

Marika Kosunen

MIKROGLIASOLUJEN FAGOSYTOOSI MS-TAUDISSA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Kandidaatintutkielma
Huhtikuu 2023

TIIVISTELMÄ

Marika Kosunen: Mikrogliaisolujen fagosytoosi MS-taudissa
Kandidaatintutkielma
Tampereen yliopisto
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka
Huhtikuu 2023

Multippeli skleroosi eli MS-tauti on keskushermoston krooninen autoimmuunisairaus, joka aiheuttaa erilaisia toimintahäiriöitä ja voi aiheuttaa jopa invalidisoitumisen. Tauti on nuorten ihmisten keskushermostoa rappeuttava sairaus, jonka syntyä ei tiedetä. MS-taudissa aivo-verteerite vaurioituu ja perifeerisestä järjestelmästä tunkeutuvat immuunisolut hyökkäävät keskushermoston omia kudoksia vastaan. Tämän seurauksena keskushermostoon muodostuu tulehduspesäkkeitä ja demyelinaatiolesioita, jotka häiritsevät merkittävästi keskushermoston toimintaa.

Mikrogliaisolut ovat keskushermoston makrofageja, jotka osallistuvat immuunipuolustukseen. Ne fagosytoivat keskushermoston tasapainoa häiritsevää myeliinijätettä, apoptoottisia soluja sekä kertyneitä proteiineja. MS-taudissa keskushermoston tulehdustila ja leesiot häiritsevät fagosytoosia ja fagosytoosin toiminta voi olla kiihtynyt tai vähentynyt. Tutkimuksissa on havaittu, että MS-taudissa mikrogliaisolut fagosytoivat esimerkiksi komplementilla merkattuja synapseja sekä hermosoluja suojaavaa myeliiniä. Oposoniinit, kuten galektiini sekä komplementin komponentit voivat lisätä suojaavan myeliinikerroksen tuhoamista mikrogliaisolulla. Näissä tilanteissa fagosytoosin ajatellaan olevan haitallinen.

Toisaalta normaalin ikääntymisen seurauksena syntyvä myeliinijäte estää oligodendrosyyttien myeliinin uudelleenmuodostamista. Terveessä keskushermostossa se poistetaan fagosytoosilla, mutta MS-potilailla on havaittu myeliinijätteen kertymistä, mikä häiritsee keskushermoston tasapainoa. Poistamalla kertynyt inhiboiva myeliinijäte keskushermostoon muodostuu regeneratiivinen ympäristö ja oligodendrosyytit voivat muodostaa myeliiniä hermosolujen suojaksi. Myeliinijätteen fagosytoosissa mikrogliaisolut ovat välttämättömiä, sillä ne voivat reseptoreillaan tunnistaa myeliinin fosfatidyliseriinin tai oposoniinin myeliinin pinnalla ja käynnistää fagosytoosin. Lisäksi vasta-aineiden sitoutuminen myeliinijätteeseen lisää sen fagosytoosia mikrogliaisolulla.

Tutkimalla mikrogliaisolujen fagosytoosin mekanismeja, MS-taudin patologiaa ymmärretään paremmin. Kun tiedetään, kuinka fagosytoosin toiminta voi lisääntyä tai vähentyä, mahdollisia hoitavia keinoja voidaan kehittää. Tässä työssä tarkoituksena on selvittää millaisia mikrogliaisolujen fagosytoosin haitallisia ja suojaavia mekanismeja MS-taudissa esiintyy ja kuinka ne liittyvät myeliinin fagosytoointiin.

Avainsanat: Multippeli skleroosi, mikrogliaisolut, fagosytoosi, myeliini

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

ALKUSANAT

Tämä kandidaatintutkielma on tehty Tampereen yliopistossa kevään 2023 aikana. Haluan kiittää ohjaajaani Sanna Hagmania mielenkiintoisesta aiheesta ja ohjauksesta.

Tampereella, 26.4.2023

Marika Kosunen

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	4
2. MS-TAUTI.....	5
3. MIKROGLIASOLUT	5
3.1. Mikrogliasolujen aktivaatio	6
3.2. Kemotaksis	8
4. FAGOSYTOOSI.....	8
4.1. Fagosytoosin säätely	10
4.2. Tulehdustilan vaikutus mikrogliasolujen fagosytoosiin.....	11
4.3. Opsoniinivälitteinen fagosytoosi	12
5. MYELIININ FAGOSYTOINTI	13
5.1. Myeliinin fagosyytoosin mekanismeja.....	13
6. YHTEENVETO	16
LÄHDELUETTELO.....	18

1. JOHDANTO

MS-tauti on krooninen autoimmuunisairaus, jossa tuntemattoman mekanismin seurauksena keskushermostoon kulkeutuu immuunisoluja. Tunkeutuneet immuunisolut hyökkäävät omia rakenteita, kuten hermosoluja suojaavaa myeliinikerrosta vastaan. Tämän seurauksena keskushermostoon muodostuu leesioita, joissa nähdään myeliinikatoa ja tulehdussolukertymiä. Nämä aiheuttavat potilaille toimintahäiriöitä ja seurauksena voi olla jopa invalidisoituminen. Leesioiden vierellä on aktivoituneita mikroglia-soluja, joka on yksi keskushermoston gliasolutyyppi. (Bahrun ja Wijaya 2018) Ne erittävät tulehdusta hillitseviä tai kiihdyttäviä välittäjäaineita sekä ylläpitävät keskushermoston tasapainoa eliminoimalla tulehduksellisia tekijöitä, solujätettä, hermosolujen synapseja sekä apoptoottisia soluja fagosytoosilla eli solusyönnillä (Andoh ja Koyama, 2021; Maguire ym. 2022). Keskushermoston tulehdustila vaikuttaa mikroglion toimintoihin häiritsevästi (Chai ym. 2022). Erilaiset haitalliset mekanismit ohjaavat mikrogliaa tuhoamaan esimerkiksi hermosolujen viejähaarakkeita suojaavaa myeliiniä tai terveitä neuroneita (Yong 2022). Toisaalta normaalissakin ikääntymisessä syntynyt myeliinijäte on siivottava, sillä myeliinijäte esimerkiksi inhiboi oligodendrosyyttien myeliinin uudelleenmuodostamista (Andoh ja Koyama 2021). MS-potilaiden keskushermostossa on havaittavissa kertymiä eli plakkeja, jotka koostuvat esimerkiksi myeliinijätteestä tai proteiinikerääntymistä, jotka täytyy poistaa, jotta keskushermosto voi uudistua. Mikroglion ensimmäinen tulehduksellinen reaktio, jolla ne poistavat vaurioituneet rakenteet, onkin välttämätön homeostaattisen tilan ylläpitoon. Kuitenkin jatkuva tulehduksellinen toiminta tekee niistä vahingollisia ja voi edesauttaa myeliinikatoa hermosolujen ympäriltä (Maguire ym. 2022). Fagosyyttisen toiminnan mekanismeja onkin tärkeä tutkia ja ymmärtää, kuinka ne ovat muuttuneet MS-taudissa. On myös tärkeää ymmärtää, kuinka mikroglion fagosytoosi voisi toimia riittävän hyvin, mutta niin, ettei sen seurauksena synny kudosvaurioita. (Bahrun ja Wijaya 2018)

Tämän työn tavoitteena on ymmärtää, mikä mikroglion fagosytoosin rooli on MS-taudissa ja kuinka se liittyy myeliinin hajotukseen keskushermostossa.

