
Microglia functionering in neurodegeneratieve ziekten

Leroy Schreuder, 1815334

Microglia spelen een beduidende rol bij de ontwikkeling en progressie van neurodegeneratieve ziekten. Bij chronische inflammatie produceren de microglia een overmatige hoeveelheid aan pro-inflammatoire cytokines, waarvan wordt gedacht dat zij bijdragen aan neuronale schade. Hier wordt een aantal van deze cytokines en enkele andere factoren besproken die bijdragen aan neuronale schade. Bij behandeling van neurodegeneratieve ziekten kan dus worden gericht op de dysfunctionering van de microglia. Het is echter wel belangrijk om dit selectief te doen voor bepaalde cytokines, omdat naast hun schadelijke effecten, cytokines ook belangrijk zijn voor regeneratie en reparatie.

Sleutelwoorden: microglia ,neurodegeneratieve ziekten, cytokines, dysfunctionering, neuronale schade

Inleiding

De pathologische mechanismen van neurodegeneratieve ziekten hebben de afgelopen jaren steeds meer aandacht gekregen, en dit niet alleen door de verouderde gemeenschap. Immune activatie is een klassiek kenmerk van neurodegeneratieve ziekten en het draagt vaak bij aan neuronale schade. Hier wordt de rol van microglia bij neurodegeneratieve ziekten behandeld.

Microglia zijn cellen van mesenchymale oorsprong die zich bevinden in het Centraal Zenuwstelsel. Ze zijn ontstaan in een zeer vroege fase van de embryogenese en zijn een type cellen van het aangeboren immuunsysteem van het CZS. Ze hebben een ster-vormige morfologie en bevinden zich in alle gebieden van het brein en de ruggengraat^[1].

De primaire functie van microglia is het behouden van de homeostatische activiteit van het CZS, een functie die geassocieerd is met de constante fagocytose van afvalmateriaal van cellen.

Ze herkennen pathogenen met behulp van pathogeen herkende receptoren, de zogenaamde Toll-like receptoren. Maar dit fagocyteren is niet alleen maar simpel opruimen van afvalmateriaal, maar speelt ook een fundamentele rol in de reorganisatie van neuronale circuits en het aanzetten tot herstel. Voorheen werd er veel gedebatteerd over het schadelijke en voordelige functioneren van de microglia^[1].

Maar nu is duidelijk dat ze beide rollen vervullen. Ze zijn dus zowel aandrijvers van de schade als beschermers van de homeostase van het brein.

Onder de juiste omstandigheden is de primaire functie van microglia dus fagocytose van afvalmateriaal van cellen. Echter kan bij onvoldoende regulatie weefselschade en neurotoxiciteit in het CZS ontstaan als resultaat van overmatige inflammatie^[1].

Via deze weg treden neurodegeneratieve ziekten als Alzheimer, Multiple Sclerose en Parkinson in. De microglia leven relatief lang. Zodoende zijn de consequenties die ontstaan door

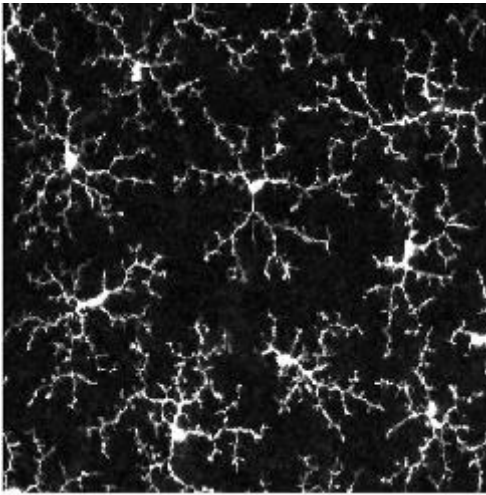
dysfunctie van de microglia ook langduriger. Inflammatoire responsen van microglia worden krachtiger met de leeftijd.

Microglia zijn in staat mediators te synthetiseren en deze vrij te laten. Deze mediators variëren van cytotoxische mediators tot trofische factoren. De meest relevante factoren in het neurodegeneratieve proces zijn de cytokines en hun receptoren. Zij spelen een rol bij een gezond CZS, maar zijn ook medeverantwoordelijk voor de ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten^[1]. Naast de cytokines zijn er nog tal van andere factoren die een rol spelen bij neurodegeneratieve ziekten. Ook deze zullen hier worden besproken.

Microglia in CZS

Vaak wordt er naar microglia gerefereerd als macrofagen van het brein. Er zijn verscheidene non-invasieve technieken gebruikt om de functionering van microglia in een gezond CZS te onderzoeken en om de veranderingen in cellulaire activiteit na acute schade te kwantificeren^[2].

In een gezond CZS hebben microglia een klein, staafvormig cellichaam met veel dunne vertakkingen die zich vanaf het cellichaam uitbreiden (figuur 1). Met behulp van 'time-lapse



Figuur 1. Afbeelding van microglia, zoals gezien in een confocaal plaatje. De vertakkingen zijn symmetrisch georiënteerd en overlappen niet met naburige cellen.

imaging' is gevonden dat de cellichamen van de microglia relatief gezien op hun plek blijven, terwijl hun vertakkingen redelijke motiliteit vertonen. De vertakkingen ondergaan continue cycli van de novo formatie en terugtrekking. Maar lang niet alle vertakkingen vertonen motiliteit. Een deelvorming is stabiel, en houdt waarschijnlijk de microglia op hun plaats^[2]. Deze gegevens suggereren dat de vertakkingen van de microglia niet willekeurig zijn en homeostatische signalen vanuit het hele CZS kunnen integreren. Er valt dan ook te speculeren dat dit een mechanisme zou kunnen zijn waarbij microglia het netwerk van neuronale synapsen en de plasticiteit van het gezonde CZS helpen moduleren. De microglia zijn de eerste lijn van defensie in respons op pathogenen en/of neuronale schade. Dit is cruciaal voor opsonisatie en het verwijderen van apoptotische cellen^[2]. Ze produceren een grote verscheidenheid aan cytokines, proteases, radicalen en reguleren ook de infiltratie van T-cellen (adaptieve immuunsysteem) in

het CZS. Dit gebeurt door secretie van verschillende cytokines en chemokines die adhesie moleculen induceren op de bloed-hersen barrière(BHB)^[3]. Constante bewaking van het brein is dus een noodzakelijke consequentie van hun defensieve functies.

