siten lisää beta-amyloidi42:n kerääntymistä aivoihin. Preseliiniproteiinit osallistuvat gammasekretaasin katalysoimaan beta-amyloidi42-peptidin pilkkoutumiseen APP:stä. Preseniiliproteiini voi myös itse toimia APP:tä

pilkkovana gammasekretaasina tai olla osana neljän solukalvoproteiinin muodostamaa proteiinikompleksia, joka kykenee pilkkomaan APP:tä. Proteiinikompleksin muut osat ovat nikastriini, aph-1 ja aph-2.

Sporadisessa tautimuodossa sairastumiseen vaikuttaa sekä geneettiset tekijät että ympäristötekijät. Riskigeenit voivat aiheuttaa Alzheimerin taudille tyypillisiä patogeenisiä vaikutuksia muun muassa lisäämällä beta-amyloidi42:n tuottoa ja aggregaatiota, vähentämällä beta-amyloidi42:n degradaatiota mikrogliasolujen toimesta tai lisäämällä aivokudoksen inflammaatiota. Tarkka syy plakkien kerääntymisen taustalla on kuitenkin vielä epäselvä.

4.2.2 Tau-proteiinivyyhdit

Tau-proteiini kuuluu mikrotubuluksiin assosioituviin proteiineihin (engl. microtubule associated proteins, MAPs). Tau-proteiini osallistuu aivoissa neuronien tukirangan mikrotubulusten kokoamiseen tubuliineista. Mikrotubulukset ovat hyvin merkittäviä neuronien tukirangan muodostamisessa ja rakenteen stabiloimisessa. Mikrotubulukset antavat neuroneille niiden muodon, ylläpitävät niiden normaalia morfologiaa ja mahdollistavat neuronien normaalin fysiologian.

Neuronin kehityksen alussa tau-proteiinia esiintyy tasaisesti neuronin kaikissa osissa mutta kehityksen aikana proteiini konsentroituu erityisesti neuronin aksoniin. Solun tukirangan muodostamisen lisäksi proteiinilla tiedetään olevan monia muitakin tehtäviä solussa. Aksonissa tau-proteiini säätelee aksonin elongaatiota, maturaatiota ja aksonaalista kuljetusta. Dendriiteissä proteiini osallistuu synaptiseen plastisuuteen ja tumassa perimän integriteetin säätelyyn. Terveissä aivoissa normaalisti toimiva tau-proteiini on kaikissa neuronin osissa ei-liukoisessa muodossa, tiukasti kiinnittyneenä mikrotubuluksiin tai muihin solun proteiineihin.

Tau-proteiinin aktiivisuutta ja tubuliinien kokoamista mikrotubuluksiksi säädellään tau-proteiinin fosforylaatiolla. Fosforylaatiota muokkaavat kinaasit ja fosfataasit yhteistyössä. Tau-proteiinin fosforylaation tasolla on suuri merkitys proteiinin normaalille toiminnalle. Hyperfosforylaatio inaktivoi proteiinin. Hyperfosforylaation aiheuttajat, mekanismit ja syyt ovat vielä epäselviä. Alzheimerin taudissa tau-proteiinin hyperfosforylaation syyksi on kuitenkin ehdotettu tau-kinaasien ilmentymisen lisääntyminen (engl. up-regulation) tai tau-fosfataasien ilmentymisen väheneminen (engl. down-regulation) (Kolarova ym., 2012).

Alzheimerin taudin patogeneesissa tau-proteiinin normaali toiminta häiriintyy eikä se enää kykene kiinnittymään solun tukirangan mikrotubuluksiin. Proteiini ei enää stabiloi neuronien sytoskeletonia, mikä johtaa neuronien normaalin toiminnan häiriintymiseen. Alzheimerin taudissa tau-proteiinin

toimimattomuus johtuu häiriöstä proteiinin laskostuksessa ja siitä johtuvasta konformaation muutoksesta. Epänormaali laskostus johtaa proteiinien aggregaatioon fibrillimäisiksi vyyhdeiksi neuronien sisällä.

Alzheimerin taudissa neurofibrillivyyhtejä esiintyy kaikissa neuronin osissa. Vaikka oikein laskostunut tau-proteiini on konsentroitunut aksoneihin, taudin patogeneesissä hyperfosforyloitunutta tau-proteiinia leviää neuronin soomaan ja dendriitteihin. Neurofibrillivyyhtien kertyminen alkaa syvistä aivojen osista entornaaliselta kuorikerrokselta ja leviää hippokampuksen ja limbisten alueiden kautta ulompaan ohimolohkoon ja koko assosiativiselle aivokuorelle. Näillä oppimiseen ja muistamiseen tärkeillä aivoalueilla tapahtuvat neuronituhot korreloivat Alzheimerin taudin varhaisimpien kliinisten oireiden, oppimis- ja muistamisvaikeuksien kanssa.

Solutasolla tau-proteiinin epänormaali fosforylaatio aiheuttaa muutoksia useissa neuroneihin liittyvissä prosesseissa, joita oikein järjestäytynyt mikrotubulusverkosto mahdollistaa. Terveessä neuronissa käytännössä kaikki tau-proteiini on kliinnittynyt mikrotubulusiin eikä vapaata tau-proteiinia esiinny soluissa. Alzheimerin taudissa hyperfosforyloitunut tau-proteiini ei kiinnity tubuliineihin eikä se edistä mikrotubulusten kokoamista. Viallisesti laskostunut tau-proteiini tämän sijaan estää mikrotubulusten kokoamista ja organisaatiota neuronin tukirangaksi. Terveistä aivoista poiketen tau-proteiinia alkaa kerääntyä fibrillivyyhteinä neuronin sytosoliin. Nämä fibrillivyyhdit ja väärin laskostuneen tau-proteiinin kyvyttömyys stabiloida neuronien tukirankaa johtavat neuronien tuhoihin.

4.2.3 Glutamaterginen järjestelmä

Beta-amyloidin toksiset vaikutukset kohdistuvat erityisesti neuroneihin, jotka tuottavat serotoniinia ja noradrenaliinia sekä neuroneihin, jotka käyttävät glutamaattia tai asetyylikoliinia välittäjäaineenaan. Kolinergisissä radoissa voidaan taudin varhaisesta vaiheesta lähtien nähdä suurimmat neuronien ja aineenvaihdunnan tuhot.