2. MS-TAUTI

Multippeliskleroosi, eli MS-tauti on krooninen autoimmuunisairaus, jota sairastaa maailmalla arviolta 2,5 miljoonaa ihmistä. Tauti diagnosoidaan yleensä 20–45-vuotiaana ja on yleisempi naisilla kuin miehillä. (Pinto ja Fernandes 2020) MS-taudissa immuunisolut hyökkäävät keskushermoston omia rakenteita vastaan virheellisesti. Auttaja-T-solujen (CD4+) uskotaan osallistuvan immuunivasteen aloitukseen keskushermostossa ja ne aktivoidaan perifeerisesti jonkin tuntemattoman mekanismin toimesta. (Bahrun ja Wijaya 2018) Myös verestä peräisin olevia monosyyttejä ja tappaja-T soluja (CD8+) kulkeutuu keskushermostoon suuria määriä (Yong 2022). Näiden vaikutuksesta syntyneet immunologiset reaktiot, jotka kohdistuvat hermosoluja suojaavaan myeliiniin, hermosoluihin tai gliasoluihin aiheuttavat demyelinaatiota, terveiden hermosolujen tuhoutumista sekä oligodendrosyyttien toiminnan menetystä. Yhdessä nämä vahingolliset mekanismit aiheuttavat erilaisia toimintahäiriöitä ja jopa invalidisoitumisen. (Bahrun ja Wijaya 2018; Pinto ja Fernandes 2020) Taudin tarkkaa syntyä ei tiedetä, mutta sen laukaisevat ympäristötekijöiden ja geenien yhteisvaikutus. MS-tautiin yhdistetty vahvin ympäristötekijä on Epstein-Barr virus (EBV) infektio, koska potilailla on havaittu suurentunut vasta-aine määrä EBV:tä vastaan. Myös vähäinen D-vitamiinin määrä, tupakointi ja ylipaino vaikuttavan taudin syntyyn. (Bahrun ja Wijaya 2018)

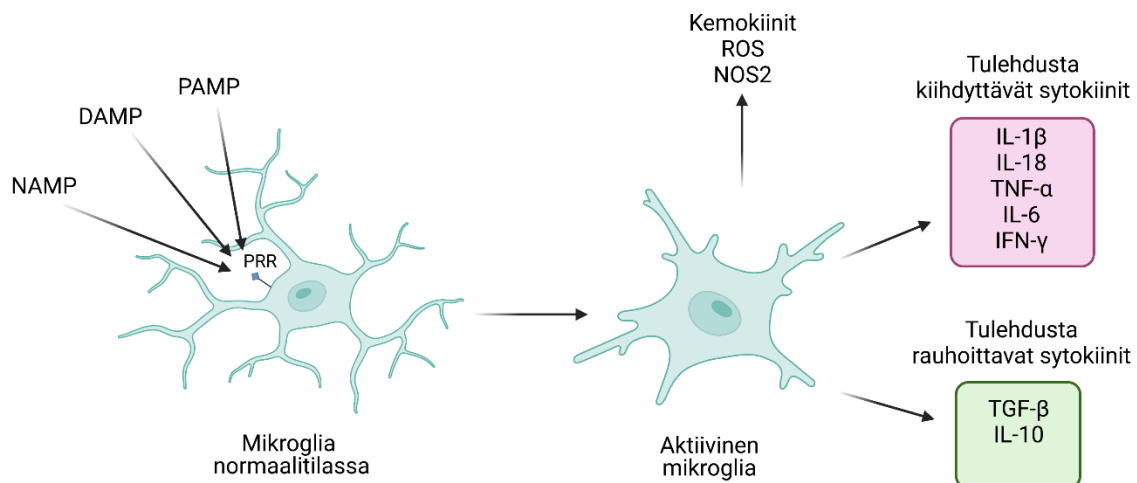
3. MIKROGLIASOLUT

Keskushermosto koostuu gliasoluista ja hermosoluista, jotka ovat keskeisessä osassa MS-taudin patologiassa. Terveessä kudoksessa gliasolut toimivat keskushermostossa tiiviissä vuorovaikutuksessa keskenään sekä neuronien kanssa, ja huolehtivat keskushermoston suojaamisesta, regeneraatiosta sekä homeostaasista. Yhden gliasolutyyppin poikkeava toiminta voi aiheuttaa vakavia seurauksia muille gliasoluille, jonka seurauksena esimerkiksi regeneraatio estyy. (Mado ym. 2023) Mikrogliasolut ovat yksi gliasolutyyppi, ja ne ovat keskeinen osa immuunipuolustusta, sillä ne toimivat immuunisoluina keskushermostossa (Maguire ym. 2022; Sun ym. 2022). Ne kuuluvat mononukleaarisiin fagosyytteihin ja niiden ajatellaan olevan keskushermoston makrofageja. Mikrogliasolut voivat toimia myös antigeenia esittelevinä soluina. (Voet ym. 2019; Yong 2022)

Mikroglia ovat välttämättömiä keskushermostossa niiden funktionaalisten toimintojen ja suojausominaisuuksien takia. (Yong 2022) Yksi mikroglion keskeisimmistä ominaisuuksista on fagosytoosi eli solusyönti, joka liittyy oleellisesti MS-taudin patologiaan. (Maguire ym. 2022) Vaikka mikroglia ovat makrofagin tyyppisiä soluja, ja makrofagit ilmentävät joitakin mikroglion geenejä, ne eivät omaksu mikroglion roolia eikä mikroglion korvaaminen makrofageilla ole mahdollista (Voet ym. 2019)

3.1. Mikroglia solujen aktivaatio

Mikroglion morfologia on terveessä keskushermostossa normaalitilassa haaroittunut ja muuttuu enemmän amebamaiseksi aktivoituessaan. Aktivaation seurauksena ne voivat erittää sytokiineja sekä lisätä fagosyyttistä aktiivisuutta. (Maguire ym. 2022) Osa mikroglion erittämistä sytokiineista aktivoi niiden fagosyyttisten reseptoreiden ilmentämistä, jolloin fagosyyttinen toiminta lisääntyy. Myös fagosytoosia estäviä sytokiineja eritetään. (Jansen ym. 2022) Kasvanut mikroglia solujen aktiivisuus on usein seurausta vaurioon-liittyvän molekyyli rakenteen (DAMPs, damage-associated molecular patterns) kuten sytokiini IL-1:n, patogeeniin liittyvän molekyyli rakenteen (PAMPs, pathogen-associated molecular pattern), tai neurodegeneraatioon liittyvän molekyyli rakenteen (NAMPs, neurodegeneration-associated molecular patterns) tunnistuksesta mikroglion rakenteentunnistusreseptorilla (PRR, pattern recognising receptor). (Maguire ym. 2022) Kuvassa 1 on esitetty mikroglion aktivaatio ja reaktio NAMP, PAMP tai DAMP rakenteen tunnistuksesta.



Kuva 1: Mikroglia aktivoituvat PAMP (pathogen-associated molecular pattern), DAMP (damage-associated molecular patterns) tai NAMP (neurodegeneration-associated molecular patterns) rakenteen sitoutuessa sen rakenteentunnistusreseptoriin (PRR, pattern recognizing receptor). Niiden

sitoutuessa reseptoriin, mikroglion morfologia muuttuu aktiiviseen muotoon, eli enemmän amebamaiseen muotoon. Tällöin esim. kemokiinien ja sytokiinien erityys lisääntyy. Kuva tehty biorender.com.