De respons van de microglia is snel

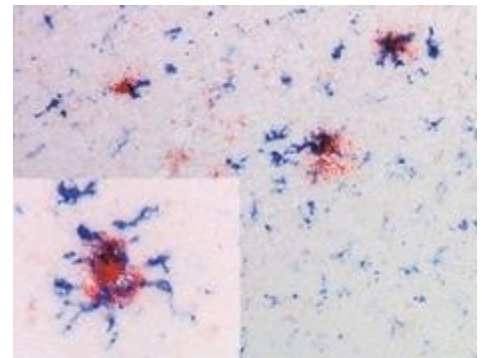
en is niet afhankelijk van de aanwezigheid van pathogenen. Naast microglia zijn er ook nog astrocyten die een belangrijke rol in het CZS vervullen. Astrocyten hebben in vergelijking met microglia een minder snelle respons op acute neuronale schade. Eveneens vertonen de vertakkingen van de astrocyten minder basale motiliteit^[4]. Deze gegevens laten dus zien dat er in het brein sprake is van cel type specifieke ondersteuning die wordt voorzien door microglia en astrocyten.

Toll-Like Receptoren (TLRs)

De microglia herkennen de pathogenen met behulp van zogenaamde Toll-lijke receptoren (TLRs). TLRs binden aan hoog geconserveerde structuren van pathogenen, Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), of van beschadigd weefsel, Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs)^[4]. Up-regulatie van TLRs op microglia kan plaatsvinden tijdens neurodegeneratieve ziekten. Wanneer de TLRs worden geactiveerd promoten zij de productie van pro-inflammatoire cytokines. Dit veroorzaakt een schadelijke omgeving die bijdraagt aan neuronale schade. Deze verhoging van inflammatoire cytokines als gevolg van activatie het aangeboren immuun-

systeem komt voor in veel neurodegeneratieve ziekten^[5] (Tabel 1). Bij Alzheimer zijn microglia geassocieerd met expressie van A β door neuronen (Figuur 2), en TLR expressie is aanwezig in deze A β plaques. In vitro activeert A β microglia door TLRs. TLRs helpen bij de opname van A β en promoten daarmee het verwijderen van A β uit het CZS^[6].

Op zich zijn TLRs dus bevordelijk voor reparatie van het CZS. Het is tot nu toe echter nog onduidelijk of cellulaire activatie door TLRs op een andere manier bijdraagt aan de progressie van Alzheimer^[7]. TLR expressie is eveneens verhoogd tijdens Parkinson en Multiple Sclerose^[5]. Derhalve kunnen TLRs naast hun pathogene rol ook als herstelmechanisme dienen bij neurodegeneratieve ziekten.



Figuur 2. Geactiveerde microglia (afgebeeld door HLA Klasse-II expressie ,blauw) en A β accumulatie (rood) in neuronen bij Alzheimer

Het complement systeem

Het complement systeem is een effector mechanisme van het immuunsysteem dat het brein beschermt door synthese van activatie fragmenten en moleculaire samenstellingen die resulteren in verdrijving van pathogenen en immuun complexen. Dit systeem wordt vaak beschouwd als een brug tussen de aangeboren en de adaptieve immuunrespons^[8]. Tijdens de ontwikkeling dienen de complementen C1q en C3 als

<i>Ziekte</i>	<i>Aangeboren immuunsysteem</i>	<i>Adaptief Immuunsysteem</i>
<i>Alzheimer</i>	<i>Verhoogde TLR expressie op microglia, verhoogde pro-inflammatoire cytokines rond Aβ plaques</i>	<i>T-cel werving, TNF- α en IFN- γ productie</i>
<i>Parkinson</i>	<i>Verhoogde TLR expressie in CNS. Microglia en NK cel activatie</i>	<i>Verhoging CD4+ T cellen en infiltreren in brein</i>
<i>Multiple Scleroses</i>	<i>Microglia en NK cel activatie</i>	<i>CD4 en CD8 cellen dichtbij neuronen</i>

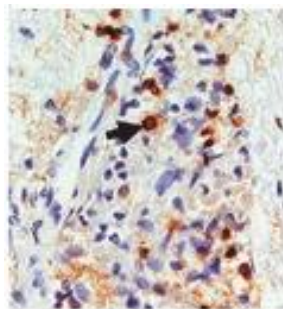
Tabel 1. Inflammatoire cytokines en cellen die een rol spelen bij neurodegeneratieve ziekten

markers voor synapsen die bestemd zijn voor eliminatie door microglia die C3 receptoren tot expressie brengt^[8]. Dat deze eiwitten verhoogd zijn bij Alzheimer, Parkinson en Multiple Sclerose duidt op een duidelijke rol voor de complementen in neuro -degeneratieve ziekten. Veel bewijs over de rol van het complement systeem komt voor uit studies waarbij diermodellen worden gebruikt. Wat echter van cruciaal belang is, is dat deze studies bewijzen dat het complement systeem niet alleen pathogene rol heeft. Maar hiernaast ook belangrijk is voor neuroprotectie en neuroregeneratie^[9].

