

Veri-aivoesteen läpäisevät virukset

Minttu Korhonen

LuK-tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma, biotieteet

Oulun yliopisto

Joulukuu 2021

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	2
1. Johdanto.....	3
2. Veri-aivoesteen rakenne ja toiminta	4
2.1 Veri-aivoesteen rakenteen häiriöt	6
3. Virukset ja veri-aivoeste.....	8
3.1 Virusten aiheuttamat häiriöt veri-aivoesteessä.....	8
3.2 Veri-aivoesteen läpäisy DNA-viruksilla.....	9
3.3 Veri-aivoesteen läpäisy RNA-viruksilla	11
3.4 Veri-aivoesteen läpäisy retroviruksilla	12
4. Virusinfektiot ja neurologiset häiriöt	14
4.1 Herpes simplex virus-1	15
4.2 SARS-CoV-2.....	16
4.3 HIV-1.....	17
5. Yhteenveto.....	19
Lähteet	19

Tiivistelmä

Veri-aivoeste muodostaa tärkeän suojan selkärankaisten keskushermostolle muun muassa patogeenejä, kuten viruksia, vastaan. Normaaleissa oloissa aivojen parenkyymissä esiintyy hyvin rajattu kokoonpano leukosyyttejä. Virusten neuroinvaasio järkyttää aivojen homeostaasia, jonka seurauksena veri-aivoeste avautuu valikoidusti käynnistääkseen immuunivasteen virushyökkäykselle. Tästä seuraa keskushermoston eriaisteisten vaurioiden muodostuminen.

Virukset ovat kehitelleet hyvin erilaisia mekanismeja läpäistäkseen veri-aivoesteen. Eroja tuovat neurotrooppisten virusten käyttämät kulkumekanismit sekä läpäisyn jälkeinen toiminta aivojen parenkyymissä. Virusten neuroinvaasiokyvyissä on myös huomattavia eroja, jotka näkyvät niiden aiheuttamissa neurologisissa häiriöissä.

Virusten neuroinvaasio-mekanismien tutkiminen solutasolla on avannut suuresti erilaisten neurologisten häiriöiden muodostumisen taustoja. Mekanismeissa on havaittu viruksien suora veri-aivoesteen ylitys tai niiden kulkeutuminen aivojen parenkyymiin käyttämällä ei-hematogeenisia reittejä. Tässä tutkielmassa keskityn aiheen mukaisesti viruksien suoraan veri-aivoesteen ylitykseen ja niiden käyttämiin mekanismeihin. Virusten kulkeutumisen keskushermostoon mahdollista yleensä kehon oma immuunivaste virusinvaasioon. Yleiset muutokset veri-aivoesteessä ovat sen rakenteen tiivisliitoksiin kohdistuvat muutokset sekä sen solujen permeabiliteetin lisääntyminen. Tämän saa aikaan muun muassa veri-aivoesteen solujen erittämät proinflammatoriset tekijät, jotka heikentävät veri-aivoesteen tiivistä rakennetta.

Virusten neuroinvasiivinen toiminta on suorassa yhteydessä niiden aiheuttamiin neurologisiin häiriöihin. Eri virustyyppit infektoivat erilaisia solutyyppejä ja johtavat infektiotyyppillisten sairauksien kehittymiseen. Neurotrooppisten virusten toiminnan tutkiminen on lisääntynyt suuresti 2000-luvulla ja on mahdollistanut hoitomuotojen kehittämisen eri virusinfektioihin. Tutkimuksissa on käytetty lähinnä eläintautimalleja, joiden soveltaminen ihmiseen on vielä ongelma monen viruksen kohdalla. Tarkempi tieto virusten aiheuttamista muutoksista neurologisella tasolla on välttämätöntä uusien ja turvallisten hoitomuotojen kehittämiseksi tulevaisuudessa.

1. Johdanto

Keskushermoston virusinfektioiden syynä pidetään useasti veri-aivoesteessä tapahtunutta häiriötä, joka avaa virukselle pääsyn aivojen parenkyymiin eli aivokudokseen (Cain ym., 2017). Veri-aivoeste on aivojen endoteelisolujen välisten tiivisliitosten muodostama rakenne, joka toimii fyysisenä, metabolisena ja toiminnallisena esteenä keskushermoston ja verenkierron välillä. Sen tärkein tehtävä on säädellä verenkierron ja aivojen parenkyymien välistä aineiden vaihtoa sekä suojata keskushermostoa muun muassa vierailta patogeeneilta (Hou ym., 2016).