Mikroglia solut voivat aktivoitua erilaisiin fenotyyppeihin riippuen aktivaation aiheuttajasta ja niillä voi olla suojaavia tai haitallisia ominaisuuksia (Maguire ym. 2022; Yong 2022). Mikroglion fenotyyppejä on luokiteltu klassisesti aktivoituneisiin M1 sekä vaihtoehtoisesti aktivoituneisiin M2 -soluihin, perustuen niiden tulehdusta kiihdyttävään tai tulehdusta hillitsevään vaikutukseen (Voet ym. 2019; Yong 2022). Kaksijakoinen luokittelu on kuitenkin hieman vanhentunut tapa, sillä niillä oletetaan olevan useita erilaisia fenotyyppejä, joihin tämä luokittelu ei riitä (Yong 2022). Mikroglia solut reagoivat mikroympäristön muutoksiin ja sen seurauksena fenotyyppi voi olla hyvinkin moninainen, (Voet yml. 2019) esimerkkinä M3 fenotyypin mikroglia solu, joka pystyy mukautumaan M1 tai M2 soluksi (Mado ym. 2023; van Olst ym. 2021). Fagosytoosi on voimakkaampi vaihtoehtoisesti aktivoituneilla M2 mikroglia oilla (Healy ym. 2016). Ne vapauttavat tulehdusta hillitseviä välittäjäaineita ja aiheuttavat tulehdusta rauhoittavia reaktioita sekä toimivat keskushermostoa suojaavina soluina. M2 mikroglia t voidaan jakaa vielä M2a, M2b sekä M2c fenotyyppeihin, joista M2a mikroglia on pääasiallinen fagosytoosiin osallistuva tyyppi. (Chai ym. 2022; Mado ym. 2023) Fagosytoosia käsitellään tarkemmin kappaleessa 4.

Mikroglia solujen aktivaatio alkaa joko DAMP:n, PAMP:n tai NAMP:n sitoutumisella mikroglia n PRR:ään. Näihin reseptoreihin kuuluu hahmontunnistuseseptorit (TLRs, Toll-like receptors) sekä tulehdusta-aiheuttava nukleotidiin sitoutuva oligomerisaatio alayksikkö (nod)-kaltaiset reseptorit (NLRs, inflammasome-forming nucleotide binding oligomerization domain (nod)-like receptors). NLR:ään kiinnittyminen aiheuttaa soluliman multiproteiini inflammasomi kompleksin muodostuksen, sekä sytokiinien, kuten IL-1 β ja IL-18 erittämisen. Ligandien kiinnittyminen tulehdusta kiihdyttävään PRR:ään mikroglia oissa johtaa tulehduksellisiin vasteisiin, kuten sytokiinien (esim. TNF- α , IL-6), kemokiinien (esim. CCL2 tai CCL5), nitriittioksidin syntetaasin (NOS2) ja reaktiivisten happimolekyylien (ROS) vapautumiseen. Ensimmäinen tulehdusta kiihdyttävä vaste on välttämätön ehkäisemään aivojen vaurioita, mutta krooninen jatkuva tulehduksellinen aktivaatio voi pahentaa vaurioita ja onkin tavallista useissa sairauksissa. (Maguire ym. 2022; Yong 2022) Tällaisessa tilanteessa mikroglia t ovat leesioissa tulehdusta kiihdyttäviä, vapauttaen tulehduksellisia tekijöitä keskushermostoon. Kroonisen aktivaation mekanismeja ei vielä täysin tunneta, mutta jatkuvat hermoston rappeutumistapahtumat ja immuunikompleksien läsnäolo sekä DAMP:t, jotka sitoutuvat mikroglion Fc- ja TL-reseptoreihin, edesauttavat mekanismeja. (Yong 2022)

3.2. Kemotaksis

Mikroglion toiminta edellyttää mikroglion liikkumista. Kemotaksis on suunnatun liikkumisen muoto, jossa solut liikkuvat ja suuntaavat prosessinsa kemoattraktanttia molekyyliä kohti. Aivovaurioiden seurauksena keskushermostoon vapautuu kemoattraktantteja molekyyliä ja leesioiden läheisyydessä olevat mikroglia suuntaavat toimintansa näitä signaalimolekyyliä kohti, jolloin ne liikkuvat vaurion kohdalle tavoitteenaan puhdistaa se. (Maguire ym. 2022)

Vaurioituneet solut erittävät myös puriineja, kuten ATP, ADP ja UDP molekyyliä, jotka lisäävät mikroglion liikettä (Maguire ym. 2022). ATP on välttämätön aktiinitukirangan tunnistamiselle, joka taas on edellytys morfologisille muutoksille, fagosytoosille ja solumigraatiolle (Maguire ym. 2022; Yong 2022). Puriinit eivät kuitenkaan suoraan ole kemoattraktantteja molekyyliä, koska niiden vaikutus ei ole suoraviivaista vaan ne kasvattavat liikkeen nopeutta mihin suuntaan vain (kemokineesi) (Maguire ym. 2022).

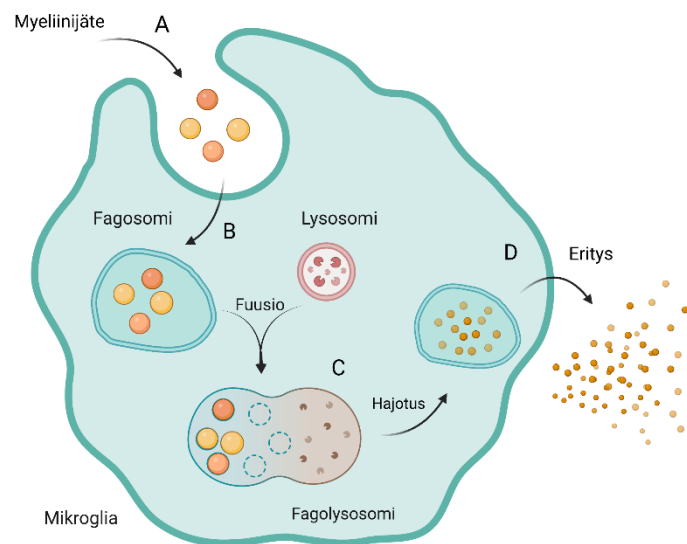
4. FAGOSYTOOSI

Solut voivat ottaa sisäänsä materiaa sekä endosytoosin että fagosytoosin välityksellä. Endosytoosissa solut ottavat sisäänsä proteiineja ja muita pienempiä yhdisteitä, esimerkiksi ravinteita. Fagosytoosilla solut voivat ottaa sisäänsä suurempia jopa 500 nm kokoisia partikkeleita, kuten kokonaisia bakteereita, myeliiniä ja apoptoottisia soluja. Mikroglia solut hyödyntävät fagosytoosia omassa hajoitusprosessissaan, jonka avulla ne suojaavat keskushermostoa erilaisilta vaurioilta ja ylläpitävät keskushermoston tasapainoa. (Maguire ym. 2022) Fagosytoosin vähentynyt tai kasvanut aktiivisuus voi aiheuttaa vakavia tasapainohäiriöitä keskushermostoon ja sen yhteyttä MS-tautiin tutkitaan. Myös verestä peräisin olevia monosyyttejä, jotka fagosytoivat, kulkeutuu keskushermostoon MS-taudissa, mutta todennäköisesti niillä on erilainen kapasiteetti kuin mikrogliailla (Andoh ja Koyama, 2021).

