

Eksosomit ja vakavat mielenterveyshäiriöt



Atiqul Haq Mazumder
tohtoriopiskelija
Biokemian ja
molekyylilääketieteen tiedekunta,
Oulun yliopisto



Seppo Vainio
professori, kehitysbiologia
Biocenter Oulu sekä Biokemian ja
molekyylilääketieteen tiedekunta,
Oulun yliopisto



Juha Veijola
professori
Lääketieteellinen tiedekunta,
Psykiatria,
Oulun yliopisto

Vakavien mielenterveyshäiriöiden diagnostiikkaan on pyritty löytämään keinoja, mutta huonoin tuloksin. Eksosomit ovat viime vuosina identifioitu uusi elimistön säätelyjärjestelmä. Luonteensa vuoksi eksosomit ovat lupaavia tekijöitä myös mielenterveyden diagnostiikan kannalta.

Useat aivojen solutyypit erittävät eksosomeja. Eksosomit ovat rasvavaipan ympäröimiä rakkuloita, joiden halkaisija on vain 30–100 nm. Eksosomit kuljettavat useita erilaisia säätelytekijöitä joko läheisiin tai perifeerisiin soluihin kudostesteiden välityksellä. Ne säätelevät kohdesolun toimintaa vapauttamalla sisältönsä soluun.¹ Eksosomeja tutkitaan par'aikaa aktiivisesti lääketieteessä, mukaan lukien vakavat mielenterveyshäiriöt.

Eksosomien muodostuminen

Eksosomeja syntyy, kun solun sisäinen endosomaalinen kalvosto alkaa kuroutua sisään muodostaen pieniä palloja. Tällä tavoin eksosomit kaappaavat sisäänsä soluliman molekyylejä, kuten RNA:ta.² Rakkuloita, joiden sisään on kuroutunut useita eksosomeja, kutsutaan monivesikkelisiksi kappaleiksi (Kuva

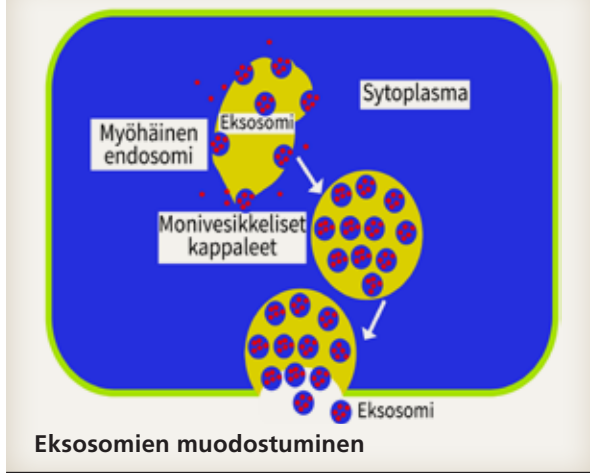
1). Kun tällainen monivesikkelinen kappale yhdistyy solukalvoon, tämä vapauttaa muodostuneet eksosomit solun ulkopuolelle kudostesteeseen ja siitä edelleen verenkiertoon.

Eksosomit ja keskushermosto

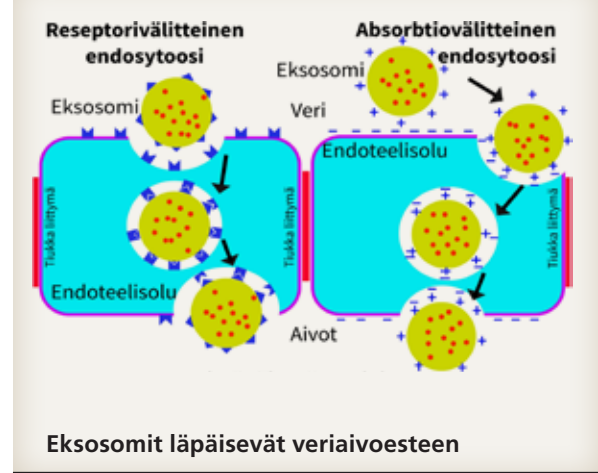
Eksosomien tehtävät keskushermostossa tunnetaan vielä huonosti, mutta oletettavasti niitä on useita. Eksosomit osallistuvat esimerkiksi hermosolujen kommunikaatioon, jota ainakin eksosomien RNA-molekyylit välittävät. Vapaa RNA hajoaa yleensä helposti, mutta eksosomi suojaa tätä ja tällä tavoin RNA:ta voi siirtyä solusta toiseen.¹