Veri-aivoesteen rakenne on hyvin spesifinen. Aivojen endoteelin mikroverisuonien rakenteella on tärkeä tehtävä esteen ominaisuuksien synnylle. On arvioitu, että melkein jokaiseen neuronin eli hermosoluun liittyy oma mikroverisuonensa. Veri-aivoesteen rakenteessa keskeisimmissä rooleissa ovat erilaiset hermosolut sekä tiiviit liitokset, jotka liittävät aivojen endoteelisolut toisiinsa muodostaen hyvin tiiviin ja valikoivasti läpäisevän esteen (Miller ym., 2012).

Jotkin virukset, bakteerit ja loiset ovat kehittäneet useita erilaisia invaasiostrategioita aivojen esteiden läpäisemiseen, johtaen tulehdukseen keskushermostossa. Patogeenin päästessä keskushermostoon, veri-aivoeste voi säädellysti avautua salliakseen leukosyyttien transmigraation eli valkosolujen kulkemisen verisuonten endoteelin läpi. Monille viruksille tyypillistä on keskushermoston infektointi (Miner & Diamond, 2016). Veri-aivoesteessä tapahtuva häiriö on yleinen tunnusmerkki viruksien aiheuttamasta infektiosta. Häiriö voi aiheutua sekä viruksesta itsestään että isännän immuunireaktiosta (Hou ym., 2016).

Viruksen aiheuttama enkefaliitti eli aivotulehdus on erittäin vaarallinen jälkitauti, joka on yhdistetty veri-aivoesteessä tapahtuvaan häiriöön. Enkefalittia aiheuttaa ainakin 11 lahkoon kuuluvat erilaiset virukset, joihin kuuluu joukko DNA-, RNA- ja retroviruksia. Virusten perintöaineksen perusteella on pystytty hahmottamaan niille tyypillisiä mekanismeja päästä aivojen parenkyymiin (Spindler & Hsu, 2012). Virukset pääsevät keskushermostoon yleensä vapaina virioneina eli viruspartikkeleina, ottamalla haltuun liikkuvia infektoituneita soluja tai hyödyntämällä ääreishermoston aksonaalista kuljetusta (Hou ym., 2016).

Tässä kandidaatintutkielmassa käsitellään viruksien kykyä päästä aivojen parenkyymiin veri-aivoesteen ylityksen kautta. Virusten perintöaineksen luokittelun perusteella yleisimmät kulkumekanismit on esitelty solutasolla. Tarkoituksena on myös tuoda esille kulkumekanismien

erilaisuus sekä niiden yhtenevät tekijät käyttämällä muutamaa virusesimerkkiä apuna.

Keskushermoston virusinfektiot aiheuttavat yleisesti monia erilaisia neurologisia häiriöitä. Aihetta käsitellään lopuksi eri perintöaineksen omaavien, laajasti tunnettujen, virusesimerkkien avulla.

Myös mahdollisia tutkimuskohteita hoitomuotoihin ja lääkkitykseen on nostettu esille.