Mikroglia toimivat niin vaurioituneissa, kuin terveissä aivoissa. Kuolleet solut ja aggregoituneet proteiinit aiheuttavat kudonvaurioita, jonka seurauksena mikroglia vapauttavat reaktiivisia happimolekyyliä (ROS) ja tulehdusta kiihdyttäviä yhdisteitä keskushermostoon (Andoh ja Koyama 2021; Yong 2022). Mikroglia solut ovat fagosyyttejä joiden tehtävänä on siivota apoptoottisia soluja, solu- ja myeliinijätettä, aggregoituneita proteiineja, haitallisia mikro-organismeja sekä

komplementilla merkattuja rakenteita (Airas ja Yong 2022; Mado ym. 2023; Maguire ym. 2022). Ne fagosytoivat myös terveiden neuroneiden presynaptisia päitä. Tätä kutsutaan synaptiseksi karsimiseksi, ja se on normaalisti aktiivinen keskushermoston kehityksen aikana, mutta mekanismi uudelleenaktivoidaan monissa neurologisissa sairauksissa, kuten MS-taudissa. (Maguire ym. 2022)

Fagosytoosi on monimutkainen mekanismi, mutta se voidaan jakaa karkeasti neljään vaiheeseen; kohteen tunnistaminen, fagosomin muodostus, fagosomin kypsyminen ja fuusioituminen lysosomin kanssa (hajotus) sekä hajotettujen partikkeleiden erityys solulimaan tai solunulkoiseen tilaan (Maguire ym. 2022). Kuvassa 1 on esitelty, kuinka myeliini hajotetaan fagosytoosin avulla.

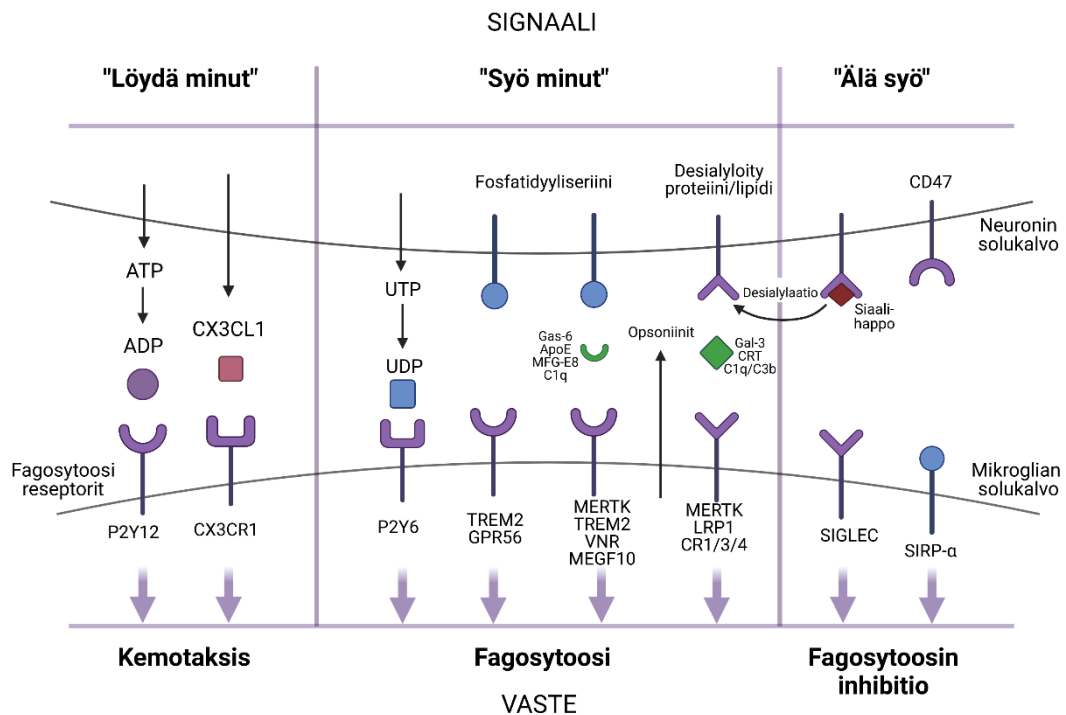


Kuva 2: Myeliinin hajotus mikroglion fagosytoosilla. Fagosytoosi alkaa mikroglion fagosyyttisten reseptoreiden tunnistaessa rahtimolekyylin (kuvassa myeliini). Fagosytoosi jaottuu karkeasti neljään vaiheeseen. (A) Ligandin kiinnittymisen jälkeen solun sisällä etenee signaalikaskadi, jolloin aktiinitukiranka järjestäytyy uudelleen ja plasmamembraani työntyy kohderakenteen ympärille ja muodostuu 'fagosyyttinen kuppi' (phagocytic cup) -rakenne eli pseudopodi. (B) Kuppi työntyy ulos, kunnes reunat fuusioituvat yhteen ja rahtimolekyyli otetaan sisään ja muodostuu fagosomi. (C) Fagosomi kypsyy peräkkäisten fuusio ja fissio tapahtumien myötä aikaisen ja myöhäisen endosomin avulla. Lysosomi fuusioituu fagosomin kanssa, jolloin kohteen hajottaminen on mahdollista lysosomin hydrolaasien avulla. (D) Hajotustuotteet vapautetaan sytosoliin tai eritetään solunulkoiseen tilaan eksosomien avulla. Kuva tehty

biorender.com

4.1. Fagosytoosin säätely

Fagosytoosi voidaan jakaa opsoniini-välitteisiin ja opsoniinista riippumattomiin mekanismeihin. Reseptorit tunnistavat tietyn molekyylin rakenteen tai opsoniinin fagosytoosin kohteen, kuten myeliinin, pinnalla. Mikroglion fagosytoosi edellyttää signaalia, joka tulee ilmentämisen kautta tai kohdesolun erittämien signaalimolekyylien välityksellä. Kohdesolu voi olla esimerkiksi neuron, joka lähettää "syö minut", "löydä minut" tai "älä syö" signaalia, jotka on eritelty kuvassa 3. (Butler ym. 2021)



Kuva 1: Fagosytoosin signalointi jakaantuu kolmeen eri tyyppiin. "Löydä minut" signaalia säätelee CX3CL1 sekä P2Y12 reseptorit ja niiden ligandit. "Syö minut" signaalia säätelee useat eri reseptorit sekä niiden ligandit. Myös opsonoinnin ja siaalihapon vaikutuksesta mikrogliaat voivat fagosytoida. "Älä syö" signaali välittyy CD47:n ja siaalihapon avulla, joiden kohdereseptorit mikrogliailla ovat SIGLEC sekä SIRP α . Kuva muokattu lähteestä (Butler ym. 2021) biorender.com avulla.

"Löydä minut" signaalia säätelee CX3CL1 kemokiiniproteiini, joka toimii kemoattraktanttina mikrogliaisoluille CX3CR1 reseptorin välityksellä, jolloin mikrogliaat liikkuvat sitä kohti. Nukleotidit, kuten ATP (adenosiinitrifosfaatti) ja UTP (uridiinitrifosfaatti) voivat vapautua synapseista sekä apoptoottisista tai stressin vaikutuksen alaisena olevista soluista ja toimia myös

kemokiinimolekyyleinä. Mikroglion toiminnot ovat keskittyneet neuronaalisten solujen lähetyville, niiden vapauttaman ATP:n vaikutuksesta. Solunulkoinen ATP muutetaan yleensä ADP:ksi, joka lisää mikroglion migraatiota ja kemotaksista neuronaalista vauriota kohti P2Y₁₂ reseptoriin (P2Y₁₂R) kiinnittymisen seurauksena. Tämän reseptorin välityksellä mikroglia houkuttelee synapsien läheisyyteen. P2Y₁₂R vaikuttaa myös myelinisoitujen hermosolujen fagosytoomiseen selkäytimessä. (Butler ym. 2021)