Het adaptieve immuunsysteem

Na activatie van het aangeboren immuunsysteem treedt het adaptieve immuunsysteem in werking. Zoals als eerder is genoemd, reguleren microglia de infiltratie van T-cellen in het CZS. De accumulatie is afhankelijk van MHC-I specifieke antigeen herkenning. In vitro en in vivo activatie van microglia door inflammatoire cytokines verhoogt de expressie van MHC-I moleculen^[10]. CD4+ T cellen worden bijvoorbeeld gevonden in de substantia nigra van Parkinson patiënten en in het CZS van MS patiënten (Figuur 3)^[11]. Echter worden de CD4+ T-cellen overtroffen in aantal door de CD8+T-cellen. Maar de CD8+T-

cellen bevinden zich ook dicht bij de neuronen dan de CD4+T-cellen. Dit wijst erop dat neuronale schade in zulke gevallen gemedieerd wordt door cytotoxische CD8+T-cellen^[12]. Naast dit bewijs is er ook bewijs dat T-cellen goed zijn voor bescherming en reparatie van het CZS. Myeline opname door microglia tijdens neuronale schade vergroot de regeneratie en het herstel van het CZS. Sinds kort is gevonden dat de T-cellen een positieve bijdrage leveren aan dit proces^[13]. Dit benadrukt weer het feit dat in een aantal gevallen immunoreacties niet altijd afbrekende gevolgen hebben, maar, integendeel, belangrijk zijn voor reparatie en regeneratie.



Figuur 3. CD45+ T cellen in perivascuair infiltraat in MS

Rol van TNF in neurodegeneratieve ziekten

TNF wordt o.a geproduceerd door microglia. TNF niveau's in het brein en in de cerebrospinale vloeistof (CSF)

zijn verhoogd in veel neurodegeneratieve ziekten^[14]. Er is nog geen bewijs voor een rol van TNF bij de etiologie van de ziekte, maar er wordt gesuggereerd dat TNF een rol speelt bij de versnelling van de voortgang van de ziekte. TNF niveaus en haar receptoren zijn verhoogd in actieve MS laesies en TNF niveaus in de CSF van MS patiënten correleren met de ernst van de ziekte^[14]. Sterk bewijs komt voort uit gebruik van experimentele diermodellen. TNF blokkade blijkt de ontwikkeling van experimentele autoimmuun encephalomyelitis (EAE) te voorkomen of te behandelen. Bij Alzheimer zijn de TNF niveaus vooral verhoogd rond de A β plaques. Sommige studies wijzen op verhoogde serum niveaus van TNF, terwijl andere studies geen significant verschil aan kunnen tonen. Er is dus nog verder onderzoek nodig om deze bevindingen geldig te verklaren. Andere bevindingen suggereren wel sterk dat TNF een belangrijke modulator is in Alzheimer via meerdere cellulaire mechanismen met ook de modulatie van fenotypes van microglia inbegrepen^[14]. Bij Parkinson is TNF significant verhoogd in de substantia nigra van Parkinson patiënten vergeleken met gezonde controles. TNF deficiënte muizen vertonen verminderde gevoelig-

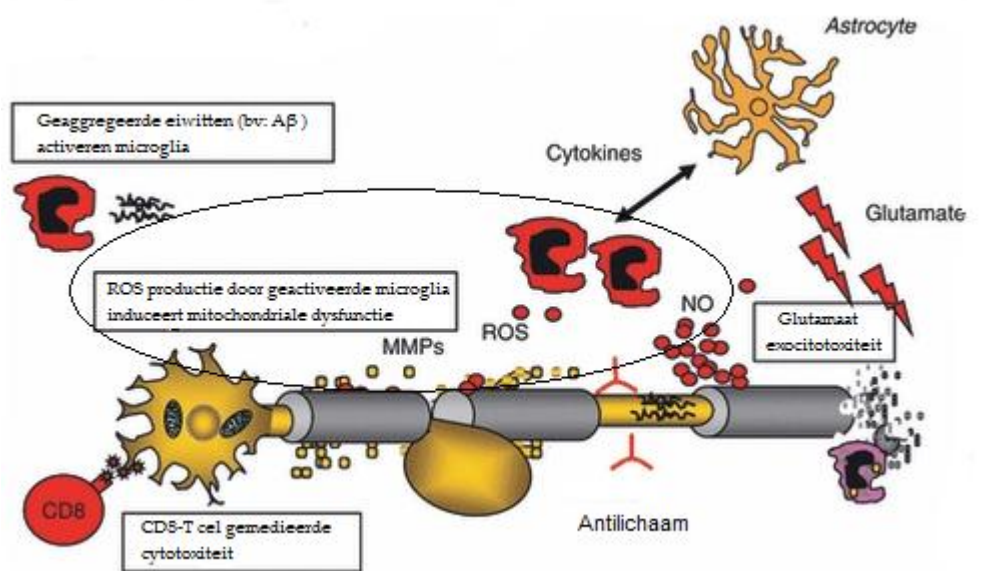
heid tegenover EAE-geïnduceerde neurotoxiciteit en hun dopamine metabolisme verandert ook. TNF afhankelijke mechanismen induceren dus een verlies van dopamine neuronen in de substantia nigra. En verhoogde TNF niveaus in het midbrein kunnen dus de ontvankelijkheid van Parkinson in de mens vergroten^[14].

Drugs die aangrijpen op de TNF signaalroutes kunnen mogelijke therapieën zijn. De meest rationele benadering zou zijn om selectief te richten op inflammatoire mediators met neurotoxische effecten en niet op het onderdrukken van de microglia in het algemeen^[14]. Dit vooral om het feit dat bepaalde inflammatoire reacties bevorderlijk en noodzakelijk zijn voor reparatie en regeneratie.