2. Veri-aivoesteen rakenne ja toiminta

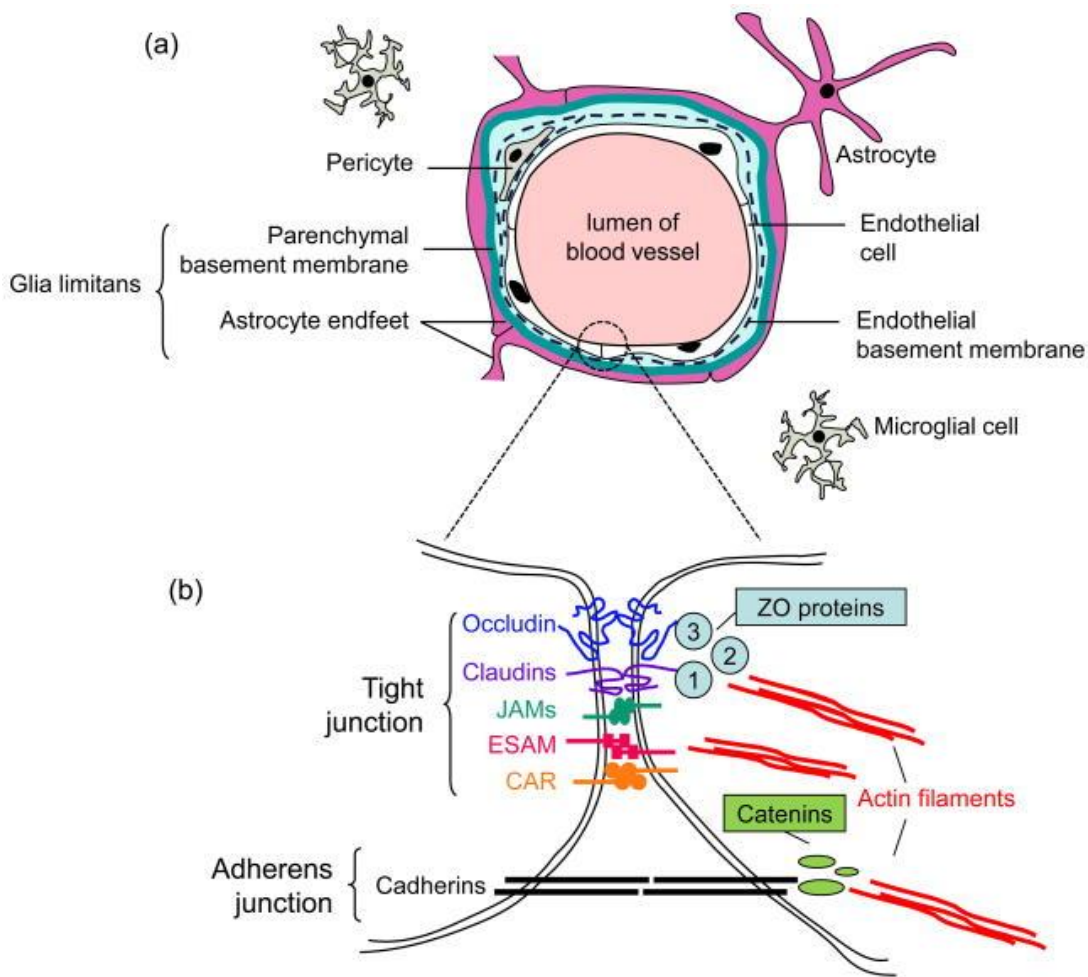
Keskushermoston homeostaasia, eli elinjärjestelmän sisäistä tasapainoa, ylläpitävät aktiiviset rajapinnat verenkierron ja aivojen parenkyymin välillä (Huang ym., 2021; Miller ym., 2012). Yksi näistä rajapinnoista on veri-aivoeste (blood-brain barrier, BBB), joka toimii sekä fyysisenä että toiminnallisena esteenä selkärankaisten keskushermoston ja verenkierron välillä. Sen tärkein toiminnallinen tehtävä on säädellä erilaisten makromolekyylien pääsyä verenkierrosta keskushermostoon ja näin myös suojata aivoja mikrobeilta ja muilta haitallisilta kemikaaleilta (Hou ym., 2016; Huang ym., 2021).

Fyysisen esteen BBB:stä tekee sen tiivis rakenne. Rakenteen ytimessä toimii kommunikointi neurovaskulaarisen yksikön eri komponenttien välillä (Miller ym., 2012). Neurovaskulaarinen yksikkö (neurovascular unit, NVU) on yleisnimitys endoteelin, soluväliaineen, astroosyyttien, perisyttien, mikroglia-solujen ja hermojen muodostamalle kokonaisuudelle (kuva 1a). Veri-aivoeste vaikuttaa rakenteellisesti sekä toiminnallisesti mikroverenkierron permeabiliteettiin eli sen läpäisevyyteen. Veri-aivoeste koostuu yksikerroksisesta aivojen mikrovaskulaarisista endoteelisoluista (brain microvascular endothelial cells, BMEC), jotka muodostavat aivojen hiussuonten seinämät. Tiiviit liitokset liittävät yhteen endoteelisolut, jotka ovat vuorovaikutuksessa muiden neurovaskulaarisen yksikön komponenttien kanssa (kuva 1b). Näistä eri solutyypin yhteen liittämästä rakenteista muodostuu toimiva ja suojaava kokonaisuus (Spindler & Hsu, 2012).

Tiiviit liitokset ovat proteiinikomplekseja, joihin kuuluvat solukalvo- ja solulimaproteiinit. Liitokset sijaitsevat solujen välisissä raoissa ja muodostavat tiiviitä yhdistymiä, jotka rajoittavat molekyylien kulkua (Spindler & Hsu, 2012). Veri-aivoesteessä tiiviit liitokset muodostuvat lähinnä kolmesta eri transmembraani- eli solukalvoproteiinista, klaudiineista, okludiinista ja junktionaalisista adheesiomolekyyleistä (junctional adhesion molecules, JAMs). Tiiviiden liitosten proteiinit eli

Zonula occludens-proteiinit 1,2 ja 3 vuorovaikuttavat varsinkin klaudiinien ja okludiinin kanssa, jotka liittävät nämä solukalvoproteiinit aktiini-sytoskeletoniin (Spindler & Hsu, 2012). Sytoskeletoni eli solun tukiranka on välttämätön aivojen endoteelin rakenteen ja toiminnan eheyden säilyttämisessä (Miller ym., 2012).