“Syö minut” signaalina voi toimia fosfatidyyliiseriini, kalretikuliini sekä UDP. Fosfatidyyliiseriini, josta myös myeliini koostuu, lisää mikroglion fagosytoosia, joko suoraan mikroglion TREM2 tai G-proteiini reseptorin GPR56 kautta, tai epäsuorasti sitomalla opsoniineja, kuten komplementtiproteiineja C1q. Ne aktivoivat fagosytoosia mikroglion fagosyyttireseptoreiden MerTK tai vitronektiinireseptoreiden (VR, integriini $\alpha_v\beta_3$ tai $\alpha_v\beta_5$) välityksellä. Opsoniinivälitteistä fagosytoosia käsitellään enemmän kappaleessa 4.3. Fosfatidyyliiseriini voi lähettää “syö minut” signaalia myös LRP1 reseptorin välityksellä. Solun pinnalla olevat galaktoosi jäämät voivat toimia “syö minut” signaalina, johon opsoniinit, kuten kalretikuliini, C1q ja galektiini-3 voivat sitoutua. UDP:tä vapautuu vaurioituneista tai stressiolosuhteissa olevista neuroneista. Se aktivoi P2Y₆ reseptoria mikrogliailla, jolloin neuroneiden fagosytointi lisääntyy. P2Y₆ reseptorin estämisen on havaittu vähentävän elävien neuroneiden fagosytoosia solu- ja hiirikokeissa. (Butler ym. 2021)

“Älä syö” signaalia voivat välittää CD47 ja siaalihappo. CD47 inhiboi fagosytoosia sitomalla SIRP α :n fagosyyttiin ja fagosytoosi estyy. Siaalihappo inhiboi fagosytoosia aktivoimalla Siglec reseptoreita, jotka inhiboivat fagosytoosia mikrogliailla sekä estämällä opsoniinien, kuten C1q, C3b ja galektiini-3 sitoutumista, jotka muuten kiihdyttäisivät fagosytoosia. (Butler ym. 2021; Gitik ym. 2022, 2014) Mekanismista tulee haitallinen, kun kudokset ja vahingoittuneet solut hyödyntävät sitä (Gitik ym. 2014).

4.2. Tulehdustilan vaikutus mikroglia solujen fagosytoosiin

Eniten tutkittu mikroglia aktivaattori on bakteerin soluseinän rakenne, lipopolysakkaridi (LPS lipopolysaccharide), jonka ajatellaan lisäävän tulehdusta kiihdyttävää (M1) fenotyyppiä. LPS ei kuitenkaan ole olennainen vaikuttava aktivaatiotekijä MS-taudissa, joten tautispesifisempiä tulehdusta kiihdyttäviä tekijöitä, kuten sytokiineja IFN- γ ja TNF- α , tutkitaan. (Maguire ym. 2022) Sytokiinit ovat mikroglion erittämiä välittäjäaineita, jotka vaikuttavat tulehdustilaan keskushermostossa. Ne voivat lisätä tai vähentää esimerkiksi mikroglion fagosytoosia. (Airas Yong 2022; Butler ym. 2021) Sytokiineista IFN- γ :n on havaittu vähentävän ja tulehdusta kiihdyttävän sytokiinin, TNF- α :n, lisäävän fagosytoosia. Myös IFN- β lisää fagosytoosia ja vaikuttaa fagosyyttisten geenien ilmentämiseen. (Butler ym. 2021)

Rauta on tärkeä kofaktori monissa keskushermoston toiminnoissa. Tulehdustila aiheuttaa raudan säätelyhäiriöitä, jonka seurauksena rautaa kertyy keskushermostoon. Raudan kertyminen aiheuttaa kroonistunutta mikrogliojen aktivaatiota. Jatkuva mikrogliojen aktivaatio raudan kertymisen seurauksena, ohjaa mikroglioja vahingolliselle tasolle ja raudan jatkuva fagosytointi ja mikrogliojen ylikuormitus ohjaa niitä tulehdusta kiihdyttäväksi. (Yong 2022)

Mikrogliojen ja neuroneiden pinta voi olla sialyloitu, eli pinnoitettu siaalihapolla. Tulehduksellinen aktivointi voi lisätä näiden solujen desialylaatiota, jolloin mikrogliojen hermosolujen fagosyyttinen hajottaminen lisääntyy. Esimerkiksi amyloidi- β (A β) voi edistää desialylaatiota. Desialylaatio lisää fagosytoosia myös aktivoimalla mikroglian komplementtiproteiini 3 reseptorin (C3R), jolloin terveiden hermosolujen fagosytointi lisääntyy. (Butler ym. 2021)

4.3. Oponiinivälitteinen fagosytoosi

Fagosytoosi voidaan jakaa oponiinista riippumattomiin ja oponiinivälitteisiin reitteihin, joista oponiinivälitteinen reitti edellyttää oponiinin sitoutumisen rahtimolekyylin pinnalle (Maguire ym. 2022). Oponiinimolekyylinä voivat toimia esimerkiksi komplementtijärjestelmän molekyylit, galektiini sekä apolipoproteiini E (Butler ym. 2021; Jansen ym. 2022; Maguire ym. 2022; Pinto ja Fernandes 2020).

Komplementtijärjestelmän aktivoituminen MS-taudissa voi aiheuttaa komplementtiproteiini C1q:n kiinnittymisen apoptoottisten solujen, hermosolujen ja niiden synapsien, sekä muiden kohteiden pinnalle, jonka mikrogliojen fagosyyttiset reseptorit tunnistavat. (Maguire ym. 2022; Pinto ja Fernandes 2020). Absinta ym. tutkimuksissaan tunnistivat komplementtiproteiinin 1q (C1q) mikrogliojen aktivaation kriittiseksi tekijäksi. Sitä estämällä voidaan vähentää kroonista tulehdusta. (Absinta ym. 2021) Tulehdusta rauhoittava sytokiini TGF- β , jota myös mikrogliat erittävät, lisää C1q:n ilmentämistä ja tämän opsonoidessa esimerkiksi synapseja, niiden fagosytointi kiihtyy. Komplementin aktivaation avainasemassa on komplementtiproteiini C3:n jakautuminen C3a ja C3b proteiineiksi, joista C3a houkuttelee ja aktivoi mikroglioja ja C3b opsonoi synapseja ja neuroneita. C3a ja C3b aktivoivat mikroglioja C3a reseptorien (C3aR) välityksellä, jonka aktivaatio lisää fagosytoosia. Komplementtiproteiini C3 kerääntyy synapsien läheisyyteen monissa MS-tautimalleissa ja aiheuttaa myös synapsien fagosytointia. (Butler ym. 2021)

Galektiini-3 voi toimia oponiinina sitoutumalla galaktoosijäännöksiin solun pinnalla ja mikroglian MerTK reseptoriin. Sitä vapautuu aktivoituneista mikroglioista, jonka jälkeen se sitoutuu desialyloituneisiin hermosoluihin ja edistää niiden fagosytoosia mikrogliojen MerTK reseptorin

kautta. Aivovaurio lisää galektiini-3:n vapautumista aivoselkäydinnesteeseen. Myös apolipoproteiini E (ApoE) voi opsonoida apoptoottisia soluja tai myeliiniä kiinnittymällä niiden fosfatidyyliiseriiniin ja fagosyyttien ApoE reseptoreihin. Sen on osoitettu sitoutuvan ja opsonoivan apoptoottisia neuroneita ja näin ohjaavan niitä mikroglioille fagosytoitavaksi TREM2 reseptorin kautta. Apolipoproteiinin rooli fagosytoosissa on edelleen kuitenkin hieman epäselvä. (Butler ym. 2021; Jansen ym. 2022)