Glutamaatti on tärkein eksitatorinen välittäjäaine keskushermostossa ja glutamatergiset neuronit ovat erityisen tärkeitä muistin muodostumiselle. Glutamaatin vaikutus välittyy synapseissa lähinnä ligandivälitteisillä ionotrooppisilla glutamaattireseptoreilla, joita on useaa eri tyyppiä. NMDA-reseptorit (N-metyyli-D-aspartaatti) ovat näiden glutamaattireseptorien eräs alaluokka. Toimiva glutamaattivälitteinen neurotransmissio on välttämätöntä synaptiselle plastisuudelle, oppimiselle, muistamiselle ja neuronien selviytymiselle. Liian aktiivinen glutamaerginen neurotransmissio aiheuttaa kuitenkin eksitotoksisuutta ja solukuolemia aivoissa.

NMDA-reseptorit eroavat muista glutamaattireseptoreista, sillä niissä on jänniteohjattu Mg^{2+} -salpa. NMDA-reseptorit vaativat avautuakseen siis sekä solukalvon depolarisaation, että ligandina toimivan glutamaatin sitoutumisen reseptoriin. $A\beta$:n toksisten vaikutusten takia Alzheimerin taudissa glutamaatin takaisinotto ja kierrätys synapsiraossa häiriintyy. Tämä johtaa siihen, että glutamaatti on toonisesti koholla synapsiraossa, mikä johtaa pienenkin depolarisaation tukemana pitkittyneeseen Ca^{2+} sisäänvirtaukseen neuroneihin. NMDA-reseptorit ovat erityisen herkkiä näille vaikutuksille, sillä niillä on muita glutamaattireseptoreita suurempi permeabiliteetti kalsiumioneille. Krooninen kalsiumionien sisäänvirtaus neuroneihin johtaa niiden synaptisen toiminnan häiriöihin, neuronin turpoamiseen ja lopulta solun apoptoottiseen tai nekroottiseen kuolemaan.

4.3 *Gliasolut Alzheimerin taudissa: neuroinflammaatio*

Beta-amyloidin neurotoksiset vaikutukset ja tau-proteiinivyyhtien tuhoamista neuroneista vapautuvat molekyylit saavat aikaan aivokudoksen kroonisen tulehdustilan eli neuroinflammaation. Neuroinflammaatio todennäköisesti mahdollistaa taudin jatkuvan etenemisen aiheuttamalla haitallisen positiivisen palautejärjestelmän. Aivojen gliasoluista erittyvät sytokiinit voivat lisätä beta-amyloidivyyhtien ja tau-proteiinifibrillien muodostumista. Näiden toksiset vaikutukset aivoissa taas yliaktivoivat gliasoluja, erityisesti mikrogliaoluja ja astrosyytteja, tuottamaan proinflammatorisia sytokiineja. Gliasolut lisäävät tulehdusvastetta vapauttamiansa sytokiinien aikaansaamana. Syntyy positiivinen palautejärjestelmä, joka pitää yllä Alzheimerin taudissa tyypillistä kroonista aivojen tulehdustilaa. Inflammatoriset prosessit, kuten komplementin aktivaatio, mikrogliaosi, astrosytoosi ja sytokiinien vapautuminen osallistuvat neuronien tuhoutumiseen.

Inflammaatiota säädellään anti- ja proinflammatorisilla sytokiineilla, joita muun muassa mikrogliaolut ja astrosyytit vapauttavat. Kuolemanjälkeisistä aivoileikkeistä on todettu, että proinflammatorisia sytokiineja esiintyy runsaasti erityisesti beta-amyloidiplakkien ympärillä. Mikrogliaolut ja astrosyytit vapauttavat proinflammatorisia sytokiineja, kuten $TNF\alpha$, IL-6, IL-1 β , $IFN\gamma$ ja TGF- β . Nämä sytokiinit säätelevät tulehdusvastetta ja normaaleissa fysiologisissa oloissa auttavat suojaamaan keskushermostoa haitallisilta aineilta ja patogeneilta. Neurodegeneratiivisissa tiloissa, kuten Alzheimerin taudissa näiden sytokiinien aiheuttama ylenpalttinen tulehdusvaste johtaa mikrogliaolujen ja astrosyyttien haitalliseen yliaktivaatioon ja neuronituhoihin.

Gliasolut vapauttavat myös komplementtijärjestelmän osia, jotka assosioituvat erityisesti beta-amyloidiplakkien läheisyyteen aivoissa. Beta-amyloidiplakit aktivoivat komplementtijärjestelmän

klassisen ja vaihtoehtoisen aktivaatiotien sitoutumalla niiden C1q- ja C3b osiin (Gasparini ym., 2004). Tämä aktivoi useita eri immuunijärjestelmän ja inflammaation tekijöitä.

Neuroinflammaation lisäksi toinen neuronikuolemia aiheuttava tekijä on voimakas oksidatiivinen stressi, joka myös yhdistyy neuroinflammaatioon. Aivosolujen mitokondrioissa tuotetaan jatkuvasti pienissä määrin happi- ja typpiradikaaleja ROS (engl. reactive oxygen species) ja RNS (engl. reactive nitrogen species). Nämä yhdisteet ovat välttämättömiä useille normaaleille fysiologisille prosesseille. Kun happi- ja typpiradikaaleja tuotetaan liikaa, solut joutuvat oksidatiiviseen stressiin, joka aiheuttaa tuhoja esimerkiksi neuronien DNA:ssa. On todettu, että oksidatiivinen stressi alkaa Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa ja on yhteydessä beta-amyloidien kerääntymiseen. Eräässä tutkimuksessa hippokampuksen ja korteksin alueilla todettiin korkea beta-amyloidipitoisuus, joka yhdistyi korkeisiin ROS- ja RNS-pitoisuuksiin. Samassa tutkimuksessa pikkuaivoissa todettiin matala beta-amyloidipitoisuus ja matalat happi- ja typpiradikaalipitoisuudet (Kono ym., 2021). Lisääntyneiden happiradikaalien tuoton on epäilty johtuvan lisääntyneestä mikroglia-solujen NADPH:n NOX2 (engl. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2) aktiivisuudesta mikrosoluissa, jota Alzheimerin tautiin assosioituneet mikroglia-solut stimuloivat (Wilkinson ym., 2012).

Suorien oksidatiivisen stressin aiheuttamien tuhojen lisäksi ROS ja RNS säätelevät mikroglia-solujen ja astrosyyttien toimintaa. Jos vapaita radikaaleja on paljon, glia-solut vapauttavat toonisesti suuria määriä proinflammatorisia sytokiineja, kuten IL-6:ta, IL-1 β :aa ja TNF α :aa sekä tulehdusvasteeseen osallistuvia interferoneita ja kemokiineja. Tämä johtaa siihen, että mikroglia-solut erittävät yhä enemmän happi- ja typpiradikaaleja. ROS ja RNS toimivat inflammatorisen signaaloinnin säätelijöinä ja osallistuvat todennäköisesti Alzheimerin taudissa esiintyvään neuroinflammaatioon. (Al-Ghraiyybah ym., 2022.)