Neurovaskulaarisen yksikön solurakenteita voidaan tarkastella lähemmin, mistä ilmenee rakenteen spesifisyys. BBB koostuu siis erikoistuneista aivojen mikrovaskulaarisista endoteelisoluista, jotka tiiviit liitokset liittävät yhteen. Rakenteen sulkee sisäänsä vielä astrozyttien päätejalat sekä perisytyt (Chen & Li, 2021). Perisytyt ovat uponneena endoteelisoluja suojaavaan tyvikalvoon, ja ne ovat sijoittuneet kapillaarien eli hiussuonten viereen. Yhdessä endoteelisolujen kanssa ne osallistuvat eri molekyylikuljetuksien säätelyyn (Liu ym., 2019). Tyvikalvo ympäröi mikroverisuonien lisäksi myös astrozyttien päätejalkojen tuppea (Miller ym., 2012). Astrozyttien päätejalat (endfeet) peittävät suurimmaksi osaksi keskushermoston verisuoniston liittäen sen parenkyymiin (Mustafá ym., 2019). Päätejalkojen avulla astrozytyt ovat vuorovaikutuksessa verisuonten kanssa. Niillä on tärkeä rooli mikroverisuonten verenkierronsäätelyssä, sillä ne osallistuvat verisuonten laajentumisen ja supistumisen säätelyyn (Kubotera ym., 2019). Astrozytyt toimivat aivojen ja verenkierron välisen ionien, aineenvaihduntatuotteiden ja energianlähteiden vaihtoalueina (exchange site). Parenkyymien tyvisolukko muodostaa yhdessä astrozyttien päätejalkojen kanssa suojaavan kalvorakenteen, jota kutsutaan termillä glia limitans. Tämä gliaalinen este yhdessä keskushermoston perivaskulaarisen tilan kanssa rajoittaa molekyylien kulkua aivojen parenkyymiin veri-aivoesteen jälkeen (Engelhardt & Coisne, 2011).



Kuva 1. a) Lämpileikkaus aivojen mikroverisuonesta, joka kuvaa yksinkertaistettuna neurovaskulaarisen yksikön solujen sijoittumista. b) Suurennus endoteelisolujen välisistä liitoksista, jossa tiivisliitoksien tärkeimpien molekyylien sijoittuminen on kuvattu. (Viral disruption of the blood–brain barrier, Spindler K.R ja Hsu T.H. (2012) kuva 1) (Kuvalla on kustantajan/tekijän lainauslupa.)

2.1 Veri-aivoesteen rakenteen häiriöt

Virusinfektion ja muiden patologisten olosuhteiden seurauksena tapahtuvat häiriöt veri-aivoesteessä ovat yhdistetty etenkin tiiviiden liitosten proteiinien muutoksiin. On havaittu, että näissä olosuhteissa proteiinirakenteessa on tapahtunut pilkkoutumista sekä proteiinien sijoittumisessa muutoksia. Endoteelin sytoskeletonissa tapahtuva häiriö voi edistää tiivisliitosten toimintahäiriötä tai muodostua sen tuloksena. Etenkin okludiinin, kaludiini-5:n ja ZO-1:n

jakautuminen toimii indikaattorina BBB:n toiminnallisesta häiriöstä. Virukset käyttävät erilaisia mekanismeja tiiviiden liitosten proteiinien muokkaamiseen (Spindler & Hsu, 2012).

