MS-taudissa immuunisolut läpäisevät veri-aivoesteen

MS-taudissa immuunisolut läpäisevät veri-aivoesteen. Tutkijat ovat tunnistaneet kaksi mekanismia, joiden avulla lymfosyytit eli valkoiset verisolut läpäisevät veri-aivoesteen ja pääsevät keskushermostoon (CNS) tekemään tuhoja.

Keskushermostossa immuunisolut kohdentavat aktivaationsa virheellisesti aksoneita suojaaviin myeliinikalvoihin ja myeliinia tuottaviin oligodendrosyytteihin, mikä aiheuttaa MS-taudille tyypillisiä oireita. Immuunijärjestelmän vaurioittamien oligodendrosyyttien paikalle muodostuu arpikudosta, josta MS-taudin nimi on johdettu (Multiple Sclerosis – ”monta arpea”).

Mikä veri-aivoeste on?

Veri-aivoeste (BBB – Blood-Brain Barrier) on hiussuonien solurakenne, joka säätelee erilaisten aineiden pääsyä verenkierrosta keskushermostoon ja aivosoluihin. Sen tarkoituksena on päästää aivoihin happea ja glukoosia sekä eräitä hermoston toiminnalle välttämättömiä aminohappoja ja estää haitallisten aineiden pääsy keskushermostoon. Veri-aivoeste suojaa keskushermoston hermoja ja verisuonia mm. tulehduksilta.

Veri-aivoesteen rakenne

Veri-aivoesteen muodostavat hiussuonten (kapillaarien) seinämien endoteelisolut ja astrosyyttien ulokkeet (astrocytic feet eli glia limitans), jotka ympäröivät endoteelisoluja ja toimivat veri-aivoesteen läpäisevyyden biokemiallisina säätelijöinä.

Hiussuonten endoteelisolujen väleissä on mikroskooppisia

rakoja, joista erilaiset molekyylit, kuten ravinteet ja lääkeaineet pääsevät kulkeutumaan kaikkialle elimistöön. Keskushermoston veri-aivoesteessä endoteelisolut muodostavat elimistön muiden kapillaarisuonten endoteelisoluja tiiviimmän ja molekyylien läpäisyä tehokkaammin rajoittavan rakenteen.

Veri-aivoesteen endoteelisolujen tiivis rakenne estää monien haitallisten aineiden pääsyn keskushermostoon. Tiiviin rakenteen ohella veri-aivoesteen P-glykoproteiinit vaikuttavat veri-aivoesteen läpäisevyyden säätelyyn ja estävät mm. monien neurotoksisten aineiden pääsyn keskushermostoon.

Läpäisevyys

Veri-aivoesteen läpäisevät kuitenkin mm. rasvaliukoiset ja pienikokoiset molekyylit, kuten rasvat, steroidit, etanoli, nikotiini, kofeiini sekä erilaisten kuljetusjärjestelmien avulla valikoivasti mm. sokerit, kuten glukoosi ja eräät aminohapot, jotka ovat välttämättömien hermoston toiminnalle.

Myös pienikokoisista molekyyleistä muodostuvat vesi sekä veren punasolut ja niiden kudoksiin kuljettama happi läpäisevät helposti veri-aivoesteen.

Punasolut läpäisevät veri-aivoesteen, koska aivot tarvitsevat happea, mutta valko- eli immuunisolut eivät läpäise terveen ihmisen veri-aivoestettä.

Monet aivo-veriesteen läpäisevät aineet, kuten päihteet, vaikuttavat aivokemiaa sekoittavasti vaikuttamalla aivojen välittäjäaineiden, kuten serotoniinin ja dopamiinin tasoihin sekä kiinnittymällä aivojen reseptoreihin.

MS-taudissa immuunisolut läpäisevät veri-aivoesteen

MS-tauti on keskushermostoa tuhoava (neurodegeneratiivinen)

autoimmuunitauti, jossa kehon oma immuunijärjestelmä tuhoaa neuronien viejähaarakkeita eli aksoneita suojaavia myeliinikalvoja. Demyelinaatio hidastaa ja voi jopa pysäyttää hermoimpulssien kulun neuronien välillä ja aivoista lihaksiin.

Terveillä veri-aivoeste ei päästä immuunijärjestelmän valkosoluja (T- ja B-lymfosyytteja) keskushermostoon, mutta magneettikuvat todistavat, että MS-tautia sairastavien veri-aivoeste ”vuotaa” ja päästää immuunisoluja keskushermostoon.