Normaalisti mikroglia-solut aktivoituvat keskushermostoon kohdistuvissa muutoksissa, kuten aivovammoissa, aivoinfarkteissa, tuumoreissa sekä keskushermoston neurodegeneratiivisissa sairauksissa. Aktivoituneet mikroglia-solut puhdistavat ja korjaavat aivokudosta. Alzheimerin taudin varhaisissa vaiheissa aktivoituneet mikroglia-solut kykenevät fagosytoimaan kerääntyvää beta-amyloidia. Tällä on positiivinen vaikutus keskushermoston homeostasialle. Pitkittyneessä aktivaatiossa mikroglia-solujen fagosytointikyky beta-amyloidille laskee, mikä johtaa beta-amyloidiplakkien kerääntymiseen. Neurotoksiset plakit ylläpitävät mikroglia-solujen aktivaatiota aiheuttamalla proinflammatoristen sytokiinien vapautumista. Jatkuva aktivaatio saa aikaan mikroglia-solujen muuttumisen aggressiiviseen, reaktiiviseen muotoon. Näille reaktiivisille mikroglia-solumuodoille on tyypillistä fenotyypiset ja morfologiset muutokset sekä lisääntynyt

proinflammatoristen sytokiinien erityys. Alzheimerin tautia sairastavilla reaktiiviset mikroglia-solut aiheuttavat kroonisen neuroinflammaation, joka johtaa neuronien ja synapsien tuhoutumiseen. (Al-Ghraiyybah ym., 2022.)

Mikroglia-soluilla ja astroosyyteillä on todettu Alzheimerin taudin patogeneesiin liittyen sekä neuroprotektiivisiä että neurodegeneratiivisiä vaikutuksia. Vapauttaessaan hetkellisesti proinflammatorisia kemokineja, mikroglia-solut fagosytoivat beta-amyloidia tehokkaasti ja toimivat neuroprotektiivisinä soluina. On osoitettu, että vanhoilla hiirillä mikroglia-solut menettävät kykynsä fagosytoida beta-amyloidiplakkeja. Tästä huolimatta mikroglia-solut aktivoituvat jatkuvasti beta-amyloidiplakeista, vapauttavat suuria määriä sytokiineja ja aktivoivat näiden vaikutuksesta lisää mikroglia-soluja. Tällä mikroglia-solujen yliaktivoitumisella on neuroinflammaatioon johtavia neurotoksisia vaikutuksia. (Kim ym., 2018.)

Mikroglia-solujen erittävät proinflammatorisia sytokiineja, jotka aktivoivat astroosyytit. Nämä kykenevät hajottamaan liukoista beta-amyloidia apolipoproteiineilla, erityisesti APOE2:lla. Alzheimerin taudissa astroosyytit muuntuvat haitallisiin reaktiivisiin muotoihin, joilla on neurodegeneratiivisiä vaikutuksia. Nämä reaktiiviset astroosyytit menettävät ionitasapainonsa, erityisesti kalsiumtasapainon. Alzheimerin tautia sairastavalla beta-amyloidi aktivoi astroosyytteja, mikä johtaa intrasellulaaristen kalsiumionitasojen nousuun ja NADPH-oksidaasin NOX stimulointiin. Tämä aktivaatio aiheuttaa Alzheimerin taudissa esiintyvää oksidatiivista stressiä. (Kim ym., 2018.)

5 ALZHEIMERIN TAUDIN HOITO

5.1 Nykyiset hoitomuodot

Nykyinen lääkehoito Alzheimerin taudille ei vaikuta taudin kulkuun, mutta helpottaa sen oireita ja auttaa sairastunutta selviytymään arkielämässä. Taudin oireet saadaan nykyisillä lääkkeillä lievittämään noin kahdessa kolmasosassa tapauksista.

Nykyään Alzheimerin tautia hoidetaan pääasiassa kolinesteraasin estäjillä. Suomessa taudin hoitoon on saatavilla kolme asetyleiniikoliiniesteraasin (AKE) estäjää, donepetsiili, rivastigmiini ja galantamiini, joita käytetään lievässä ja keskivaikeassa taudinkuvassa. Vaikeassa taudinkuvassa, tai kun AKE:n estäjää ei voida potilaalla käyttää, käytetään myös NMDA-reseptorien antagonistia

memantiinia. Teholtaan nämä kaksi eivät eroa, mutta lääkkeen vaste ja haittavaikutukset, joista yleisimpinä pahoinvointi, oksentelu ja ruokahaluttomuus, ovat erittäin yksilöllisiä.

Asetyliinikoliiniesteraasi on entsyymi, joka hydrolysoi vapaata aset yliinikoliinia synapsiraossa. AKE:n estäjät tehostavat välittäjäaine aset yliinikoliinin vaikutusta aivoissa estämällä tämän esteraasin toimintaa. Asetylikoliinin määrä synapsiraossa lisääntyy ja sitä sitoutuu enemmän aset yliinikoliinia sitoviin nikotiini- ja muskariinireseptoreihin. Eri AKE:n estäjillä on eroja muun muassa siinä, tehoavatko ne sekä nikotiini- että muskariinireseptoreihin (galantamiini) ja onko niillä vaikutusta myös butyrylikoliiniesteraasiin (rivastigmiini), joka on toinen runsaasti esiintyvä koliiniesteraasi.

Terveiden aivojen kolinesteraasiaktiivisuudesta AKE:n osuus on noin 90 %, mutta Alzheimerin taudissa butyrylikolinesteraasin aktiivisuus kasvaa 40 %:sta 90 %:iin. AKE:n aktiivisuus pysyy muuttumattomana, mutta seniiliplakeissa ja neurofibrillikimpuissa kolinesteraasiaktiivisuus kasvaa. Eroja on myös lääkeaineen keskushermostoon hakeutumisen voimakkuudessa ja nopeudessa: nopein on rivastigmiini, tämän jälkeen galantamiini ja hitain on donepetsiili. Galantamiini sitoutuu myös allosteerisesti nikotiinireseptoreihin, mikä voimistaa kolinergista neurotransmissiota.

Memantiini on NMDA-reseptorien ei-kilpaileva antagonisti ja se vähentää Alzheimerin taudissa tyypillistä liiallista glutamaattineurotransmissiota. Memantiini siis salpaa NMDA-kanavan Mg^{2+} tavoin, mutta sallii kuitenkin kanavan aukeamisen ajoittaisen voimakkaan depolarisaation ja glutamaatin aiheuttamana. Tämä on tärkeää, sillä sopiva määrä NMDA-reseptorien aktiivisuutta on vitaalia neuronien selviytymiselle.