Proteiinimuutosten ja muiden BBB:n rakennehäiriöiden tapahtuessa immuunijärjestelmällä on tärkeä rooli keskushermoston homeostaasin ylläpidossa. Immuunijärjestelmän valvonta tapahtuu aivoselkäydinnesteellä täytetyssä perivaskulaarisessa tilassa (Spindler & Hsu, 2012). Mikrogliaisolut ovat keskushermoston immuunisoluja, joilla on tärkeä rooli BBB:n eheyden säilyttämisessä. Solut aktivoituvat, jos keskushermostossa tapahtuu vaurio tai häiriö homeostaasissa. Tällöin ne siirtyvät vaurioalueelle, monistuvat (proliferaate) ja säätelevät aivojen adaptiivista immuunivastetta muun muassa vapauttamalla sytokiineja ja houkuttelemalla paikalle lisää immuunisoluja. Normaaleissa fysiologisissa olosuhteissa immuunisolujen kulku verenkierrasta keskushermostoon on rajoitettu (Liu ym., 2019). Keskushermoston endoteelisoluilla on matala leukosyyttien adheesiomolekyylien ekspressiotaso, joka rajoittaa leukosyyttien kulkua aivoihin (Chen & Li, 2021). Leukosyytit aktivoituvat, kun ne kohtaavat yhteensopivan antigeenin ja ylittävät glia limitans -rakenteen päästäkseen aivojen parenkyymiin (Spindler & Hsu, 2012). Endoteelisolut ovat ensimmäisenä tunnistamassa virusinvaasiota. Tällöin ne voivat muodostaa nopeasti immuunivasteen sekä vuorovaikuttaa muiden solujen kanssa vaikuttaen infektion kehittymiseen (Chen & Li, 2021).

Aivojen endoteelisoluissa apikaalisella ja basaalisella pinnalla on aktiivisia kuljettajia, jotka mahdollistavat välttämättömien ravinteiden, kuten glukoosin ja aminohappojen, pääsyn aivojen parenkyymiin sekä sulkevat ulos mahdollisesti haitalliset molekyylit. *In vivo*-kokeissa on saatu selville, että vahingoittumattomalle aivojen endoteelille ominaista on korkea transendotelialinen sähköinen vastus (transendothelial electrical resistance, TEER), joka on monimutkaisten tiivisliitosten aiheuttamaa ja ylläpitämää (Liu ym., 2019; Spindler & Hsu, 2012). Ne aikaansaavat tehokkaan makromolekyylien esteen sekä rajoitetun diffuusion ioneille ja liuenneille aineille. Näistä aivojen endoteelisolujen ominaisuuksista muodostuu tehokas ja rajoittava este plasman eri komponenttien sisäänpääsulle (Spindler & Hsu, 2012).

Veri-aivoesteiden toimivasta rakenteesta huolimatta se ei ole kuitenkaan läpäisemätön. Neurotrooppiset virusinfektiot, eli ensisijaisesti hermostoa infektoivien viruksien aiheuttamat tulehdukset, vaikuttavat BBB:n toiminnan homeostaasiin, permeabiliteetin muutoksiin sekä käynnistävät erilaisia immuunivasteita (Chen & Li, 2021). Normaalioloissa pienikokoiset ja rasvaliukoiset molekyylit pystyvät läpäisemään esteen passiivisesti diffuusiolla ja suuremmille

polaarisille makromolekyyleille on omat kanava- ja kuljettajaproteiininnsa. Valkosolut liikkuvat esteen yli modifioitujen tiivisliitosten kautta tai diapedeesi-mekanismiin avulla. Kyseisessä mekaniismissa leukosyytit työntyvät verisuonien seinien läpi läheltä tiivisliitos -alueita (Abbott ym., 2010). Näistä hyvin valikoivasti läpäisevistä ominaisuuksistaan huolimatta jotkut mikrobit, kuten virukset, ovat kehittäneet useita eri mekanismeja läpäistä aivojen esteet päästäkseen keskushermostoon (Miller ym., 2012).

3. Virukset ja veri-aivoeste

3.1 Virusten aiheuttamat häiriöt veri-aivoesteessä

Virukset käyttävät useita eri mekanismeja päästäkseen keskushermostoon. Ne voivat suoraan ylittää veri-aivoesteen tai kiertää sen ei-hematogeenisia reittejä (nonhematogenous route) käyttäen, eli käyttämällä muita reittejä kuin verenkiertoa apunaan (Miner & Diamond, 2016). Suora ylittäminen tapahtuu parasellulaarisesti aivojen mikrovaskulaaristen endoteelisolujen tiivisliitosten kautta (Chen & Li, 2021). Tällöin viremian eli viruspartikkeleiden taso veressä on jo korkea (Miner & Diamond, 2016). Toinen suora tapa on mikrovaskulaaristen endoteelisolujen suora infektointi ja kehittyneiden viruksien kuljetus basolateraalisten kalvojen läpi. Kolmas tapa on niin kutsuttu "Troijan-hevonen". Kulkutavassa infektoituneet leukosyytit toimivat viruksen kuljettajina ylittäessään veri-aivoesteen joko para- tai transsellulaarisesti, eli kulkiessaan joko solujen välistä tai solun läpi (Miner & Diamond, 2016). Tämä voi tapahtua tulehdukseen kohdistetun diapedeesin yhteydessä tai osana normaalia jatkuvaa kudosten valvontaa (Chen & Li, 2021; Miner & Diamond, 2016).