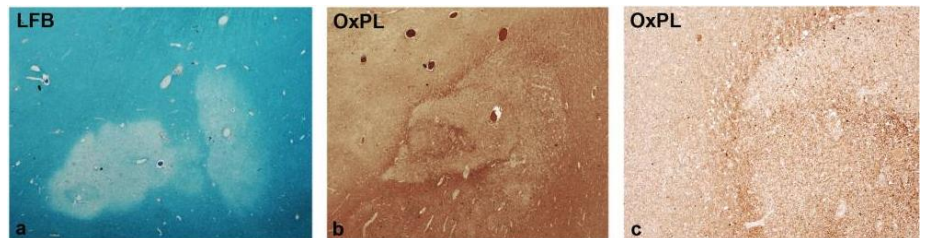
Oxidatieve stress

Demyelinisatie en axonale schade vindt plaats op de achtergrond van chronische inflammatie en er zijn nauwe contacten gevonden met geactiveerde microglia. Radicalen (ROS) en NO intermediairen worden geproduceerd door microglia en zijn mogelijk betrokken bij weefsel schade in MS. Er is een significante correlatie gevonden tussen microglia en de aanwezigheid van geoxideerd DNA en/of lipiden (Figuur 4). Dit proces leidt ongehinderd tot neuronale schade. Eveneens zijn er verhoogde immuno-cytochemische signalen gevonden in MS^[15]. Dit geldt ook voor de markers van geoxideerd DNA of lipiden (Figuur 5 A-C).

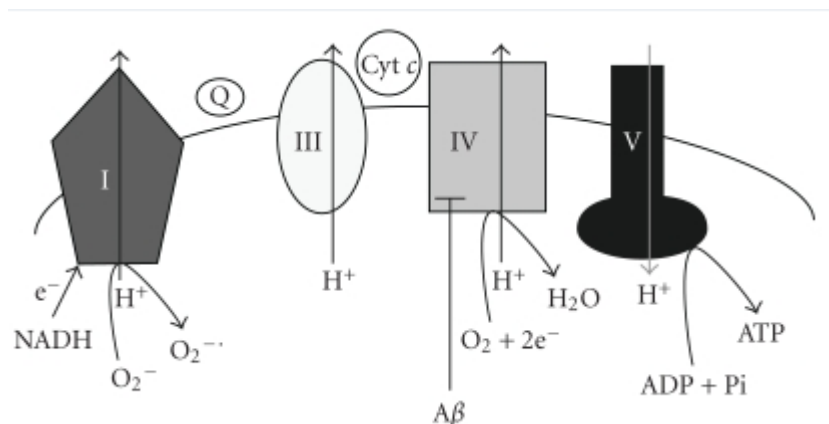
Analyse van DNA oxidatie laat zien dat de oligodendrocyten het meest aangedaan zijn. Deze cellen bevatten gecondenseerde en gefragmenteerde nucleï^[15]. Over de onderliggende mechanismen is vandaag de dag weinig bekend. Bovenstaande resultaten suggereren echter wel een belangrijke rol voor oxidatieve schade in de pathogenese van MS. Ook in Alzheimer speelt oxidatieve stress een belangrijke rol. (Figuur 6)



Figuur 4. Mechanismen die betrokken zijn bij neurodegeneratie. Microglia activatie stimuleert ROS productie, wat mitochondriale dysfunctie induceert en vervolgens ongehinderd leidt tot neuronale schade (Omcirkelde proces in afbeelding).



Figuur 5. Geoxideerde lipiden in MS laesies. A, myeline verlies in witte stof van MS laesies. B, Immun reactiviteit bij laesie (marker E06 voor geoxideerde fosfolipiden ,OxPL,¹⁸). C, Hogere vergroting die verhoogde die verhoogde immun reactiviteit laat zien voor geoxideerde fosfolipiden (¹⁸).



Figuur 6. De relatie tussen Aβ, mitochondriale elektron transport keten en superoxide (O_2^-) formatie. Wanneer de elektronen worden getransporteerd door de complexen I,III en IV, worden protonen naar het binnenste membraan gepompt waar ze een electrochemische gradiënt genereren. De opgeslagen energie wordt gebruikt om via complex V ATP te genereren. Er is bewezen dat Aβ direct complex IV inhibeert, wat leidt tot verhoogde formatie van ROS.

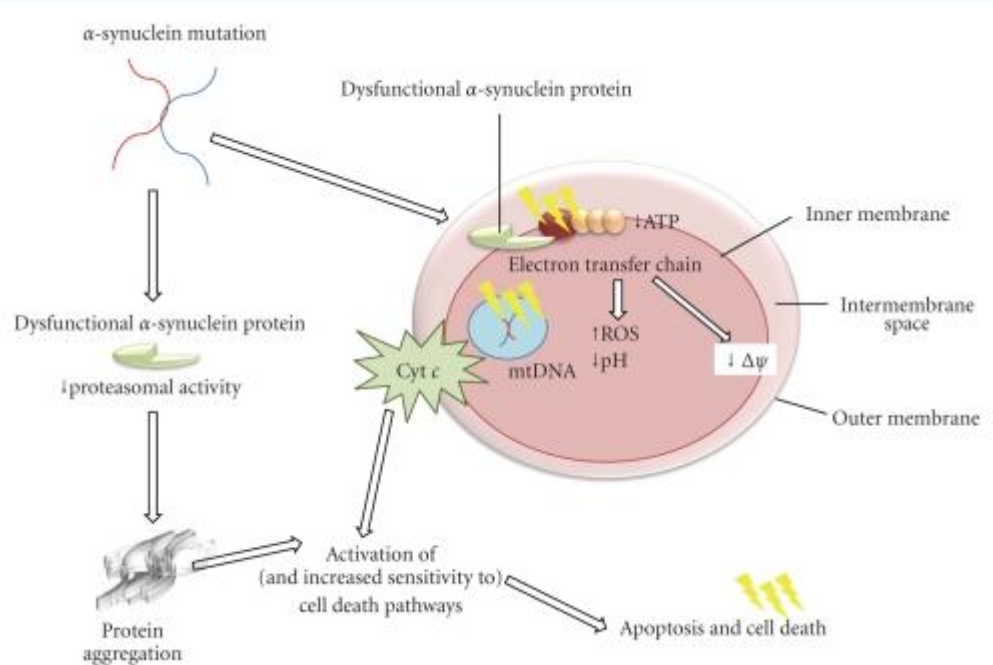
Er is bewezen dat Aβ zowel direct als indirect de mitochondriale functie inhibeert. Deze inhibitie van de mitochondriale functie

induceert een verhoogde ROS productie die tot verdere schade aan de mitochondriale enzymen kan leiden. Waarschijnlijk