5.2 Tulevaisuuden hoidot: Inflammatoriseen signaalointiin vaikuttavat hoitomuodot

Nykyisin käytössä olevat lääkkeaineet eivät vaikuta Alzheimerin taudin patofysiologisiin mekanismeihin oireiden taustalla eivätkä paranna sairautta. Eliniän noustessa sairauden sosioekonominen vaikutus tulee vain vahvistumaan sairastuneiden määrän noustessa. Suurin osa tähänastisesta tutkimustyöstä on keskittynyt neuroneihin ja myös taudin nykyinen lääkehoito keskittyy neuronien toimintaan. Gliasoluilla, etenkin mikroglia soluilla ja astrosyyteillä sekä niiden säätelemällä neuroinflammaatiolla tiedetään kuitenkin alati kasvavan näytön mukaan olevan useita rooleja Alzheimerin taudin patogeneesissä. Merkittävä osa nykyisestä lääkekehityksestä keskittyykin inflammatorisen signaaloinnin eri signaalointireittien osiin.

Inflammatoriseen signalointiin vaikuttavia lääkeaihoita on lukuisia. Osa näistä aihioista on edennyt jo faasiin II tai III, eli lääkkeiden tuottamaa vastetta tutkitaan ihmispotilailta. Kehityksen alla olevat lääkeaihiot keskittyvät useisiin eri inflammaatioon liittyviin komponentteihin. Mahdollisia tulevaisuuden hoitoja Alzheimerin tautiin ovat muun muassa tulehduskipulääkkeet, TNF- tai IL-1-signaloinnin estäminen sekä melatoniini, jotka tässä tutkielmassa käsittelem. Nämä neljä tutkimuksen alla olevaa hoitomenetelmää ovat vain murto-osa käynnissä olevasta tutkimusskaalasta.

5.2.1 NSAIDs

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että anti-inflammatorisilla lääkkeillä, kuten tulehduskipulääkkeillä (engl. non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs) on Alzheimerin taudin sairastumisriskiä alentava vaikutus. Tulehduskipulääkkeet inhiboivat syklo-oksigenaasien 1 ja 2 (engl. cyclooxygenase, COX-1, COX-2) entsyymattisen toiminnan ja estävät näin kuumetta, kipua ja inflammaatiota aiheuttavien prostaglandiinien tuottoa arakiniidihaposta. Tulehduskipulääkkeen vaikutus kohdistuu joko COX-1 tai COX-2 entsyymiin. COX-entsyymit säätelevät inflammaatioon liittyvien eikosanoidien biosynteesiä. Eikosanoidien joukossa on useita proinflammatorisia yhdisteitä, kuten prostaglandiineita. Erityisesti COX-2 -entsyymillä on rooleja vamma-aluiden inflammaation stimuloimisessa (Gasparini ym., 2004). COX-entsyymien inhibitio vähentää näiden proinflammatoristen eikosanoidien tuottoa.

Tulehduskipulääkkeet vaikuttavat moniin neuroinflammaation signalointireitteihin. On osoitettu, että tulehduskipulääkkeet estävät beta-amyloidin aggregoitumista. Osa vaikutuksista keskittyy esimerkiksi beta-amyloidipeptidien konformaation muutoksiin niin, etteivät peptidit aggregoidu neurotoksiin muotoihin (Gasparini ym., 2004). Toinen osa tutkimustyöstä taas keskittyy tulehduskipulääkkeiden klassisiin anti-inflammatorisiin mekanismeihin.

Tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni, naprokseeni, diklofenaakki, selekoksibi, rofekoksibi ja nimesulidi hillitsevät gliasolujen säätelemää inflammaatiota keskushermostossa. Tulehduskipulääkkeiden pitkäaikaisen käytön on todistettu hidastavan Alzheimerin taudin etenemistä eläinmalleissa (Al-Ghraiyybah ym., 2022; Gasparini ym., 2004; Sastre & Gentleman, 2010; Wilkinson ym., 2012).

Eräässä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa pitkäaikaisen ibuprofeinin annostelun todettiin vähentävän 90 % beta-amyloidiplakkeja aivojen parenkyymissa ikääntyneillä hiirillä. Myös haitallinen mikroglia-aktiivisuus ja mikrogliasolujen assosiaatio beta-amyloidiplakkeihin väheni hiirillä huomattavasti. Ibuprofeinilla hoidettujen hiirien mikrogliasolut pysyivät pitkähaaraisessa muodossa. Pitkähaarainen morfologia on tyypillinen levossa oleville mikrogliasoluille. Alzheimerin tautia

sairastavien hiirien aivoissa mikrogliasoluja oli runsaammissa määrin aktiivisessa, amoeboidisessa muodossa. Ibuprofeinin todettiin myös suppressoivan neuroinflammaatiota aiheuttavaa oksidatiivista stressiä estämällä happiradikaaleja tuottavien mikrogliasolujen NADPH-oksidaasin NOX2 toimintaa. (Wilkinson ym., 2012.)

Tulehduskipulääkkeiden käytön tutkimus Alzheimerin taudin hoidossa on edennyt viime vuosina lupaavasti. ALZT-OP1 on kombinaatioterapia, jossa yhdistyy ibuprofeini ja sytokiinien vapautumista estävä lääke (engl. cromolyn). Cromolyn stabiloii tulehdukseen osallistuvia immuuniteettijärjestelmän mast-soluja ja sitä käytetään kliinisesti astmalääkkeenä hillitsemään keuhkoputkien konstriktiota. ALZT-OP1:n tutkimuksissa ibuprofeini alensi huomattavasti inflammaation biomarkkereiden määrää Alzheimerin tautia sairastavilla hiirillä. ALZT-OP1 myös vähensi beta-amyloidiplakkeja lisäämällä mikrogliasolujen rekrytointia ja fagosytoosia. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin kombinaatiolääkkeen turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja siedettävyyttä. Tämä lääke eteni faasin II loppuun vuonna 2021. Tutkimuksessa todettiin, että ALZT-OP1 oli hyvin siedetty annoksilla, jotka todettiin aivo-selkäydinnesteestä mitattuna riittäväksi hajottamaan päivittäin tuotettu määrä amyloidia. (Al-Ghraiyybah ym., 2022; Brazier ym., 2017.)