Eksosomien roolista keskushermoston toiminnan säätelyssä on vasta hajanaista tietoa. Yksi keskeinen seikka on, että eksosomit pystyvät läpäisemään veri-aivoesteen verisuonten solujen reseptori- ja absorptiovälitteisen transytoosin avulla (Kuva 2). Näin ollen eksosomien avulla esimerkiksi lääkkeitä voidaan kuljettaa veri-aivoesteen yli. On myös mahdollista, että eksosomien signaalijärjestelmän identifioiminen tarjoaa mahdollisuuksia kehittää myös täysin uusia lääkkeitä.³

Kuva 1



Kuva 2



Eksosomit säätelevät myeliinin tuotantoa RNA-molekyylinsä kautta. Ne ovat myös osallisina aivoihin liittyvien tulehdusreaktioiden säätelyssä. Eksosomit lisäävät aksonien määrää, haarautumista, tähän liittyvää verisuonten kasvua ja immunologisia vasteita.²

Astrozyttien eksosomit sisältävät yhdisteitä, jotka lisäävät hermosolujen kasvua ja vaikuttavat synapsien toimintaan. Elimistön periferiassa Schwannin solujen eksosomit vaikuttavat sisältämiensä RNA:iden kautta aksonien uudismuodostukseen niiden vaurioitessa. Eksosomit saattavat suojata hermosoluja verenkierron häiriön yhteydessä vakavalta aivoinfarktilta.²

Eksosomeilla näyttää nykytiedon mukaan olevan siis useita tehtäviä sekä keskus- että perifeerisessä hermostossa.

Eksosomit ja mielenterveyshäiriöt

Psykiatrian piirissä on viimeisinä vuosikymmeninä pyritty löytämään biomerkkejä vakaville mielenterveyshäiriöille. Huolimatta intensiivisestä tutkimuksesta mielenterveyshäiriön diagnoosi pohjautuu edelleen valtaosin potilaan oireiden tarkasteluun. Luonteensa vuoksi eksosomit voivat tarjota mahdollisuuden löytää varhaisia mielenterveyden häiriöiden markkereita.

Lähteet

- Rilla K, Hiltunen M. Ekstrasellulaarivesikkelit tulevaisuuden biomarkkereina, BestPractice 2016; lokakuu: 11-13.
- Kalra H, Gregor P, Drummen GPC, Mathivanan S. Focus on extracellular vesicles: introducing the next small big thing. International Journal of Molecular Science 2016 Feb;17(2):170.
- Zappulli V, Friis KP, Fitzpatrick Z, Maguire CA, Breakfield XO. Extracellular vesicles and intercellular communication within the nervous system. The Journal of Clinical Investigation 2016 Apr;126(4):1198-1207.
- Saraiva C, Praça C, Ferreira R, Santos T, Ferreira L, Bernardino L. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. Journal of Controlled Release 2016 Aug 10;235:34-47.
- Stoicea N, Du A, Lakis DC, Tipton C, Arias-Morales CE, Bergese SD. The miRNA journey from theory to practice as a CNS biomarker. Frontières of Genetics 2016 Feb 9;7:11.
- Cheng L, Sharples RA, Scicluna BJ, Hill AF. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood. Journal of Extracellular Vesicles 2014 Mar 26;3.
- Banigan MG, Kao PF, Kozubek JA, Winslow AR, Medina J, Costa J, Schmitt A, Schneider A, Cabral H, Ozge Cagsal-Getkin O, Vanderburg CR, Delalle I. Differential expression of exosomal microRNAs in prefrontal cortices of schizophrenia and bipolar disorder patients. PLoS ONE 2013 Jan;8(1):e48814.
- Gardiner E, Beveridge NJ, Wu JQ, Carr V, Scott RJ, Tooney PA. Imprinted DLK1-DIO3 region of 14q32 defines a schizophrenia-associated miRNA signature in peripheral blood mononuclear cells. Molecular Psychiatry 2012 Jul;17(8):827-840.
- Lai C-Y, Yu S-L, Hsieh MH, Chen C-H, Chen H-Y, Wen CC. MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia. PLoS One 2011 Jun; 6(6):e21635.
- Shi W, Du J, Qi Y, Liang C, Wang T, Li S, Xie S, Zeshan B, Xiao Z. Aberrant expression of serum miRNAs in schizophrenia. Journal of Psychiatric Research 2012 Feb;46(2):198-204.
- Hansen T, Olsen L, Lindow M, Jakobsen KD, Ullum H, Jonsson E, Andreassen OA, Djurovic S, Melle I, Agartz I, Hall H, Timm S, Wang AG, Werge T. Brain expressed microRNAs Implicated in schizophrenia etiology. Plos One 2007 Sep 12;2(9):e873.
- Feng J, Sun G, Yan J, Noltner K, Li W, Buzin CH. Evidence for X-chromosomal schizophrenia associated with microRNA alterations. Plos One 2009 Jul;4(7):e6121.
- Xu Y, Li F, Zhang B, Zhang K, Zhang F, Huang X, Sun N, Ren Y, Sui M, Liu P. MicroRNAs and target site screening reveals a pre-microRNA-30e variant associated with schizophrenia. Schizophrenia Research 2010 Jun;119(1-3):219-227.
- Cummings E, Donohoe G, Hargreaves A, Moore S, Fahey C, Dinan TG, McDonald C, O'Callaghan E, O'Neill FA, Waddington JL, Murphy KC, Morris DW, Gill M, Corvin A. Mood congruent psychotic symptoms and specific cognitive deficits in carriers of the novel schizophrenia risk variant at MIR-137. Neuroscience Letter 2013 Jan 4;532:33-38.
- Begemann M, Grube S, Papiol S, Malzahn D, Krampe H, Ribbe K, Friedrichs H, Radyushkin KA, El-Kordi A, Benseler F, Hanke K, Sperling S, Schwerdtfeger D, Thanhhäuser I, Gerchen MF, Ghorbani M, Gutwinski S, Hilmes C, Leppert R, Ronnenberg A, Sowislo J, Stawicki S, Stödtke M, Szuszcies C, Reim K, Riggert J, Eckstein F, Falkai P, Bickeböller H, Nave KA, Brose N, Ehrenreich H. Modification of cognitive performance in schizophrenia by complexin 2 gene polymorphisms. Archives of General Psychiatry 2010 Sep;67(9):879-888.
- Hennah W, Varilo T, Kestilä M, Paunio T, Ararjärvi R, Haukka J, Parker A, Martin R, Levitzky S, Partonen T, Meyer J, Lönnqvist J, Peltonen L, Ekelund J. Haplotype transmission analysis provides evidence of association for DISC1 to schizophrenia and suggests sex-dependent effects. Human Molecular Genetics 2003 Dec;12(23):3151-3159.
- Liu C, Zhang F, Li T, Lu M, Wang L, Yue W, Zhang D. MirSNP, a database of polymorphisms altering miRNA target sites, identifies miRNA-related SNPs in GWAS SNPs and eQTLs. BMC Genomics 2012 Nov 23;13:661.
- Zhou Y, Wang J, Lu X, Song X, Ye Y, Zhou J, Ying B, Wang L. Evaluation of six SNPs of MicroR-