verergert mitochondriale dysfunctie de productie van ROS en A β . Dit is voor te stellen als een feedforward mechanisme die uiteindelijk leidt tot Alzheimer^[16]. Verhoogde ROS productie speelt dus ook een beduidende rol in de etiologie en de pathogenese van Alzheimer. In Parkinson is ook een rol weggelegd voor oxidatieve stress verhoging. Het eiwit α -synucleïne, de grootste structurele component van Lewy lichaampjes, levert hier de grootste bijdrage. Mutatie van dit eiwit leidt tot eiwit aggregatie^[17]. Het gemuteerde eiwit bevindt zich ook in het binnenste membraan van de mitochondriën. Hier veroorzaakt het complex I dysfunctie in plaats van complex IV dysfunctie zoals bij Alzheimer werd gezien. Deze dysfunctie heeft ATP verlaging en een verlaging van de transmembraan potentiaal als gevolg. Eveneens stijgt de productie van ROS. ROS activeert vervolgens de apoptose mediators, zoals cytochroom c. Hierdoor worden de apoptotische signaalwegen geactiveerd en apoptose komt dan ook geregeld voor (figuur 7). Dit gehele proces vindt bij Parkinson vooral plaats in de Substantia Nigra en het striatum^[17]. Bovenstaande resultaten suggereren een beduidende rol voor verhoogde oxidatieve stress (ROS) in neurodegeneratieve ziekten.

Experimentele diermodellen

Diermodellen zijn de sleutel om de onderliggende moleculaire en cellulaire mechanismen van neurodegeneratieve ziekten te bestuderen, alhoewel zijn er maar een aantal die de werkelijke humane respons kunnen nabootsen. Dit is waarschijnlijk door het feit dat veel onderliggende mechanismen in menselijke neurodegeneratieve ziekten



Figuur 7. Genetische mutatie van α -synucleïne, eiwit en biochemische veranderingen. Modificatie van het α -synucleïne gen veroorzaakt dysfunctie van het eiwit product. Proteosomale activiteit wordt belemmerd, wat leidt tot een verhoging van het eiwit aggregaat. Ook bevindt het α -synucleïne zich in het binnenste membraan van het mitochondrion, wat leidt tot complex I dysfunctie. De ATP productie en de transmembraan potentiaal worden hierdoor verlaagd. Ook wordt de ROS formatie verhoogd wat voor nog meer stress in de cel zorgt. De zure cytosolische omgeving die door ROS en metabole belemmering is gecreëerd resulteert in activatie van cel dood mediators. Apoptotische signaalwegen worden geïnitieerd en cel dood komt dan ook geregeld voor.

nog steeds onbekend zijn Hieronder worden een aantal besproken.

Alzheimer

De kenmerken van Alzheimer zijn de extracellulaire accumulatie van A β en de intracellulaire accumulatie van het gefosforyleerde tau-eiwit als neurofibrillaire tangles. Sommige van deze kenmerken zijn gevonden in verouderde dieren, maar deze bootsen niet het volledige model na^[18]. Dankzij de ontwikkeling van transgene dieren waarbij A β en tau tot overexpressie is gebracht kunnen de onderliggende mechanismen van Alzheimer in meer detail worden onderzocht. Dit model biedt bijvoorbeeld de mogelijkheid om erachter te komen hoe de eiwit accumulatie leidt tot neuronale schade en wat voor impact dit heeft op de immuun responsen die uiteindelijk leiden tot neurodegeneratie^[18].

Parkinson

De kenmerken van Parkinson zijn verlies van dopaminerge neuronen en neuronen in de substantia nigra, en accumulatie van α -synucleïne aggregaten. Experimentele diermodellen kunnen worden geïnduceerd door injectie met dopaminerge neurotoxines, zoals MPTP^[19]. Omdat neuroinflammatie ook voorkomt in Parkinson wordt gebruikt gemaakt van experimentele diermodellen die gebaseerd zijn op inflammatie. Hiervoor worden lipopolysacchariden gebruikt om TLR gemedieerde responsen te activeren^[19]. Er is bewezen dat microglia activatie een prominent kenmerk is voor dit MPTP model. Dat de substantia nigra het meest is aangedaan correleert met het hoge aantal microglia in dit gebied. Een factor die hier mogelijke mede verantwoordelijk voor is, is overexpressie van het menselijk

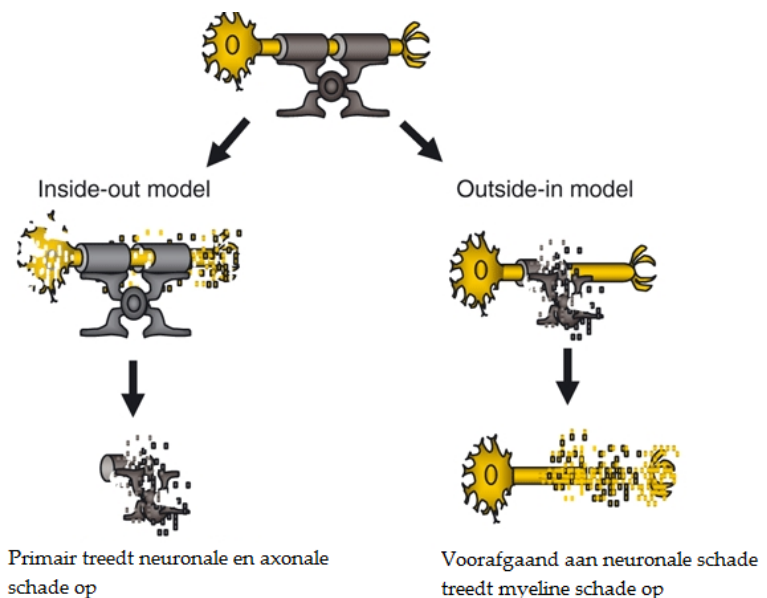
α -synucleine in het transgene diermodel^[20]. Terwijl CD4+ T-cellen neuronale schade kunnen veroorzaken in het MPTP model, blijkt echter dat ze neuroprotectief zijn in deze context, maar dit terzijde.