5.2.2 TNF-inhibitio

Neuroinflammaatiota voidaan vähentää estämällä sitä säätelevien proinflammatoristen sytokiinien toiminta. Useiden proinflammatoristen sytokiinien korkea pitoisuus veren plasmassa, aivoissa ja aivo-selkäydinnesteessä on yhdistetty korkeaan beta-amyloidiplakkien esiintymiseen ja potilaan vaikeisiin kognitiivisiin oireisiin. TNF α :n inhibition on todettu heikentävän Alzheimerin taudin patologisia muutoksia ja oireita sekä hiirimalleissa että ihmispotilailla. Samoin TNF α :n voimistussäätelyn on todettu voimistavan taudin etenemistä. (Cavanagh ym., 2016.)

Systeemisissä tulehdussairauksissa, kuten nivelreumassa, tulehduksellisissa suolistosairauksissa ja psoriasiksessa TNF-signaalointi on merkittävä osa tautien patogeneesiä ja sairauksien hoidossa käytetään TNF-inhibiittoreita. Vaikka systeemisten tulehdussairauksien tiedetään lisäävän Alzheimerin taudin riskiä, näiden inhibiittorien käytön on todettu vähentävän sairastuvuutta Alzheimerin tautiin systeemistä tulehdussairautta sairastavilla terveeseen väestöön verrattuna. Etanersepti on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu spesifisti TNF α :aan. Etanerseptia käytetään autoimmuunisairauksien, kuten reuman hoitoon. Etanerseptin pitkäaikaisen käytön todettiin vähentävän Alzheimerin taudin diagnosoinnin riskiä 64 % terveisiin verrokkeihin verrattuna. (Torres-Acosta ym., 2020.)

Toinen autoimmuunisairauksien hoidossa käytetty TNF α inhibiittori on kurkumasta saatava kurkumiini. Kurkumiinilla on sekä anti-inflammatorisia, että antioksidanttisia vaikutuksia. Kurkumiini vaimentaa TNF α :n ja NF- κ B:n tuotantoa. NF- κ B on transkriptiofaktori, joka lisää reaktiivisten astrosyyttien ja mikroglia-solujen proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa (Sahab Uddin & Wei Lim, 2022). Kurkumiinin hyviä puolia anti-inflammatorisena lääkkeenä on sen halpuus ja vähäiset haittavaikutukset.

Kurkumasta valmistettava curryjauhe on varsinkin Intiassa yleisesti käytettävä mauste. Epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu säännöllisesti currya mausteena käyttävillä intialaisilla matalampi riski sairastua Alzheimerin tautiin. Kurkumiinilla on useita anti-inflammatorisia vaikutuksia. Kurkumiinin on todettu vähentävän beta-amyloidin ja tau-proteiinin kertymistä aivoihin sekä TNF α :n ja proinflammatorisen IL-6:n tuotantoa. Lisäksi kurkumiini vähentää prostaglandiini E2:n ja inflammaatioon kytkeytyvän COX2:n tuotantoa. Kurkumiinin on todettu parantavan kognitiota terveillä koehenkilöillä, mutta Alzheimerin tautia sairastavilla vaikutuksia ei ole vielä todettu. (Torres-Acosta ym., 2020.)

Sekä etanersepti että kurkumiini ovat molekyyli-rakenteeltaan liian suuria läpäistäkseen veriaivoesteen ja vaikuttaakseen suoraan keskushermostossa. Nämä lääkeaineet vaikuttavat siis vain periferiassa esiintyvään TNF:ään. Tästä huolimatta Alzheimerin taudin patogeneesia estäviä vaikutuksia on todettu. Tiedetään, että systeemiset tulehdussairaudet ovat merkittävässä roolissa Alzheimerin taudin synnyssä. Koska TNF α kykenee läpäisemään veriaivoesteen, TNF:n pitoisuuksien laskeminen periferiassa voi vaikuttaa keskushermoston inflammaatioon epäsuorasti. (Torres-Acosta ym., 2020.)

TNF-inhibiittorien tutkimus Alzheimerin taudin hoidossa etenee. XPro1595 on TNF α inhibiittori, joka kykenee läpäisemään veriaivoesteen. XPro1595 muodostaa heterodimeereitä liukoisen TNF α :n kanssa ja estää sen sitoutumisen tyypin 1 TNF α -reseptoriin. XPro1595 ei estä tyypin 2 reseptorilla tapahtuvaa aktivaatiota, kuten etanersepti. Lääke kohdistaa selektiivisesti vaikutuksensa neuroinflammaation estämiseen tyypin 1 reseptorien aktivaatiolla, mutta ei alenna synnynnäistä immunitettia tai myelinisaatiota, jota säädelään tyypin 2 reseptoreilla. (XPro1595, 2023.)

XPro1595:n on todettu vähentävän beta-amyloidin kerääntymistä aivoihin ja vähentävän mikroglia-solujen aktivaatiota useissa hiirillä tehdyissä kokeissa (Cavanagh ym., 2016; McAlpine ym., 2009; Sama ym., 2012). XPro1595 tunnetaan myös nimellä pegipanermiini. Pegipanermiinin lääketutkimukset ovat edenneet faasin I loppuun. Faasin II tutkimukset on aloitettu ja myös faasi III on jo suunnitteilla. (clinicaltrials.org, 2023; Shapiro, 2024; XPro1595, 2023.)

5.2.3 IL-1-inhibitio

TNF α :n lisäksi toinen vahvasti Alzheimerin taudin patogeneesiin yhdistetty proinflammatorinen sytokiini on IL-1. IL-1 β :n on raportoitu voimistavan APP:n ekspressiota hermosoluviljelmässä ja lisäävän tau-proteiinin hyperfosforylaatiota p38-MAPK (engl.alpha isoform of mitogen activated serine/threonine protein kinase) ja NF- κ B:n (engl. nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells) aktivaatiolla. P38-MAPK on kinaasi, joka säätelee TNF α :n ja IL-1 β :n sekä muiden proinflammatoristen sytokiinien tuottoa. P38 MAPK α :aa ekspressoidaan mikroglia soluissa ja neuroneissa. (Alam, 2015; Wang ym., 2015.)

Eräissä tutkimuksissa hiiriä, joilla mallinnettiin sekä beta-amyloidi- että taupatologiaa, käsiteltiin IL-1R-reseptorin toiminnan estävällä monoklonaalisella vasta-aineella (anti-IL-1R). Anti-IL-1R-hoito vaikutti neuroinflammaatioon vähentämällä NF- κ B:n aktivaatiota. Tau-proteiinikonsentraatioiden todettiin vähentyneen hiirillä merkittävästi. Tau-proteiinin määrässä tapahtunut muutos korreloi p38-MAPK-kinaasin aktivaation vähentymisen kanssa, eli anti-IL-1R-hoito vähensi p38-MAPK:n aktiivisuutta. Tämän ajateltiin johtuvan IL-1-signaloinnin estämisestä periferian inflammatorisissa soluissa, mikroglia soluissa, astrosyyteissa ja neuroneissa. Lisäksi IL-1-signaloinnin estäminen esti hippokampuksen vaurioista johtuvat kognitiiviset häiriöt (Kitazawa ym., 2011.)