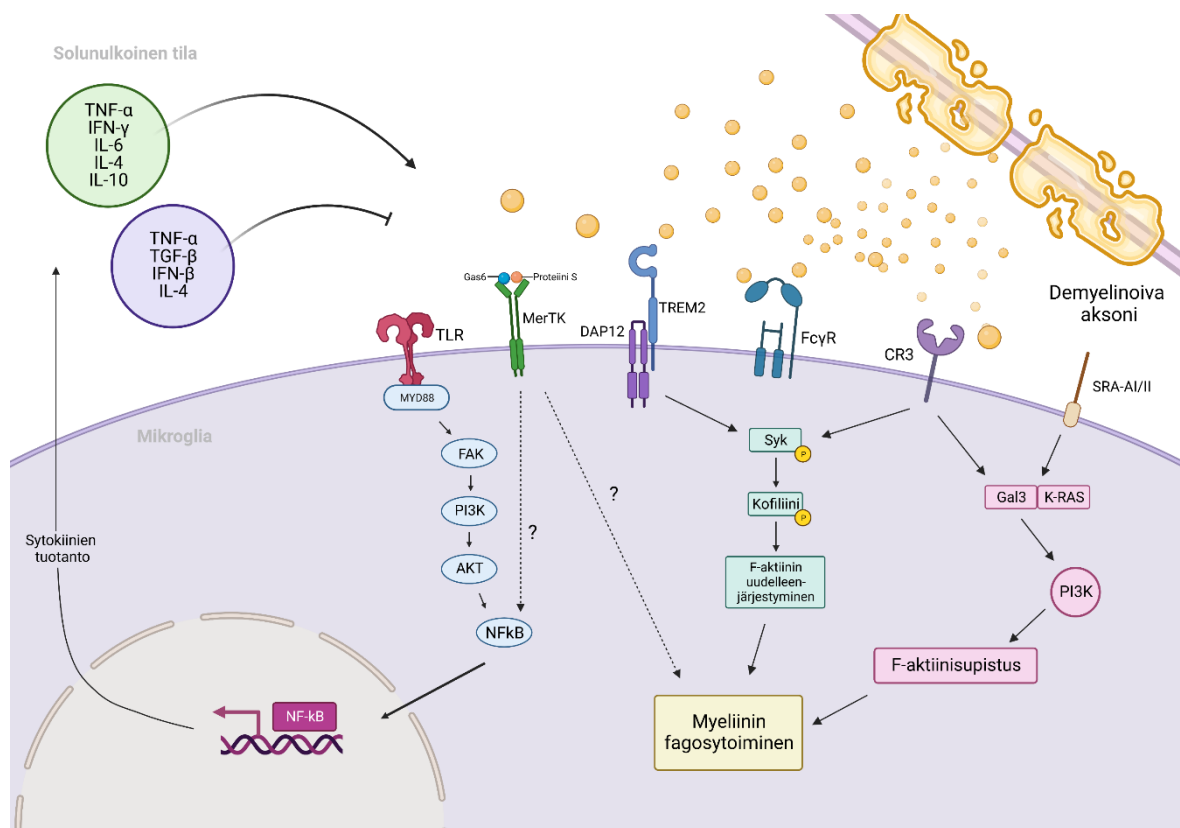
5. MYELIININ FAGOSYTOINTI

Myeliini ympäröi hermosoluja ja mahdollistaa nopean hermoimpulssin kulun aksoneissa (Sun ym. 2022). Myeliiniä hajotetaan hermosolujen ympäriltä ja mekanismi on yksi MS-taudin patogeneettisistä tekijöistä. MS-potilaiden aivoissa nähdään demyelinaatiolesioita (Butler ym. 2021; Sun ym. 2022) Lesioissa mikroglia levittäytyvät demyelinaatioalueen reunamille ja vaurion ollessa vakava, mikroglia siirtyvät ja aggregoituvat vamman ympärille. Hiirikokeissa on havaittu, että mikroglia poistavat myeliiniä, joka on vapautunut normaalin ikääntymisen seurauksena. (Yong 2022) MS-potilaiden myeliiniä hajotetaan tehokkaammin keskushermostossa ja taudin seurauksena muuttunut myeliinikerros edesauttaa sen tehokkaampaa fagosytointia sekä siitä seuraavaa kroonista demyelinaatiota. (Hendrickx ym. 2014) Krooninen myeliinin menetys voi olla seurausta myeliiniin liittyneiden autoimmuunigeenien läsnäolosta, jotka ovat välttyneet toleranssilta aktivoituneiden mikroglion vaikutuksesta (Chatterjee ym. 2013). Ajatellaan, että myeliinin fagosytoiminen MS-taudissa on neurotoksinen mekanismi, sillä se on estynyt tai muuttunut ja myeliinikerrosta akkumuloituu aivoihin aiheuttaen inflammatorisia reaktioita (Andoh ja Koyama 2021; Butler ym. 2021). Tutkimuksissa on myös havaittu sen olevan hyödyllinen regeneratiivisten toimintojen, kuten remyelinaation kannalta. Fagosytoimaton myeliinijäte inhiboi myeliiniä muodostavien oligodendrosyyttien myeliinin uudelleenmuodostamista (Butler ym. 2021), vaikka mikroglion on havaittu erittävän neurotrofisia tekijöitä, jotka edesauttavat solujen toimintoja (Yong 2022). On osittain epäselvää, voivatko mikroglia tuhota myeliiniä suoraan elävien neuroneiden pinnalta. Kuitenkin vasta-aineet tai komplementti voivat edesauttaa myeliinin poistamista. (Butler ym. 2021; Zorina ym. 2018)

5.1. Myeliinin fagosytoosin mekanismeja

Myeliini on lipidirikas aine, joka sisältää fosfatidyyliiseriiniä (4,8 % kokonaismyeliinistä) (Healy ym. 2016). Se sitoutuu suoraan mikroglion MerTK, TREM-2, AXL, FCγ, CD36 sekä CX3CR1

reseptoreihin. (Healy ym. 2016; Mado ym. 2023; Maguire ym. 2022; Yong 2022). Myös LRP1 reseptorin on osoitettu olevan välttämätön myeliinin fagosytoinnille (Xu ym. 2022). Lisäksi komplementin komponentti C3:lla merkattu myeliini voidaan tunnistaa C3 ja SR-A reseptoreilla (Jansen ym. 2022; Maguire ym. 2022) Myös skavenger reseptorit (SR) liittyvät myeliinin fagosytointiin ja MS-potilailla muuttunut myeliinirakenne lisää ligandien mahdollisuutta kyseisille reseptoreille. Niiden yhteys fagosytoosiin on kuitenkin vielä epäselvä (Hendrickx ym. 2013). Myeliinin fagosytoosin mekanismeja esitetty kuvassa 4.



Kuva 4: Pääasialliset signalointireitit myeliinin fagosytoosissa mikrogliolla. Myeliinirakennetta tunnistaa TL, MerTK, TREM2, FCγ, C3 tai SRA-AI/II reseptorit, jotka aktivoivat sytokiinin eritystä ja/tai signalointireittejä, jotka liittyvät solutukirangan muutoksiin, jolloin myeliinin sisäänotto on mahdollista aktiinitukirangan muutoksien avulla. Kuva muokattu lähteestä (Jansen ym. 2022) biorender.com avulla.