T-lymfosyytit pääsevät MS-taudissa kulkemaan veri-aivoesteen läpi, mutta myös B-solujen erittämistä vasta-aineista (immunoglobuliineista) on löydetty jälkiä MS-tautia sairastavien aivoista.

Onko MS-tauti immuunijärjestelmän vai veri-aivoesteen sairaus?

Veri-aivoesteen läpäisevyyden lisääntymisen tunnistaminen MS-tautia sairastavilla on synnyttänyt hypoteesin, jonka mukaan MS-tauti ei olisikaan ensisijaisesti immuunijärjestelmän sairaus kuten vallitsevan lääketieteellisen konsensuksen mukaan ajatellaan. Voisiko MS-tauti sittenkin olla ”vuotavan” veri-aivoesteen aiheuttama sairaus? Vai onko se molempia?

Veri-aivoesteen ”vuotaminen” voi tämän hypoteesin mukaan seurata P-glykoproteiinien puutteellisen tuotannon aiheuttamista häiriöistä veri-aivoesteen kapillaarisuonten endoteelisoluissa.

Veri-aivoesteen läpäisevyyden merkitystä MS-taudin patogeneesissa tutkitaan tällä hetkellä paljon. Lääke, joka korjaisi veri-aivoesteen lisääntyneen läpäisevyyden MS-taudissa, voisi ehkäistä immuunisolujen pääsyn keskushermostoon sekä uusien oireita aiheuttavien hermovaurioiden syntymisen.

Tutkimuksissa on saatu näyttöä siitä, että oksidatiivinen

stressi on merkittävä tekijä veri-aivoesteen läpäisevyyden lisääntymisessä. Jos näin on, voivat antioksidantit, kuten lipoiinihappo ehkäistä veri-aivoesteen läpäisevyyden lisääntymistä ja hillitä MS-taudin oireiden pahenemista.

Lipoiinihapon vaikutus MS-taudin oireiden kehittymistä mahdollisesti hidastavana antioksidanttina on noussut esiin muissakin MS-taudin oireiden syntyä ja hoitoa käsittelevissä tutkimusraporteissa.

Veri-aivoeste ja lääkkeet

Veri-aivoeste sulkee monien lääkeaineiden ja hormonien pääsyn keskushermostoon. Tämän vuoksi useiden keskushermostosairauksien hoitaminen lääkkeillä on haasteellista. Esimerkiksi dopamiini ei läpäise veri-aivoestettä; siksi mm. Parkinsonin taudin hoidossa käytetään usein dopamiinin esiastetta (L-dopa).

Muita veri-aivoesteen läpäisevyyteen vaikuttavia tekijöitä

Veri-aivoesteen läpäisevyyteen voivat vaikuttaa monet tekijät, kuten kasvaimet, korkea verenpaine, tulehdukset, MS-tauti, vammat, paikallinen hapenpuute (iskemia) sekä radioaktiivinen säteily.

Myös alkoholi, nikotiini ja mahdollisesti gluteenin sisältämä glykoproteiini gliadiini voivat lisätä veri-aivoesteen läpäisevyyttä.

Gliadiini lisää suolistossa tsonuliinin eritystä. Tsonuliinilla on suoliston seinämien endoteelisolujen tiiviitä liitoksia avaava vaikutus. Se lisää suoliston läpäisevyyttä ja voi aiheuttaa vuotavan suolen oireyhtymän, jossa suolistosta

verenkiertoon pääsee tulehduksellisten patogeenien lisäksi myös elimistön omia glykoproteiineja muistuttavia osittain sulaneita aminohappoketjuja. Tämä voi molekyylien samankaltaisuusilmiön (molecular mimicry) seurauksena käynnistää immuunijärjestelmän virheellisen toiminnan autoimmuunitaudeissa.

Tunnetun keliakiatutkija Alessio Fasanon mukaan vuotavan suolen oireyhtymä on keskeinen vaikuttaja kaikissa autoimmuunitaudeissa. On myös arveltu, että vuotavan suolen oireyhtymä lisää veri-aivoesteen läpäisevyyttä.