Veri-aivoesteen kiertäminen ei-hematogeenisia reittejä käyttämällä tapahtuu myös eri tavoin. Virionit voivat liikkua ääreishermostosta keskushermostoon retrogradisen aksonaalisen kuljetuksen avulla, eli kulkeutumalla neuronin aksonista kohti sen soomaa eli solukeskusta. Toinen tapa on olfaktorisen- eli hajuepiteelin infektoiminen, jonka seurauksena virus pääsee keskushermostoon kulkeutumalla kovakalvossa sijaitsevan seulalevyn (cribriform plate) lävitse ja aiheuttamalla infektion hajukäämin soluissa. Virusten keskushermoston infektoinnissa käyttämät

reitit riippuvat hyvin paljon virustyyppistä. On myös mahdollista, että virus saavuttaa keskushermoston useampaa reittiä käyttämällä (Miner & Diamond, 2016).

Virusten aiheuttamat häiriöt veri-aivoesteessä solutasolla ovat monenlaiset. Virukset pystyvät muun muassa muuttamaan tiivisliitoksen proteiinien ekspressiota ja fosforylaatiota, sekä aiheuttamaan häiriöitä tyvikalvon rakenteeseen ja aktiinista muodostuvaan solun tukirankaan. Suurin osa näistä mekanismeista on epäsuoria. Viruksen itsensä erittämät tuotteet eivät siis ole yleensä veri-aivoesteessä tapahtuvan häiriön taustalla, vaan immuunipuolustuksen vaste virushyökkäykseen aiheuttaa häiriön esteessä. Veri-aivoesteessä tapahtuva häiriö voi olla sekä syy että seuraus viruksen tai muun tekijän aiheuttamaan keskushermoston sairauten (Spindler & Hsu, 2012).

BBB:n transsellulaarisen ja parasellulaarisen permeabiliteetin säätelytekijöitä on monia. Näihin kuuluvat muun muassa sytokiinit ja kemokiinit, matriisin metalloproteiinaasit (MMP) sekä vapaat radikaalit ja lipidi-säätelijät (Spindler & Hsu, 2012). Sytokiinien ja muiden inflammatoristen tekijöiden erityis on yhdistetty etenkin mikrogliasoluihin vasteena patogeenien aiheuttamaan infektiioon. Sytokiinien, eli immuunireaktioiden säätelijöiden, tasapaino, tyyppi ja kumulatiivinen vaikutus veri-aivoesteeseen on monitahoinen. Sitä säätelee monet solusignaaloinnin reitit sekä solutyypit, kuten BMEC, perisytyt ja astrosyytit. Virusinfektion aikana BMEC tuottamat proinflammatoriset, eli tulehdusta edistävät, sytokiinit voivat vahvistaa leukosyyttien kerääntymistä. Tämä edistää BBB:ssä tapahtuvaa häiriötä muun muassa hajottamalla tiiviitä liitoksia (Miner & Diamond, 2016). Myös kemokiinit on yhdistetty aivo-veri-esteeseen eheyden ja permeabiliteetin säätelyyn monen eri mekanismin kautta. Kemokiinit osallistuvat muun muassa leukosyyttien siirtymisen ja aktivaation säätelyyn sekä tiivisliitoksien ja aktiini-sytoskeletonin muokkaamiseen. Erilaisten virusinfektioiden yhteydessä on huomattu sekä sytokiini- että kemokiini-tason nousu (Liu ym., 2019).

3.2 Veri-aivoesteen läpäisy DNA-viruksilla

DNA-viruksien pääsy aivojen parenkyymiin tapahtuu hermoston välityksellä sekä rikkomalla veri-aivoesteen rakennetta. Yksi tunnetuimmista viruksista, Herpes simplex virus-1 (HSV-1), pääsee keskushermostoon käsiksi ääreishermoston kautta (Spindler & Hsu, 2012). Viruksen läpäisyyn on yhdistetty BBB:n eri komponenteissa tapahtuvat häiriöt. Veri-aivoesteen eheyden ja