Neflamapimod (VX-745) on spesifinen antagonistisi p38 MAPK α :lle. Neflamapimodia on tutkittu ensin tulehduksellisen nivelreuman hoidossa, mutta sen potentiaali myös Alzheimerin taudin hoidossa on todettu ja käynnissä on useita faasin II tutkimuksia liittyen neuroinflammatoriseen signalointiin. (Neflamapimod, 2023.)

Mikroglia soluissa p38-MAPK-entsyymi stimuloi proinflammatoristen sytokiinien tuottoa vasteena monille stressoreille, kuten beta-amyloidi42:lle. Neuroneissa p38 MAPK α -signalointi on yhdistetty tau:n lokalisaatioon ja neuronaaliseen plastisiteettiin. Eläinmallikokeessa neflamapimodi muutti mikroglia solujen toimintaa pro-inflammatorisesta fagosyyttiseen. Tämä paransi mitokondrioiden toimintaa, synaptista transmissiota ja muistia. 2-vuotiailla hiirillä, joille annosteltiin neflamapimodia kolmen viikon ajan, beta-amyloidiplakkien määrä puolittui. Ikääntyneillä rotilla, joilla neuroinflammaation taso oli korkeampi, neflamapimodi laski IL-1 β :n konsentraatiota ja paransi tuloksia spatiaalista oppimista mittaavalla MWM-kokeella (engl.morris water maze). (Alam, 2015.)

P38 MAPK α säätelee myös Rab5:n toimintaa. Rab5 taas säätelee aikaisia endosomeja, joilla on merkittävä rooli endolysosomaalisten ja synaptisten vesikkeleiden funktiossa. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa on todettu p36 MAPK α inhiboivan Rab5:n aktiivisuutta neuroneissa ja estävän

basaalisten etuaivojen kolinergisten neuronien degeneraation. Basaalisten etuaivojen kolinergiset neuronit ovat aivojen asetyylikoliinin pääasiallinen lähde. Näiden neuronien degeneraatio ja asetyylikoliinin matala konsentraatio johtaa myös Alzheimerin taudissa kognitiiviseen taantumiseen ja liikkumisen vaikeuksiin. (Jiang ym., 2022.)

Neflamapimodilla on tuotettu useita faasin II tutkimuksia. Kaikissa tutkimuksissa neflamapimodi on todettu turvalliseksi, mutta vaikutusta neuroinflammaation hillitsemiseen ja Alzheimerin taudin patogeenisiin ei ole vielä saatu näyttöä kliinisissä kokeissa. (Neflamapimod, 2023.)

5.2.4 Melatoniini

Melatoniini on käpylisäkkeestä erittyvä hormoni, jonka vapautuminen vähenee ikääntyessä ja Alzheimerin tautia sairastavilla. Melatoniin vaikutusta Alzheimerin taudin patogeenisissä on tutkittu jo useamman vuosikymmenen ajan. Melatoniinilla on useita fysiologisia tehtäviä; esimerkiksi sirkadiaalisen rytmin säätely, vapaiden radikaalien puhdistaminen aivoista, immunitetin parantaminen ja biomolekyylin oksidaatio. Sirkadiaalisen rytmin häiriöt lisäävät Alzheimerin tautia sairastavien levottomuutta. Tästä syystä melatoniinin käyttöä suositellaan yleisesti tautia sairastaville parantamaan unen laatua.

Melatoniinia on myös tutkittu anti-inflammatorisena lääkkeenä Alzheimerin taudissa. Melatoniini on pieni molekyyli, joten se kykenee läpäisemään veriaivoesteen. Melatoniinin on todettu rotilla estävän NF- κ B:n translokaatiota tumaan ja näin ollen inhiboivan sen toimintaa ja proinflammatoristen sytokiinien, kuten TNF α :n, IL-1 β :n ja IL-6:n tuotantoa. Melatoniini vähentää myös neuroinflammaatiota aiheuttavaa oksidatiivista stressiä. (Rosales-Corral ym., 2003.)

Melatoniin positiiviset vaikutuksen kognitioon on myös osoitettu eläinmalleilla. Eräässä tutkimuksessa neurotoksista beta-amyloidi25-35:a injektointiin rottien hippokampukseen. Beta-amyloidin toksiset vaikutukset on jäljitetty nimenomaan peptidin aminohappotähteisiin 25–35. Beta-amyloidin injektoinnilla todettiin olevan oppimista ja muistia alentavia vaikutuksia rotissa, sekä nousu IL-1 α :n ja komplementin 1q:n (C1q) pitoisuuksissa verrattuna terveisiin kontrolleihin. Melatoniinin annostelu päivittäin 10 päivän ajan paransi rottien oppimista ja muistia MWM-testissä. Lisäksi IL-1 α ja C1q-pitoisuudet laskivat huomattavasti. (Shen ym., 2007.)

Melatoniinia on tutkittu useissa faasin II ja III tutkimuksissa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Melatoniini on todettu turvalliseksi käyttää, mutta merkittäviä etuja ei olla vielä ihmispotilailla saatu lupaavista *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten tuloksista huolimatta. Melatoniinilla on nähty kuitenkin

potentiaalia adjuvanttina Alzheimerin taudin anti-inflammatorisissa hoitomuodoissa (Spuch ym., 2010.)

6 YHTEENVETO

Gliasolut muodostavat monimuotoisen ja hermoston toiminnalle välttämättömän soluryhmän, jolla on lukuisia tehtäviä hermostossa. Näistä tehtävistä tunnemme todennäköisesti vasta murto-osan. Gliasolujen vaikutuksesta hermoston fysiologisissa toiminnoissa ja erilaisten hermostollisten sairauksien synnyssä opitaan jatkuvasti lisää.

Alzheimerin taudissa tutkimustyö on keskittynyt lähinnä proteiinipatologioiden suoraan syntyyn ja niiden vaikutusta neuroneihin. Kuvantamismenetelmien kehittyminen, geenimuunnellut eläinmallit, uudet biomarkerit ja koko genomien sekvensointimenetelmät ovat avanneet uutta näkemystä Alzheimerin taudin tutkimuksessa. On selvää, etteivät beta-amyloidi- ja tau-proteiinipatologia sellaisenaan kykene selittämään Alzheimerin taudin etiologiaa ja patogeneesia.