Spesifisiä molekyyliä, jotka säätelevät myeliinin fagosytoosia ei ole vielä kaikkia pystytty määrittämään. Komplementtijärjestelmän komponenteilla tai antimyeliiniautovasta-aineilla opsonoitujen myeliinifragmenttien fagosytoosissa komplementtireseptori 3:lla (C3R) ja FcR:llä on

rooli myeliinin sisäänotossa. (Healy ym. 2016) Myös komplementtiproteiini C1q , joka kiinnittyy myeliinin fosfatidyyliiseriiniin, edesauttaa myeliinin fagosytointia.(Butler ym. 2021). Lisäksi T-solujen kulkeutuminen aivoihin voi edistää myeliinin fagosytoosia degeneroituvien hermosolujen lähetyvillä (Xu ym. 2022).

MS-taudissa ominaista on kasvanut IFN- γ :n, TNF- α :n ja IL-4:n sekä vähentynyt IL-10 ilmentäminen. Näistä TNF- α lisää myeliinin fagosytointia, jonka seurauksena myeliinin sisäänotto estää tulehdusta kiihdyttävien sytokiinien erittämistä. (Andoh ja Koyama 2021) Myös mikroglion erittämä sytokiini IFN- β säätelee myeliinin fagosytoimista keskushermoston autoimmunisairauksissa. Solut, jotka erittävät tätä, ovat kasaantuneet keskushermoston leesioihin. Mikroglia reagoivat IFN- β :n eritykseen tehostamalla myeliinin fagosytoosia. Lisäksi ne lisäävät fagosytoosiin liittyneiden geenien ilmentämistä. Aktivoituneet mikroglia ovat pääasiallinen suojaavan IFN- β :n tuottaja sekä IFN- β välitteisen myeliinin siivoaja. (Kocur ym. 2015)

TRPV1, myös tunnettu nimellä VR1, on kationikanava, jolla on suuri rooli keskushermoston tulehdustilanteessa. Se vapauttaa tulehdusta kiihdyttäviä ja hillitseviä sytokiineja, riippuen aktivaatiosta. TRPV-1:n aktivaation seurauksena tulehdusta kiihdyttävien sytokiinien, TNF- α :n ja IL-6:n erityks vähenee, mutta MS-potilailla, joilla kyseinen proteiini on mutatoitunut, on havaittu suurempi TNF pitoisuus aivoselkäydinnesteessä. TRPV1:n aktivaatio tehostaa fagosytoosia, sillä se lisää CD36 reseptorin toimintaa. (Sun ym. 2022) CD36 on fagosyyttinen reseptori, joka säätelee rasvahappopitoisten ligandien, kuten myeliinin sisäänottoa sekä tulehduksellisten toimintojen säätelyä demyelinaatio leesioissa. Sen estäminen lisää keskushermoston tulehdustilaa. (Grajchen ym. 2020)

Myeliinin poistaminen on edellytys myeliinin uudelleenmuodostukselle ja sitä säädellään TAM perheen tyrosiinikinaasireseptori MerTK:n välityksellä (Yong 2022). MerTK reseptori on merkittävä säätelijä myeliinin fagosytoosissa ja siitä seurauksena olevasta tulehduksellisesta vasteesta. Reseptorin ligandit, Gas6 ja ProS kiinnittyvät myeliinin fosfatidyyliiseriiniin, jolloin myeliinin fagosytoosi on mahdollista. MerTK:n rooli on tärkeä myös apoptoottisten solujen fagosytoosissa. (Healy ym. 2016) Myös TREM2 reseptoria ilmennetään runsaasti fagosyyttisissä mikroglioissa demyelinaatioleesioissa ja se edistää mikroglion fagosyyttistä aktiivisuutta (Butler ym. 2021; Cignarella ym. 2020; Xu ym. 2022). Eläinkokeissa ja solukokeissa on osoitettu, että Anti-TREM2 vasta-aineen AL002a:n kiinnittyminen myeliiniin, lisää myeliinin sisäänottoa ja hajottamista mikroglioilla. (Cignarella ym. 2020) Myös antigeeniin sitoutuvalla vasta-aineella voidaan tehostaa mikroglion fagosytoosia. Solukokeissa on osoitettu, että ihmisen IgM vasta-aine rHIgM22 edistää inhiboivan myeliinikerroksen siivoamista. Vasta-aineen vaikutus myeliinin fagosytointiin johtuu

todennäköisesti siitä, että se voi sitoutua keskushermostossa olevaan myeliiniin. On kuitenkin epäselvää, vaikuttaako tämä suojaavan myeliinikerroksen fagosytointiin. (Zorina ym. 2018)

Sytokiini TGF- β :n on osoitettu edesauttavan mikroglion homeostaattisen tilan säilyttämistä, jolloin esim. MerTK ja TREM2 reseptorit ovat korkeasti ilmenettyjä. D-vitamiinin puutos taas häiritsee MerTK reseptorin ilmentämistä, jolloin myeliinin fagosytointi vähenee. D-vitamiinin vaikutuksen seurauksena tulehdusta kiihdyttävillä soluilla on keino vähentää autoantigeenien esittelyä, mutta samalla kuitenkin säilyttää riittävän fagosyyttisen kyvyn. (Clarke ym. 2020)

6. YHTEENVETO

Työn tavoitteena oli kuvata mikä mikrogliaosolujen fagosytoosin rooli on MS-taudissa ja kuinka se liittyy myeliinin hajotukseen keskushermostossa. Fagosytoosi on monimutkainen mekanismi, johon vaikuttaa useat eri tekijät. Sen toiminta voi vähentyä tai lisääntyä erilaisissa tulehdusympäristöissä. (Bao ym. 2019; Butler ym. 2021; Maguire ym. 2022) Tulehdustilassa aktivoituneet mikroglia erittävät tulehdusta hillitseviä tai kiihdyttäviä sytokiineja, jotka vaikuttavat fagosytoosiin. Sytokiinit voivat aiheuttaa keskushermostossa mikroglion fagosyyttisen toiminnan kiihtymistä tai vähenemistä sekä lisätä tai hillitä tulehdusta. (Maguire ym. 2022; Yong 2022)

Mikroglion fagosytoosin on osoitettu olevan sekä hyödyllinen että haitallinen mekanismi keskushermostolle (Yong, 2022). Mikrogliaosolujen fagosytoosi on hyödyllinen, kun normaalissakin ikääntymisessä hajotettua myeliinijätettä fagosytoidaan keskushermostossa (Yong, 2022). Myeliinijätteen on osoitettu inhiboivan oligodendrosyyttien remyelinaatioprosessia, jonka seurauksena keskushermoston vauriot jäävät pysyviksi. Fagosytoosi onkin edellytys regeneratiivisen ympäristön muodostamiselle keskushermostoon ja MerTK- sekä TREM2-reseptoreilla on siinä merkittävä rooli. MS-taudissa korjaavat fagosyyttiset mekanismit ovat kuitenkin häiriintyneitä inhiboivien aineiden vaikutuksesta. (Andoh ja Koyama 2021; Butler ym. 2021) Fagosytoosi voi olla hidastunut fagosyyttiiseen reseptoriin kiinnittyneen siaalihapon tai CD47:n aiheuttaman inhibiition seurauksena (Butler ym. 2021; Gitik ym. 2022, 2014). Myeliinijätteen fagosytoosia voidaan kuitenkin tehostaa esimerkiksi vasta-aineilla (Cignarella ym. 2020).