permeabiliteetin muutokset voivat johtaa viruksen, immuunisolujen sekä sytokiinien lisääntyneeseen liikkumiseen aivojen parenkyymiin. HSV-1 aiheuttamassa aivotulehduksessa tiivisliitos proteiineissa on havaittu tapahtuvan jakautumista, hajoamista sekä fosforylaatiota (Liu ym., 2019). Myös endoteelisolujen toiminnoissa on havaittu muutoksia HS-viruksen aiheuttaman infektion yhteydessä. Tämän taustalla ovat etenkin intrasellulaarisen adheesio molekyyli 1:n (intracellular adhesion molecule 1, ICAM-1) ja typpioksidi (NO) -tasojen muutokset. Infektio johtaa ICAM-1 ekspresion kasvuun ja siten lisääntyneeseen leukosyyttien vuorovaikutukseen endoteelisolujen kanssa. Tuloksena on aivojen vahvistunut immuunireaktio, joka kohdistuu infektoituneeseen parenkyymikudokseen aiheuttaen vauriota. NO on vapaa radikaali, joka yleisesti estää virusten replikaatiota. NO-tason noustessa korkealle, se kuitenkin toimii vahingollisena tekijänä veri-aivoesteen toiminnassa. Molekyylien akkumulaatio aiheuttaa muiden typpi-yhdisteiden syntymistä, johtaa solu- ja kudosaivurion syntymiseen sekä muutoksiin endoteelisolujen permeabiliteetissa (Liu ym., 2019).

Erittyvät matriksin metalloproteinaasit (MMP:t) aiheuttavat häiriöitä tiivisliitoksen proteiineihin sekä tyvikalvoon. MMP:t ovat sinkistä riippuvaisia entsyymejä, joilla on proteolyttisiä eli proteiineja hajottavia ominaisuuksia (Spindler & Hsu, 2012). Näin olleen ne pystyvät aiheuttamaan suoraa vahinkoa veri-aivoesteen rakenteeseen (Liu ym., 2019). MMP:t toimivat soluvälitilassa, kuten neurovaskulaarisen yksikön tyvikalvossa. Patologisessa tilassa, eli esimerkiksi infektion aikana, indusoidut MMP:t aiheuttavat tyvikalvossa rakenteen heikkenemistä sekä tiivisliitoksen proteiinien, okludiinin ja klaudiini-5, jakautumista. Eläinmalleilla on tutkittu HSV-1 aiheuttamaa aivotulehdusta. Hiirellä tehdyssä kokeessa aivotulehduksen aikana varsinkin MMP2- ja MMP9-aktiivisuus oli noussut (Spindler & Hsu, 2012). MMP2 ja MMP9 ovat yhdistetty keskushermoston sairauksiin, sillä ne aiheuttavat yleisesti häiriöitä BBB:ssä sekä ovat mukana ödeeman muodostumisessa ja NVU:n hajoamisessa (Liu ym., 2019). Etenkin eläinmallissa on havaittu, että varsinkin MMP9-aktiivisuus on keskittynyt aivokalvoihin sekä aivojen parenkyymiin verisuoniin (Spindler & Hsu, 2012).

Hiirten adenovirus 1 (Mouse Adenovirus Type 1, MAV-1) aiheuttaa enkefalomyeliittiä eli aivo-selkäydintulehdusta hiirissä. Sen aiheuttama infektio indusoi veri-aivoesteen permeabiliteetin kasvua. MAV-1 infektoiduilla endoteelisoluilla on myös havaittu TEER-aktiivisuuden, mRNA:n ja tiivisliitoksen proteiinitasojen laskua. MAV-1 replikaation on havaittu rajoittuvan aivojen perivaskulaarisiin alueisiin. Sen perusteella on muodostunut hypoteesi viruksen pääsystä aivoihin

infektoituneiden endoteelisolujen kautta (Spindler & Hsu, 2012). Myös MAV-1 infektion yhteydessä on havaittu MMP-tason nousu ja siitä aiheutuva häiriö veri-aivoesteessä (Liu ym., 2019).