Veri-aivoeste ei ole täysin aukoton puolustusjärjestelmä

Aivokammioiden (III ja IV) reunustamista sirkumventrikulaarista elimistä veri-aivoeste puuttuu tai se on hyvin heikko. Erittäin kiinnostava havainto on se, että leukojen ja hampaiden alueelta kulkee läpättömiä laskimoita keskushermostoon veri-aivoesteen ohi, jolloin oraalialueen infektiot voivat teoriassa edetä hampaista suoraan keskushermostoon.

MS-taudissa oraalialueen tulehdus ja veri-aivoesteen kiertävä reitti selittäisi tulehduksen ja immuunisolujen pääsyn keskushermostoon.

Keskushermosto: kuinka immuunisolut ohittavat veri-aivoesteen?

Selkäytimestä ja aivoista muodostuva keskushermosto on hermoston osa, joka ohjaa kaikkea kehon ”tahdonalaista” toimintaa. Aivot yhdistyvät selkäytimeen aivorungon kautta. Selkäydin välittää aivojen käskyt edelleen hermoratoja pitkin kehon lihaksiin.

Elinten toimintaa ja rauhasten eritystä säätelevä tahdosta riippumaton autonominen hermosto (*sympaattinen ja parasypaattinen hermosto*) toimii keskushermostosta riippumatta. MS-taudin aiheuttamat vahingot eivät kohdistu autonomiseen hermostoon.

Aivot koostuvat valkeasta ja harmaasta aineesta. Aivojen valkeassa aineessa on keskushermoston viejähaarakkeita eli aksoneita sekä viejähaarakkeita suojaavat oligodendrosyyttejä. Oligodendrosyyttejä on vain aivojen valkeassa aineessa, johon myös MS-taudin aiheuttamat tuhot kohdistuvat.

Oligodendrosyytit muodostavat aksoneita suojaavat myeliinikalvot, jotka koostuvat:

- 80 % rasvoista (mm. kolesterolista ja muista rasva-aineista)
- 20 % proteiineista (mm. oligodendocyte-specific protein eli OSP, myelin basic protein, myelin-associated glycoprotein ja proteolipid protein)

Demyelinaatio ja viejähaarakkeita suojaavien oligodendosyyttien tuhoutuminen lisää valkeassa aineessa gliasoluista muodostuvia arpikudoksia ja aiheuttaa keskushermostossa kulkevien signaalien hidastumisen seurauksena MS-taudille tyypillisiä neurologisia oireita.

Aivojen harmaa aine sisältää neuroneita ja myelinisoimattomia hermoratoja. MS-taudin pääasiallinen kohde näyttäisi olevan keskushermoston valkea aine, mutta ruumiinavaukset ja magneettikuvantaminen ovat osoittaneet, että MS-tautiin liittyviä vaurioita voi esiintyä myös aivojen harmaassa aineessa. Menetelmät MS-taudin patogeneesin ja vaurioiden osoittamiseen ovat nopeasta kehityksestä huolimatta yhä puutteellisia.

Tutkimuksen havainnot

Cell Reports-lehden julkaisemassa tutkimusraportissa Sarah Lutz (*assistant professor of anatomy and cell biology at the University of Illinois at Chicago*) kertoo, kuinka hänen johtamansa ryhmä tutki immuunijärjestelmän hyökkäysmekanismeja keskushermostossa.

Professori Lutzin mukaan MS-taudissa immuunijärjestelmän valkosolut aiheuttavat keskushermostossa tuhoa, koska ne läpäisevät poikkeuksellisesti veri-aivoesteen päästen aivoihin ja selkäytimeen. Terveillä veri-aivoesteenä toimivien hiussuonten endoteelien tiivis rakenne rajoittaa vahingollisten solujen, patogeenien ja molekyylien pääsyä verenkierrosta keskushermostoon ja tekee siitä lähes läpitunkemattoman.

Autoimmuunitauti

MS-taudissa kehon omat immuunisolut tuhoavat myeliinikalvoja, jotka toimivat eristeenä ja suojaavat sähköisten impulssien kulkua keskushermoston ja muun kehon välillä. Aksoneita suojaavien myeliinikalvojen vahingoittuminen vaikuttaa haitallisesti aistien ja lihasten toimintaan. MS-tauti voi vahingoittaa myeliinikalvojen lisäksi myös aksoneita. Katkennut viejähaarake ei johda aivojen lähettämää impulssia kohdelihaksiin.