Tulehdukseen liittyviä tekijöitä pidetään vakavien mielenterveyshäiriöiden osoittimina. Koska eksosomien koostumus muuttuu immuunivasteessa, niitä ehkä voidaan käyttää mielenterveyshäiriöiden varhaisessa diagnostiikassa. Mm. eksosomien RNA:ssa ja niiden kohdegeneissä on havaittu geneettisiä muutoksia skitsofreniaan, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja depression liittyen. Kiinnostavaa on, että RNA:n muutokset voidaan osoittaa sekä veren että selkäydinnesteen eksosomien analyysin avulla.⁴

Eksosomien molekyylikoostumus näyttää muuttuvan skitsofrenian,⁵⁻¹⁸ bipolaarihäiriön^{14,19,20} ja depression²¹⁻²⁶ yhteydessä. Vastaavanlaisia muutoksia on havaittu paniikkihäiriön,²⁷ pakko-oireisen häiriön²⁸ ja opioidiriippuvuuden^{29,30} kohdalla. Eksosomit voivat

tarjota keinoja niin ikään skitsofrenian³¹ ja mielialahäiriön³²⁻³⁴ ennusteen määrittämiseen. ■

YHTEENVETO

Vakavien mielenterveyshäiriöiden diagnostiikka ja hoito on haasteellista. Toistaiseksi tutkimus ei ole luonut käyttökelpoisia biomerkkejä sairauksien varhaiseen kliiniseen diagnostiikkaan. Nykytiedon valossa eksosomit ovat varsin lupaava, uusi ja systeminen säätelyjärjestelmä, ja jatkotutkimuksen kautta niiden arvo psykiatriassa voidaan selvittää.