Fagosytoosin ollessa haitallinen, esimerkiksi keskushermoston hermosolujen suojaavaa myeliinikerrosta sekä hermosoluja fagosytoidaan, jonka seurauksena hermoston rappeutuminen

lisääntyy (Butler ym. 2021). Vahingollinen toiminta on mahdollista, kun kyseisiin rakenteisiin kiinnittyy opsoniini (galektiini-3 tai ApoE), jonka mikroglia-solujen fagosyyttiset reseptorit tunnistavat (Butler ym. 2021; Jansen ym. 2022). Myös komplementtiproteiini C1q voi toimia opsoniinina ja sitä tunnistaa mikroglia-solujen fagosyyttiset C3 ja SR-A reseptorit. C1q:n kiinnittyminen myeliinin fosfatidyylliseriinin sekä näihin reseptoreihin lisää myeliinin fagosytoosia hermosolujen ympäriltä (Jansen ym. 2022; Maguire ym. 2022). Myös desialylaatio mahdollistaa tehokkaamman fagosytoosin, sillä siaalihapon poistaminen solun pinnalta aktivoi fagosytoosia kiihdyttävän C3R:n (Butler ym. 2021; Jansen ym. 2022; Zorina ym. 2018). Lisäksi vasta-aineiden kiinnittyminen myeliiniin voi lisätä sen fagosytoointia, mutta on epäselvää, mitkä vasta-aineet aiheuttavat suojaavan myeliinikerroksen tuhoamista (Cignarella ym. 2020).

Mikroglia-solujen fagosytoosi on monimutkainen prosessi, johon vaikuttaa useita tekijöitä (Maguire ym. 2022). Tulehdustila muuttaa keskushermoston normaalien puhdistusmekanismien toimintoja, jolloin esimerkiksi myeliinijätettä akkumuloituu keskushermostoon tai hermosoluja suojaavaa myeliiniä fagosytoidaan liikaa (Jansen ym. 2022; Yong, 2022). Kun muuttuneita mikroglia-solujen fagosytoosin mekanismeja, ja sitä, kuinka niitä voidaan hyödyntää MS-taudin hoidossa, tutkitaan lisää, potilaiden elämänlaatua voidaan mahdollisesti parantaa (Pinto ja Fernandes 2020).

LÄHDELUETTELO

- Absinta, M., Maric, D., Gharagozloo, M., ym. 2021. A lymphocyte–microglia–astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature* 597, 709–714. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03892-7>
- Airas, L., Yong, V.W., 2022. Microglia in multiple sclerosis – pathogenesis and imaging. *Curr. Opin. Neurol.* 35, 299–306. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001045>
- Andoh, M., Koyama, R., 2021. Comparative Review of Microglia and Monocytes in CNS Phagocytosis. *Cells* 10, 2555. <https://doi.org/10.3390/cells10102555>
- Bahrún, U., Wijaya, C., 2018. IMMUNOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS. *Indones. J. Clin. Pathol. Med. Lab.* 24, 191–195. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v24i2.1323>
- Bao, Z., Hao, J., Li, Y., ym. 2019. Promotion of microglial phagocytosis by tuftsin stimulates remyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol. Med. Rep.* 20, 5190–5196. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10788>
- Butler, C.A., Popescu, A.S., Kitchener, E.J.A., ym. 2021. Microglial phagocytosis of neurons in neurodegeneration, and its regulation. *J. Neurochem.* 158, 621–639. <https://doi.org/10.1111/jnc.15327>
- Chai, M., Su, G., Gao, J., ym. 2022. Molecular Mechanism of the Protective Effects of M2 Microglia on Neurons: A Review Focused on Exosomes and Secretory Proteins. *Neurochem. Res.* 47, 3556–3564. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03760-4>
- Chatterjee, D., Biswas, K., Nag, S., ym. 2013. Microglia Play a Major Role in Direct Viral-Induced Demyelination. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/510396>
- Cignarella, F., Filipello, F., Bollman, B., ym. 2020. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 140, 513–534. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02193-z>
- Clarke, J., Yaqubi, M., Futhy, N.C., ym. 2020. Vitamin D Regulates MerTK-Dependent Phagocytosis in Human Myeloid Cells. *J. Immunol.* 205, 398–406. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000129>
- Gitik, M., Elberg, G., Reichert, F., ym. 2022. Deletion of CD47 from Schwann cells, macrophages and microglia hastens myelin disruption and scavenging in Schwann cells and augments myelin debris phagocytosis in macrophages and microglia (preprint). In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1268453/v1>
- Gitik, M., Kleinhaus, R., Hadas, S., ym. 2014. Phagocytic receptors activate and immune inhibitory receptor SIRP β inhibits phagocytosis through paxillin and cofilin. *Front. Cell. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00104>
- Grajchen, E., Wouters, E., van de Haterd, B., ym. 2020. CD36-mediated uptake of myelin debris by macrophages and microglia reduces neuroinflammation. *J. Neuroinflammation* 17, 224. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01899-x>
- Healy, L.M., Perron, G., Won, S.-Y., ym. 2016. MerTK Is a Functional Regulator of Myelin Phagocytosis by Human Myeloid Cells. *J. Immunol.* 196, 3375–3384. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502562>
- Hendrickx, D.A., Schuurman, K.G., van Draanen, M., ym. 2014. Enhanced uptake of multiple sclerosis-derived myelin by THP-1 macrophages and primary human microglia. *J. Neuroinflammation* 11, 64. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-64>
- Hendrickx, D.A.E., Koning, N., Schuurman, K.G., ym. 2013. Selective Upregulation of Scavenger Receptors in and Around Demyelinating Areas in Multiple Sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 72, 106–118. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31827fd9e8>
- Jansen, M.I., Thomas Broome, S., Castorina, A., 2022. Exploring the Pro-Phagocytic and Anti-Inflammatory Functions of PACAP and VIP in Microglia: Implications for Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 4788. <https://doi.org/10.3390/ijms23094788>
- Kocur, M., Schneider, R., Pulm, A.-K., ym. 2015. IFN β secreted by microglia mediates clearance of myelin debris in CNS autoimmunity. *Acta Neuropathol. Commun.* 3, 20. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0192-4>
- Mado, H., Adamczyk-Sowa, M., Sowa, P., 2023. Role of Microglial Cells in the Pathophysiology of MS: Synergistic or Antagonistic? *Int. J. Mol. Sci.* 24, 1861. <https://doi.org/10.3390/ijms24031861>
- Maguire, E., Connor-Robson, N., Shaw, B., ym. 2022. Assaying Microglia Functions In Vitro. *Cells* 11, 3414. <https://doi.org/10.3390/cells11213414>
- Pinto, M.V., Fernandes, A., 2020. Microglial Phagocytosis-Rational but Challenging Therapeutic Target in Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 5960. <https://doi.org/10.3390/ijms21175960>

- Sun, J., Zhu, K., Wang, ym. 2022. Activation of TRPV1 receptor facilitates myelin repair following demyelination via the regulation of microglial function. *Acta Pharmacol. Sin.* 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-01000-7>
- van Olst, L., Rodriguez-Mogeda, C., Picon, C., ym. 2021. Meningeal inflammation in multiple sclerosis induces phenotypic changes in cortical microglia that differentially associate with neurodegeneration. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 141, 881–899. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02293-4>
- Voet, S., Prinz, M., van Loo, G., 2019. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends Mol. Med.* 25, 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.005>
- Xu, T., Liu, C., Deng, S., ym. 2022. The roles of microglia and astrocytes in myelin phagocytosis in the central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 0271678X221137762. <https://doi.org/10.1177/0271678X221137762>
- Yong, V.W., 2022. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers. *Neuron* 110, 3534–3548. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.06.023>
- Zorina, Y., Stricker, J., Caggiano, A.O., ym. 2018. Human IgM antibody rHIgM22 promotes phagocytic clearance of myelin debris by microglia. *Sci. Rep.* 8, 9392. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27559-y>