Multiple sclerosis

MS wordt beschouwd als een autoimmuun ziekte waarbij virussen ook een verdachte rol spelen. Dus zowel de autoimmuun modellen als de virale modellen zijn ontwikkeld om de pathogenese van MS nader te onderzoeken. Het autoimmuun model (EAE-model) wordt geïnduceerd door injectie met CZS antigenen. Deze EAE muizen hebben significant axonaal en neuronaal verlies in de ruggengraat, en reproduceren veel klinische karakteristieken van secundaire progressieve MS. In muizen die geïmmuniseerd zijn met myeline antigenen treedt neuronale schade en neurodegeneratie op als gevolg van de demyelinisatie^[21]. Dit model wordt ook wel het 'outside-in' model genoemd, omdat in deze situatie allereerst het myeline wordt aangevallen. Het omgekeerde treedt op in het 'inside-out' model. Hier treedt neuronale schade en neurodegeneratie op voordat überhaupt het myeline is beschadigd^[22] (Figuur 8.)

Virussen

Veel wat bekend is over de rol van virussen bij neurodegeneratie is afkomstig uit onderzoek met experimentele diermodellen. Deze modellen wijzen erop dat neuronale schade vaak direct wordt veroorzaakt door een virale infectie, of door immuun responsen die een poging doen om de geïnfecteerde cellen op te ruimen. Het Borna virus is een neurotroop virus die neuronen van het limbisch systeem beschadigd



Figuur 8. De signaalwegen van immuun gemedieerde degeneratie. In het 'Inside-out model' leidt immuun gemedieerde schade meteen tot neuronale schade en axonale schade. In het andere model (outside-in model) zijn de axonen kwetsbaar geworden door het verlies van myeline. Vervolgens kan neuronale schade optreden door bijvoorbeeld ROS.

en geassocieerd is met abnormale veranderingen in het gedrag. Deze ziekte bestaat uit een acute fase, die wordt gekenmerkt door infiltratie van de CD4+ en de CD8+ T-cellen, en een chronische fase^[23]. Neurologische schade wordt geassocieerd met immuun schade en sinds kort wordt gesuggereerd dat dit het resultaat is van de activatie van microglia door astrocyten. Naast de virale modellen zijn er ook parasitaire en prion (virus-eiwitten) modellen. Bij het prion model worden in de buurt van de prion eiwitten, net als A β -eiwitten, complement factoren, acute fase eiwitten, pro-inflammatoire cytokines en geactiveerde microglia gevonden^[24], wat suggereert dat geactiveerde microglia een rol spelen bij deze ziekte.

Pathologische mechanismen (signalering)

Neuronale schade kan ontstaan via verschillende mechanismen, met inbegrip van necrose, apoptose en autofagie.

De aanvankelijke gebeurtenis is hoogst waarschijnlijk de activatie van microglia, die worden geactiveerd als resultaat van een infectie of door betrekking van PRRs, de sleutel moleculen die het aangeboren immuunsysteem aansturen. De microglia kunnen op verschillende manieren worden geactiveerd om ziekteverwekkers aan te vallen. Ze kunnen bijvoorbeeld geactiveerd worden door neuronen die apoptose ondergaan, veranderde eiwitten die ontstaan als resultaat van stress, veroudering en schade of aggregatie (b.v. A β). Als allereerste respons produceren de microglia ROS, NO, TNF- α , IL-2 β en PGE $_2$.^[14] De microglia brengen de neuronen geen ongewenste schade toe, maar zijn zelfs neuroprotectief. Echter chronische microglia activatie kan de neuronen ernstige schade toebrengen door signalen te sturen naar de BHB. Dit leidt tot rekrutering van cellen van het adaptieve immuunsysteem naar het CZS^[3]. De cytotoxische CD8+ T-cellen die worden gerekruteerd door de microglia dragen bij aan

neuronale schade door zich volledig op de neuronen te richten. De CD8+ T- cellen vallen vervolgens de met virus geïnfecteerde neuronen aan of dragen bij aan neurodegeneratieve ziekten. In MS laesies zijn directe contacten gevonden tussen de CD8+ T- cellen en gedemyelineerde neuronen of motorneuronen^[12] (zie figuur 4 voor T-cel gemedieerde cytotoxiciteit). T-cel gemedieerde neuronale schade kan via de perforine signaalweg, door het afstaan van granzymen aan de neuronale cel of via Fas-fas ligand interacties worden ingeleid^[25]. De immuunrespons, en als onderdeel hiervan ook de microglia, dragen duidelijk bij aan neuronale schade en neurodegeneratie en hiermee tot het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten. Alhoewel, zijn de microglia ook belangrijk bij het controleren en het beperken van de pathogene respons. En zoals als eerder is genoemd, zijn de microglia zowel de aandrijvers van de schade als beschermers van de homeostase van het brein. De constante bewaking van het brein is een noodzakelijke consequentie van hun defensieve functies^[11]. In het kort, zijn microglia belangrijk voor neuroprotectie en neuroregeneratie, maar wanneer overmatige/chronische microglia activatie optreedt verandert hun rol en is neurodegeneratie hun voornaamste functie. Deze neurodegeneratie kan leiden tot het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten.

Immuuntherapieën

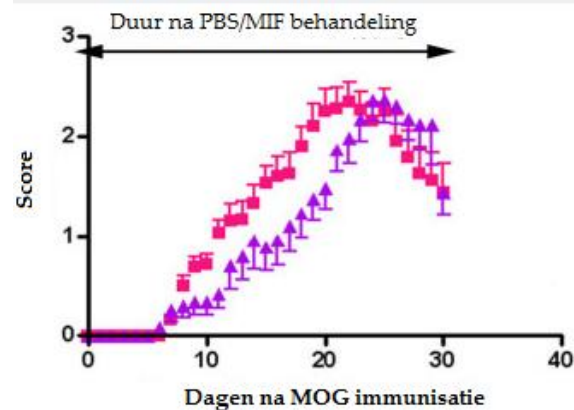
Bewijs over de betrokkenheid van het immuunsysteem bij de progressie van neurodegeneratieve ziekten heeft geleid tot het gebruik van veel immuun modulatie therapieën.