Sidonnaisuudet: Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

NA machinery genes and risk of schizophrenia. *Journal of Molecular Neuroscience* 2013 Mar;49(3):594-599. **19.** Li YJ, Xu M, Gao ZH, Wang YQ, Yue Z, Zhang YX, Li XX, Zhang C, Xie SY, Wang PY. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *Plos One* 2013 May 21;8(5):e63648. **20.** Rahman OA, Sasvari-Szekely M, Szekely A, Faludi G, Guttman A, Nemoda Z. Analysis of a polymorphic microRNA target site in the purinergic receptor P2RX7 gene. *Electrophoresis* 2010 Jun;31(11):1790-1795. **21.** Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Torvik VI, Turecki G, Dwivedi Y. MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects. *Plos One* 2012 March;7(3):e33201. **22.** Li YJ, Xu M, Gao ZH, Wang YQ, Yue Z, Zhang YX, Li XX, Zhang C, Xie SY, Wang PY. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *Plos One* 2013 May 21;8(5):e63648. **23.** Belzeaux R, Bergon A, Jeanjean V, Llorca P, Formisano-Tréziny C, Verrier L, Loundou A, Baumstarck-Barrau K, Boyer L, Gall V, Gabert J, Nguyen C, Azorin JM, Naudin J, Ibrahim EC. Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Translational Psychiatry* 2012 Nov 13;2:e185. **24.** Xu Y, Liu H, Li F, Sun N, Ren Y, Liu Z, Cao X, Wang Y, Liu P, Zhang K. A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *J Affect Disord* 2010 Dec;127(1-3):332-336. **25.** Saus E, Soria V, Escaramis G, Vivarelli F, Crespo JM, Kagerbauer B, Menchón JM, Urretavizcaya M, Gratacòs M, Estivill X. Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Human Molecular Genetics* 2010 Oct 15;19(20):4017-4025. **26.** He Y, Zhou Y, Xi Q, Cui H, Luo T, Song H, Nie X, Wang L, Ying B. Genetic variations in microRNA processing genes are associated with susceptibility in depression. *DNA and Cell Biology* 2012 Sep;31(9):1499-1506. **27.** Muiños-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M, Kagerbauer B, Sipilä T, Maron E, Pettai K, Kananen L, Navinés R, Martín-Santos R, Gratacòs M, Metspalu A, Hovatta I, Estivill X. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways. *Biological Psychiatry* 2011 Mar 15;69(6):526-533. **28.** Muiños-Gimeno M, Guidi M, Kagerbauer B, Martín-Santos R, Navinés R, Alonso P, Menchón JM, Gratacòs M, Estivill X, Espinosa-Parrilla Y. Allele variants in functional MicroRNA target sites of the neurotrophin-3 receptor gene (NTRK3) as susceptibility factors for anxiety disorders. *Human Mutation* 2009 Jul;30(7):1062-1071. **29.** Nielsen DA, Kreek MJ. Common and specific liability to addiction: approaches to association studies of opioid addiction. *Drug and Alcohol Dependence* 2012 Jun;123(Suppl 1):33-41. **30.** Liu Y, Li D, Liu Z, Zhou Y, Chu D, Li X, Jiang X, Hou D, Chen X, Chen Y, Yang Z, Jin L, Jiang W, Tian C, Zhou G, Zen K, Zhang J, Zhang Y, Li J, Zhang CY. Targeted exosome-mediated delivery of opioid receptor Mu siRNA for the treatment of morphine relapse. *Scientific Reports* 2015 Dec 3;5:17543. **31.** Liu S, Yuan YB, Guan LL, Wei H, Cheng Z, Han X, Yang L, Pu CC, Yang FD, Lu Z, Deng H, Zhao JP, Yu X. miRNA-365 and miRNA-520c-3p respond to risperidone treatment in first-episode schizophrenia after a 1 year remission. *Chinese Medical Journal (Engl)* 2013 Jul;126(14):2676-2680. **32.** Rong H, Liu TB, Yang KJ, Yang HC, Wu DH, Liao CP, Hong F, Yang HZ, Wan F, Ye XY, Xu D, Zhang X, Chao CA, Shen QJ. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *Journal of Psychiatric Research* 2011 Jan;45(1):92-95. **33.** Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P, Giovannini C, Bignotti S, Tardito D, Corrada D, Milanese L, Gennarelli M. Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment. *European Neuropsychopharmacology* 2013 Jul;23(7):602-611. **34.** Maffioletti E, Tardito D, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Micro spies from the brain to the periphery: new clues from studies on microRNAs in neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2014 Mar 11;8:75. **35.** Stevanato L, Thanabalasundaram L, Vysokov N, Sinden JD. Investigation of content, stoichiometry and transfer of miRNA from human neural stem cell line derived exosomes. *PLoS One* 2016 Jan 11;11(1):e0146353. **36.** Chevillet JR, Kang Q, Ruf IK, Briggs HA, Vojtech LN, Hughes SM, Cheng HH, Arroyo JD, Meredith EK, Gallichotte EN, Pogosova-Agadjanyan EL, Morrissey C, Stirewalt DL, Hladik F, Yu EY, Higano CS, Tewari M. Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes. *Proceedings of the national academy of sciences U S A*. 2014 Oct 14;111(41):14888-14893.