Gliasoluilla on Alzheimerin taudissa sekä neuroprotektiivisia, että neurodegeneratiivisia vaikutuksia. Mikroglia-solut ja astrosyytit kykenevät hajottamaan beta-amyloidia taudin alkuvaiheessa. Taudin edetessä mikroglia-solut ja astrosyytit yliaktivoituvat ja joutuvat positiiviseen palautekehään, joka aiheuttaa niiden jatkuvan stimulaation. Gliasolut menettävät kykynsä fagosytoida beta-amyloidiplakkeja ja lopulta toimivat keskushermostossa neuroinflammaatiota ylläpitävänä solutyypinä vapauttaen jatkuvasti suuria määriä proinflammatorisia sytokiineja.

Tällä hetkellä Alzheimerin taudille ei ole parantavaa hoitoa. Nykyinen lääkehoito AKE:n estäjillä keskittyy potilaan oireiden lievittämiseen. Neuroinflammaatioon vaikuttavia terapiamuotoja tulisi tutkia lisää. Vaikka ihmiskokeilla tehtyjen tutkimusten tulokset ovat jääneet vielä laihoiksi, eläinmalleissa immuniteettiin kohdentuvilla lääkeaihoilla on saatu lupaavia tuloksia. Neuroinflammaatiosta kertovat biomarkerit voivat myös mahdollistaa Alzheimerin taudin diagnosoinnin entistäkin aikaisemmassa vaiheessa, jolloin lääkkeellinen interventio voisi estää taudin etenemisen.

Alzheimerin taudilla on merkittävä sosioekonominen vaikutus, joka tulee olemaan entistäkin merkittävämpi elinajanodotteen kasvaessa. Etenevä dementoiva sairaus, johon ei ole olemassa hoitoa, vie nopeasti potilaan itsenäisyyden ja johtaa lopulta väistämättä potilaan kuolemaan. Neuroinflammaation osuudesta Alzheimerin taudin patogeneesissa on vahva näyttö. Inflammaation

mekanismien ja gliasolujen toiminnan tutkimisesta olisi todennäköisesti suuri hyöty useiden neuropsykiatristen sairauksien hoidossa, ei vain Alzheimerin taudissa.

7 LÄHDELUETTELO

A Biomarker-directed Study of XPro1595 in Patients with Alzheimer's. 2023. Clinical trials. Viitattu 18.4.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03943264?intr=XPro1595&rank=1>

Alam, J. J. (2015). Selective Brain-Targeted Antagonism of p38 MAPK Reduces Hippocampal IL-1 Levels and Improves Morris Water Maze Performance in Aged Rats. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48, 219–227. <https://doi.org/10.3233/JAD-150277>

Al-Ghraiyyah, N. F., Wang, J., Alkhalifa, A. E., Roberts, A. B., Raj, R., Yang, E., & Kaddoumi, A. (2022). Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 18). <https://doi.org/10.3390/ijms231810572>

Alliot, F., Godin, I., & Pessac, B. (1999). Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Developmental Brain Research*, 117(2), 145–152. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(99\)00113-3](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(99)00113-3)

Bhatheja, K., & Field, J. (2006). Schwann cells: Origins and role in axonal maintenance and regeneration. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(12), 1995–1999. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2006.05.007>

Brazier, D., Perry, R., Keane, J., Barrett, K., & Elmaleh, D. R. (2017). Pharmacokinetics of Cromolyn and Ibuprofen in Healthy Elderly Volunteers. *Clinical Drug Investigation*, 37(11). <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0549-5>

Butovsky, O., & Weiner, H. L. (2018). *Microglial signatures and their role in health and disease*. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0057-5>

Castrén E. & Lindholm D. 1999. Hermoston regeneraatio – lentääkö Teräsmies jälleen? Aikakausikirja Duodecim. Viitattu 3.4.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo90153>

- Cavanagh, C., Tse, Y. C., Nguyen, H. B., Krantic, S., Breitner, J. C. S., Quirion, R., & Wong, T. P. (2016). Inhibiting tumor necrosis factor- α before amyloidosis prevents synaptic deficits in an Alzheimer's disease model. *Neurobiology of Aging*, 47. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.009>
- Deng, S., Gan, L., Liu, C., Xu, T., Zhou, S., Guo, Y., Zhang, Z., Yang, G. Y., Tian, H., & Tang, Y. (2023). Roles of Ependymal Cells in the Physiology and Pathology of the Central Nervous System. In *Aging and Disease* (Vol. 14, Issue 2). <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0826-1>
- Galea, I. (2021). The blood–brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cellular & Molecular Immunology* 2021 18:11, 18(11), 2489–2501. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00757-x>
- Gao, L., Pan, X., Zhang, J. H., & Xia, Y. (2023). Glial cells: an important switch for the vascular function of the central nervous system. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 17). <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1166770>
- Gasparini, L., Ongini, E., & Wenk, G. (2004). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Alzheimer's disease: Old and new mechanisms of action. In *Journal of Neurochemistry* (Vol. 91, Issue 3). <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02743.x>
- Götz, J., Chen, F., Van Dorpe, J., & Nitsch, R. M. (2001). Formation of Neurofibrillary Tangles in P301L Tau Transgenic Mice Induced by A β 2 Fibrils. *Science*, 293(5534), 1491–1495. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1062097>
- Jiang, Y., Alam, J. J., Gomperts, S. N., Maruff, P., Lemstra, A. W., Germann, U. A., Stavrides, P. H., Darji, S., Malampati, S., Peddy, J., Bleiwas, C., Pawlik, M., Pensalfini, A., Yang, D. S., Subbanna, S., Basavarajappa, B. S., Smiley, J. F., Gardner, A., Blackburn, K., ... Nixon, R. A. (2022). Preclinical and randomized clinical evaluation of the p38 α kinase inhibitor neflamapimod for basal forebrain cholinergic degeneration. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32944-3>
- Kierdorf, K., Erny, D., Goldmann, T., Sander, V., Schulz, C., Perdiguero, E. G., Wieghofer, P., Heinrich, A., Riemke, P., Hölscher, C., Müller, D. N., Luckow, B., Brocker, T., Debowski, K., Fritz, G., Opdenakker, G., Diefenbach, A., Biber, K., Heikenwalder, M., ... Prinz, M. (2013). Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1-and Irf8-dependent pathways. *Nature Neuroscience*, 16(3). <https://doi.org/10.1038/nn.3318>