Een immuun modulatie therapie tegen Alzheimer is het toedienen van antilichamen die gericht zijn tegen A β . Het doel van deze therapie is de accumulatie van de A β -eiwitten te verminderen. Uit studies met transgene dieren is gebleken dat behandeling van deze dieren met anti-Abeta monoklonaal antilichaam 266 verminderde A β -eiwit aggregaat en afname van de ziekteverschijnselen tot gevolg heeft^[26]. Ondanks de rekrutering van microglia naar de plek van de A β accumulatie/depositie falen deze mononucleaire macrofagen in het opnemen van deze A β -eiwitten. Er is echter gebleken dat perifere macrofagen ook over de capaciteit beschikken om deze A β -eiwitten op te nemen^[27]. Er moeten dus effectieve strategieën worden ontwikkeld die deze perifere macrofagen in het brein kunnen infiltreren. Chemokine signaalwegen en growth factor- β -smad 2/3 signalering verhogen het BHB verkeer van deze cellen. Het is echter de vraag of er genoeg perifere macrofagen geïnfiltrerd kunnen worden om de A β -eiwitten op te nemen. Eveneens is het de vraag of er geen nevenschade ontstaat door deze inflammatie^[27]. Desalniettemin is deze strategie veelbelovend.

Multiple sclerosis (EAE)

Tijdens de progressie van MS/EAE worden microglia geactiveerd en accumuleren ze rond de gedemyelineerde laesies. Uit onderzoek is gebleken dat Microglia Inhibitor Factor (MIF) de migratie van microglia effectiever blokkeert dan de morfologische activatie van microglia (Figuur 9)^[28]. De inhibitie van deze microglia

zou dus verantwoordelijk kunnen zijn voor de verminderde demyelinisatie die wordt gevonden bij de met MIF geïnjecteerde proefdieren.



Figuur 9. Wt muizen werden 30 dagen voor EAE inductie aan het MIF infuus gebracht. Er waren geen significante verschillen bij het begin, ernst en herstel, maar de progressie van EAE is vertraagd dankzij MIF.

Parkinson

De pro-inflammatoire effecten van microglia versnellen de neurodegeneratie. Dit kan worden vertraagd door de overdracht van T-cellen. De cellulaire basis van deze neuroprotectieve is de CD4+ CD25+ , regulatoire T-cellen (Tregs), populatie. Dit zijn cellen die de immuunactivatie onderdrukken en immuun homeostase behouden. Uit onderzoek blijkt ook dat de CD3 geactiveerde Tregs bescherming bieden^[29]. Negentig procent van het nigrostriatale systeem wordt beschermd. De Tregs zorgen voor neuroprotectie door onderdrukking van de respons van microglia door stimuli, o.a door α -synucleine aggregaten. Deze neuroprotectie werd bereikt door modulatie van microgliale oxidatieve stress en inflammatie^[29]. Deze resultaten raden sterk aan om zulke immuun modulatie strategieën te gebruiken als therapie tegen Parkinson.

Omdat duidelijk is geworden dat geactiveerde microglia een veel voorkomend kenmerk zijn bij neurodegeneratieve ziekten, worden er dus veel immuuntherapieën gebruikt die zich richten op de inhibitie en modulatie van microgliale activatie. Veel behandelingen richten zich op de ongewilde overmatige productie van TNF- α , IL- β , ROS en iNOS, waarvan wordt gedacht dat zij bijdragen aan neuronale schade. De meest rationele behandeling zou echter wel zijn om selectief te richten op inflammatoire mediators met neurotoxische effecten en niet op het onderdrukken van de microglia in het algemeen^[14]. Dit omdat bepaalde inflammatoire reacties bevorderlijk en belangrijk zijn voor regeneratie en reparatie van neuronale schade.

Discussie

De microglia, ook wel macrofagen van het brein genoemd, zijn de eerste lijn van defensie in respons op pathogenen en of neuronale schade. Ze produceren onder andere cytokines, proteases chemokines, radicalen en reguleren ook de infiltratie van T-cellen in het CZS. Ze herkennen pathogenen met behulp van TLRs. Deze TLR expressie is verhoogd in neurodegeneratieve ziekten zoals Alzheimer, Parkinson en MS. Derhalve hebben zij naast hun pathogene rol ook een beschermende rol. Eveneens zijn bepaalde onderdelen van het complement systeem, C1q en C3, verhoogd in Alzheimer, Parkinson en MS. Voor het complement systeem geldt ook dat het niet alleen bijdraagt aan neurodegeneratie, maar ook aan neuroprotectie. Door microglia activatie worden cellen van het adaptieve immuunsysteem verhoogd. Zo is een verhoging van CD8+ en CD4+ T-cellen gevonden in MS en

Parkinson. Echter dragen deze T-cellen ook bij aan de bescherming van het brein.

Naast deze factoren zijn ook de TNF-niveaus verhoogd in neurodegeneratieve ziekten. Over de rol van TNF bij het ontstaan van deze ziekte is nog geen bewijs, maar er wordt wel gesuggereerd dat TNF een belangrijke rol speelt bij de progressie van de ziekte. Door geactiveerde microglia wordt ook de oxidatieve stress verhoogd. Deze verhoogde ROS productie speelt eveneens een rol bij het ontstaan en de progressie van neurodegeneratieve ziekten. Uit deze resultaten valt dus te concluderen dat de microglia een belangrijke rol spelen bij zowel het ontstaan als bij de progressie van neurodegeneratieve ziekten. De microglia hebben echter naast hun neurodegeneratieve rol ook een neuroprotectieve rol.