Demyelinaatiota eli myeliinituhoa tapahtuu eri puolilla keskushermostoa, mistä seuraa MS-taudin laaja oirekirjo. Arpeutuvat leesiot kohdistuvat usein taudin alkuvaiheessa näköhermoon, jolloin oireena voi olla heikentynyt näkö ja kaksoiskuvat.

Oireiden kirjo MS-taudissa on hyvin monipuolinen. Oireisiin vaikuttaa se, mihin keskushermoston osaan immuunijärjestelmä kohdistaa aktivaationsa. MS voi aiheuttaa näköhäiriöitä,

kognitiivisia häiriöitä, koordinaation ja tasapainon ongelmia, voimakasta väsymystä, spastisuutta, lepovapinaa, tunnottomuutta, pistelyä jne.

Tauti etenee hyvin yksilöllisesti, joten yksittäisen sairastuneen taudinkulusta ja ennusteesta ei voida antaa kovinkaan täsmällisiä ennusteita. Tauti voi olla aggressiivinen ja edetä nopeasti tai se voi olla niin lievä, ettei se vaikuta arkeen juuri mitenkään.

Vahingoittunut veri-aivoeste

Tutkijat ovat pitkään tienneet, että MS-taudissa Th1 ja Th17 -immuunisolut tuhoavat aksoneita suojaavia myeliinikalvoja. Viime aikoihin asti on kuitenkin ollut epäselvää, kuinka nämä lymfosyytit pääsevät veri-aivoesteen läpi verenkierrosta keskushermostoon.

Professori Lutzin asiantuntijaryhmä tutki veri-aivoestettä sekä terveillä hiirillä että hiirillä, joille oli istutettu EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis). EAE-hiiriä käytetään usein MS-taudin tutkimuksissa.

Tutkijat merkitsivät geneettisesti muokatuilla valoherkillä proteiineilla veri-aivoesteen epiteelisolujen tiiviit liitokset seuratakseen, kuinka Th1- ja Th17-lymfosyytit kulkevat verenkierrosta keskushermostoon.

Tutkijoille selvisi, että taudin varhaisessa vaiheessa epiteelisolujen tiiviit liitokset olivat vaurioituneita EAE-hiirillä. Th17-lymfosyytit läpäisivät vaurioituneet tiiviit liitokset päästen keskushermostoon.

Immuunisolujen kulku endoteelisolujen läpi

Noin kolme päivää myöhemmin tutkijat havaitsivat, että Th1-

lymfosyytit hyökkäsivät EAE-hiirien keskushermostossa aksoneita suojaava myeliinia vastaan vahingoittaen neuroneita.

Th1-lymfosyytit eivät kuitenkaan kulkeneet keskushermostoon veri-aivoesteen vahingoittuneiden liitosten kautta, vaan endoteelisolujen itsensä läpi.

Th1-lymfosyytit pystyivät läpäisemään endoteelisolut, niissä olevien pienten kolojen (caveolae) kautta. Soluissa, kuten endoteelisoluissa, on tällaisia koloja, joiden kautta soluun siirtyy ravinteita ja siitä poistuu aineenvaihduntajäämiä.

Havainto varmistettiin vielä siten, että tutkijat kasvattivat hiiripopulaation, jonka veri-aivoesteen endoteelisoluista puuttuivat nämä ravinteiden ja aineenvaihduntajäämien poistoon tarkoitetut kolot; näiden hiirien keskushermostossa ei havaittu juuri lainkaan Th1-lymfosyytteja.

Tutkimusryhmä päätteli havainnoista, että Th17-immuunisolut voivat liikkua vahingoittuneiden endoteelisolujen liitosten kautta keskushermostoon, ja että Th1-immuunisolujen pääsy keskushermostoon edellyttää endoteelisolujen pienien kolojen (caveolae) läpäisemistä.

Tutkimusryhmän havainnot voivat auttaa kehittämään uudenlaisia lääkkeitä MS-tautiin sekä lääkkeitä, jotka hyödyntävät endoteelisolujen rakennetta päästäkseen keskushermostoon.

> *Prof. Lutz explains that that this was the first time that they had ever seen the different mechanisms through which the two types of immune cell got across the blood-brain barrier to reach the myelin and the axons ”in live animals in real-time.”*
>
> *”Now that we know how these cells get to neurons, drugs or small molecules can be designed that interfere with or block each of these processes to help treat and possibly prevent multiple sclerosis.”*

Prof. Sarah Lutz

Lähteet: Medical News Today, Wikipedia