- Kim, Y. S., Jung, H. M., & Yoon, B. E. (2018). Exploring glia to better understand Alzheimer's disease. In *Animal Cells and Systems* (Vol. 22, Issue 4, pp. 213–218). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/19768354.2018.1508498>
- Kitazawa, M., Cheng, D., Tsukamoto, M. R., Koike, M. A., Wes, P. D., Vasilevko, V., Cribbs, D. H., & LaFerla, F. M. (2011). Blocking IL-1 Signaling Rescues Cognition, Attenuates Tau Pathology, and Restores Neuronal β -Catenin Pathway Function in an Alzheimer's Disease Model. *The Journal of Immunology*, 187(12). <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100620>
- Kolarova, M., García-Sierra, F., Bartos, A., Ricny, J., & Ripova, D. (2012). Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. In *International Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.1155/2012/731526>
- Konishi, H., Koizumi, S., & Kiyama, H. (2022). Phagocytic astrocytes: Emerging from the shadows of microglia. *Glia*, 70(6), 1009. <https://doi.org/10.1002/GLIA.24145>
- Kono, R., Ikegaya, Y., & Koyama, R. (2021). Phagocytic glial cells in brain homeostasis. In *Cells* (Vol. 10, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/cells10061348>
- Kuhn, S., Gritti, L., Crooks, D., & Dombrowski, Y. (2019). *cells Oligodendrocytes in Development, Myelin Generation and Beyond*. <https://doi.org/10.3390/cells8111424>
- Mapps, A. A., Thomsen, M. B., Boehm, E., Zhao, H., Hattar, S., & Correspondence, R. K. (2022). *Diversity of satellite glia in sympathetic and sensory ganglia*. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110328>
- McAlpine, F. E., Lee, J. K., Harms, A. S., Ruhn, K. A., Blurton-Jones, M., Hong, J., Das, P., Golde, T. E., LaFerla, F. M., Oddo, S., Blesch, A., & Tansey, M. G. (2009). Inhibition of soluble TNF signaling in a mouse model of Alzheimer's disease prevents pre-plaque amyloid-associated neuropathology. *Neurobiology of Disease*, 34(1). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.01.006>
- Mosher, K. I., & Wyss-Coray, T. (2014). *Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease*. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.008>
- Nagata, S. (2018). Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. *Annual Review of Immunology*, 36(Volume 36, 2018), 489–517. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-042617-053010/CITE/REFWORKS>
- Neflamapimod. 2023. Alzforum. Viitattu 18.4.2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/neflamapimod>

- Nelles, D. G., & Hazrati, L.-N. (2022). Ependymal cells and neurodegenerative disease: outcomes of compromised ependymal barrier function. *Brain Communications*, 4. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac288>
- Neumann, H., Kotter, M. R., & Franklin, R. J. M. (2009). Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration. *Brain*, 132(2), 288. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWN109>
- Rahman, M. M., Islam, M. R., Yamin, M., Islam, M. M., Sarker, M. T., Meem, A. F. K., Akter, A., Emran, T. Bin, Cavalu, S., & Sharma, R. (2022). Emerging Role of Neuron-Glia in Neurological Disorders: At a Glance. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2022). <https://doi.org/10.1155/2022/3201644>
- Rosales-Corral, S., Tan, D. X., Reiter, R. J., Valdivia-Velázquez, M., Martínez-Barboza, G., Acosta-Martínez, J. P., & Ortiz, G. G. (2003). Orally administered melatonin reduces oxidative stress and proinflammatory cytokines induced by amyloid- β peptide in rat brain: A comparative, in vivo study versus vitamin C and E. *Journal of Pineal Research*, 35(2). <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2003.00057.x>
- Sahab Uddin, M., & Wei Lim, L. (2022). Glial cells in Alzheimer's disease: From neuropathological changes to therapeutic implications. *Ageing Research Reviews*, 78, 101622. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101622>
- Sama, D. M., Abdul, H. M., Furman, J. L., Artiushin, I. A., Szymkowski, D. E., Scheff, S. W., & Norris, C. M. (2012). Inhibition of soluble tumor necrosis factor ameliorates synaptic alterations and ca^{2+} dysregulation in aged rats. *PLoS ONE*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038170>
- Sastre, M., & Gentleman, S. M. (2010). NSAIDs: How they work and their prospects as therapeutics in Alzheimer's disease. In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 2, Issue MAY). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00020>
- Seguella, L., & Gulbransen, B. D. (2021). Enteric glial biology, intercellular signalling and roles in gastrointestinal disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00423-7>
- Shapiro L. 2024. Clinical hold lifted for Phase 2 trial of XPro1595 in mild Alzheimer's. Alzheimer's News Today. Viitattu 20.4.2024. <https://alzheimersnewstoday.com/news/clinical-hold-lifted-phase-2-trial-xpro1595-mild/>

- Shen, Y., Zhang, G., Liu, L., & Xu, S. (2007). Suppressive Effects of Melatonin on Amyloid- β -induced Glial Activation in Rat Hippocampus. *Archives of Medical Research*, 38(3). <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.10.007>
- Sierra, A., Abiega, O., Shahraz, A., & Neumann, H. (2013). Janus-faced microglia: Beneficial and detrimental consequences of microglial phagocytosis. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Issue JANUARY 2013). <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00006>
- Spuch, C., Antequera, D., Isabel Fernandez-Bachiller, M., Isabel Rodríguez-Franco, M., & Carro, E. (2010). A new tacrine-melatonin hybrid reduces amyloid burden and behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurotoxicity Research*, 17(4). <https://doi.org/10.1007/s12640-009-9121-2>
- Su Akdemir, E., Yu-Szu Huang, A., & Deneen, B. (2020). *Open Peer Review Astrocytogenesis: where, when, and how [version 1; peer review: 2 approved]*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22405.1>
- Sun, G. H., Raji, C. A., MacEachern, M. P., & Burke, J. F. (2012). Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: A systematic review. In *Laryngoscope* (Vol. 122, Issue 7). <https://doi.org/10.1002/lary.23365>
- Tanila, H., Hiltunen, M., & Myllykangas, L. (2018). *Alzheimerin taudin patofysiologia-mitä uutta?*
- Torres-Acosta, N., O'keefe, J. H., O'keefe, E. L., Isaacson, R., Small, G., & Singh Khalsa, D. (2020). *Therapeutic Potential of TNF-Inhibition for Alzheimer's Disease Prevention*. <https://doi.org/10.3233/JAD-200711>
- Wang, W. Y., Tan, M. S., Yu, J. T., & Tan, L. (2015). Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine*, 3(10), 136–136. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2305-5839.2015.03.49>
- Wilkinson, B. L., Cramer, P. E., Varvel, N. H., Reed-Geaghan, E., Jiang, Q., Szabo, A., Herrup, K., Lamb, B. T., & Landreth, G. E. (2012). Ibuprofen attenuates oxidative damage through NOX2 inhibition in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(1). <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.014>
- XPro1595. 2023. Alzforum. Viitattu 19.4.2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/xpro1595>