In het kort, de microglia verhogen de TLR expressie, TNF-niveaus, ROS productie en onderdelen van het complement systeem als gevolg van chronische inflammatie. De microglia zijn dus tijdens 'gezonde' inflammatie als het ware beschermers van het brein, maar tijdens chronische inflammatie verandert hun rol in aandrijvers van neurodegeneratie. Dankzij deze bewijzen over de rol van microglia tijdens chronische inflammatie, die ontstaan zijn uit het onderzoek met experimentele diermodellen, worden immuunmodulatie therapieën getest op diermodellen. Bovenstaande toegepaste immuunmodulatie therapieën laten zowel een afname van de ziekteverschijnselen als een vertraging van de progressie bij neurodegeneratieve ziekten zien. Dit zijn dus veelbelovende strategieën die mogelijk in een later stadium zouden kunnen worden toegepast op de mens. Een selectieve behandeling is echter wel verstandig, omdat bepaalde inflammatoire reacties bevorderlijk

en belangrijk zijn voor regeneratie en reparatie van neuronale schade. Uit al deze bovenstaande resultaten valt te concluderen dat microglia een belangrijke rol spelen bij zowel de ontwikkeling als de progressie van neurodegeneratieve ziekten. Er is echter tot op heden nog weinig bekend over de exacte onderliggende mechanismen. In toekomstig onderzoek zou hier meer aandacht aan besteed moeten worden.

Referenties

1. Lane T.E, Carson M, Bergmann C, Wyss-Coray T. (2008) *Central nervous system diseases and inflammation*. Springer: 1-5
2. Raivich G. (2005) Like cops on the beat: the active role of resting microglia. *Trends Neuroscience*: 571-3
3. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. (2008) CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunological reviews*: 48-65
4. Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. (2010) Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 129 (2): 154-169
5. Bsibsi M, Ravid R, Gveric D, van Noort JM. (2002) Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *Journal of neuropathology and experimental neurology*: 61(11):1013-21.
6. Okun E, Griffioen KJ, Lathia JD, Tang SC, Mattson MP, Arumugam TV. (2009) Toll-like receptors in neurodegeneration. *Brain research reviews*: 59(2):278-92.
7. Tahara K, Kim HD, Jin JJ, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. (2006) Role of toll-like receptor signalling in Abeta uptake and clearance. *Brain*: 129(Pt 11):3006-19.
8. Gasque P, Dean YD, McGreal EP, VanBeek J, Morgan BP. (2000) Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology*: 49(1-2):171-86.

9. Griffiths MR, Gasque P, Neal JW. (2009) The multiple roles of the innate immune system in the regulation of apoptosis and inflammation in the brain. *Journal of neuropathology and experimental neurology*: 68(3):217-26.
10. Lane T.E, Carson M, Bergmann C, Wyss-Coray T. (2008) *Central nervous system diseases and inflammation*. Springer: 277-279
11. McDole J, Johnson AJ, Pirko I. (2006) The role of CD8+ T-cells in lesion formation and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Neurological Research*: 28(3):256-61.
12. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. (2002) Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends in neurosciences*: 25(6):313-9.
13. Hohlfeld R. (2008) Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: relevance for repair strategies in multiple sclerosis? *Journal of neurological sciences*: 15;265(1-2):93-6
14. Lane T.E, Carson M, Bergmann C, Wyss-Coray T. (2008) *Central nervous system diseases and inflammation*. Springer: 59-88
15. Haider L et al., (2011) Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*: 134(7) 1914–1924.
16. RD Readnower, AD Sauerbeck, PG Sullivan. (2011) Mitochondria, Amyloid β , and Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis*: 104545.
17. RB Mounsey, P Teismann. (2011) Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Neuroprotection. *Parkinsons Dis*: 617472.
18. Duyckaerts C, Potier MC, Delatour B. (2008) Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathologica*: 115(1):5-38
19. Harvey BK, Wang Y, Hoffer BJ. (2008) Transgenic rodent models of Parkinson's disease. *Acta Neurochirurgica Supplement*: 101:89-92.
20. Theodore S, Cao S, McLean PJ, Standaert DG. (2008) Targeted overexpression of human alpha-synuclein triggers microglial activation and an adaptive immune response in a mouse model of Parkinson disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*: 67(12):1149-58.
21. Hampton DW. Et al., (2008) An experimental model of secondary progressive multiple sclerosis that shows regional variation in gliosis, remyelination, axonal and neuronal loss. *Journal of neuroimmunology*: 201-202
22. Geurts JJ, Stys PK, Minagar A, Amor S, Zivadinov R. (2009) Gray matter pathology in (chronic) MS: modern views on an early observation. *Journal of neuroscience*: 282(1-2):12-20
23. Ovanesov MV, Moldovan K, Smith K, Vogel MW, Pletnikov MV. (2008) Persistent Borna Disease Virus (BDV) infection activates microglia prior to a detectable loss of granule cells in the hippocampus. *Journal of Neuroinflammation*: 19;5:16.
24. Eikelenboom P, Bate C, Van Gool WA, Hoozemans JJ, Rozemuller JM, Veerhuis R, Williams A. (2002) Neuroinflammation in Alzheimer's disease and prion disease. *Glia*: 40(2):232-9.
25. Vogt J et al., (2009) Lower motor neuron loss in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Annals of neurology*: 66(3):310-22.
26. Yamada K et al., (2009) Abeta immunotherapy: intracerebral sequestration of Abeta by an anti-Abeta monoclonal antibody 266 with high affinity to soluble Abeta. *Journal of neuroscience*: 29(36):11393-8.
27. Zadeh KR, Gate D, Gowing G, Town T. (2011) How to Get from Here to There: Macrophage Recruitment in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*: 8(2): 156–163.
28. Bhasin M, Wu M, Tsirka S. (2007) Modulation of microglial/macrophage activation by macrophage inhibitory factor (TKP) or tuftsin (TKPR) attenuates the disease course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *BMC Immunology* 8: 10.
29. Reynolds A et al., (2007) Neuroprotective activities of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *Journal of Leukocyte Biology* vol. 82 no. 5 1083-1094