3.3 Veri-aivoesteen läpäisy RNA-viruksilla

RNA-viruksien aiheuttamat neurologiset infektiot voidaan yhdistää enkefaliittiin, meningiittiin, halvauksiin ja jopa kuolemiin (Bramley ym., 2017). *Flaviviridae*-heimoon kuuluvat RNA-virukset aiheuttavat monenlaisia häiriöitä veri-aivoesteessä ja niiden uskotaan pääsevän keskushermostoon hematogeenisen reitin eli verenkierron kautta. Virusinvaasioon on liitetty etenkin BBB:n häiriö, sillä BMEC:t ovat alttiita neurotrooppisille flaviviruksille. Useimmat tutkimukset ovat nostaneet myös merkittäväksi hypoteesiksi virusten pääsyn keskushermostoon ilman BBB:ssä tapahtuvaa häiriötä. Erilaisissa kokeellisissa malleissa on kuvattu viruksen replikaation yhteydessä infektoivien hiukkasten basolateraalista vapautumista aivojen endoteelisoluista. Niillä ei ole havaittu olevan sytopaattista eli soluja vaurioittavaa vaikutusta. Muita havaittuja mekanismeja ovat olleet Troijan-hevonen sekä viruksen BBB:n ylitys endoteelisolujen transsytoosin avulla. Transsytoosi on osa solunsisäistä kuljetusta, jossa makromolekyylejä kuljetetaan solun toiselta puolelta toiselle. Mekanismeista Troijan-hevonen vaatii BBB:n rakenteessa tapahtuvaa häiriötä tai tiivisliitoksissa tapahtuvia muutoksia, jotka mahdollistavat viruspartikkeleiden kulkeutumisen solujen välistä parasellulaarisesti. Infektoituneiden leukosyyttien houkuttelu paikalle vaatii muun muassa myös aivojen endoteelisolujen aktivaatiota sekä lisääntynyttä kemokiinien eritystä (Mustafá ym., 2019).

RNA-viruksiin kuuluvan SARS-CoV-2 neuroinvaasiomekanismien selvittäminen on ollut hyvin ajankohtainen tutkimuskohde. Viruksen on arveltu liikkuvan keskushermostoon lähinnä hematogeenisesti tai käyttämällä retrogradisia reittejä. Koronaviruksen tiedetään käyttävän angiotensiinikonvertaasi 2:a (ACE2) sekä transmembraanista seriini 2 proteaasia (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) reseptoreina päästäkseen solun sisälle (Chen & Li, 2021). Viruksen aiheuttamaan aivovaurioon on yhdistetty neuroinflammaatio sekä veri-aivoesteessä tapahtuvat häiriöt. Vaurion aiheuttajina on pidetty muun muassa viraalisen RNA:n akkumuloitumista, ACE2 ekspression vaimenemista (downregulation) sekä TMPRSS2 lisääntynyttä toimintaa. Nämä muutokset taas aikaansaavat muun muassa proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien

lisääntymistä ja reaktiivisten happilajien muodostumista johtaen neuroinvaasioon (Welcome & Mastorakis, 2021). Viimeaikaisissa tutkimuksissa ACE2:n ekspressio on paikallistettu aivokudosnäytteistä hiussuoniin sekä mikrovaskulaarisiin endoteelisoluihin. *In vitro* -kokeissa selvisi, että viruksen piikkiproteiinit indusoivat proinflammatorisen reaktion juuri aivojen endoteelisoluissa. Viruksen kaltaisia partikkeleita on havaittu etenkin otsalohkon endoteelistä elektronimikroskoopilla. Tämä on johtanut hypoteesiin siitä, että SARS-CoV-2 käyttää aivojen endoteelisoluja kulkureittinä veri-aivoesteen ylityksessä päästäkseen keskushermostoon (Chen & Li, 2021).

Punkin välittämä aivotulehdus virus (Tick-borne encephalitis virus, TBEV) on flavivirus. Viruksen aiheuttaman enkefaliitin jälkeen pitkittyneiden neurologisien oireiden esiintyvyys on hyvin yleistä. *In vitro* ja *in vivo* infektiomallien avulla on tutkittu viruksen patogeneesiä eli viruksen aiheuttaman taudin syntymistä ja kehittymistä (Mustafá ym., 2019). TBEV:n pääsy keskushermostoon alkaa aivojen mikrovaskulaaristen endoteelisolujen infektiolla. Tämän jälkeen solut monistavat virusta ja vapauttavat uudet viruspartikkelit keskushermostoon. Tällöin virus voi aloittaa keskushermoston infektiota, jossa neuronit toimivat virusreplikaation primäärisenä infektiotaikoina. Viruksen uskotaan läpäisevän veri-aivoeste transsellulaarisesti muuttamatta kuitenkaan soluliitoksia. TBEV:n toimintaan ei ole siis yhdistetty tiivisliitos proteiinien ekspression muutoksia eikä niiden rakenteen rikkoutumista. BBB:n permeabiliteetin kasvu on havaittu vasta infektiota myöhäisemmissä vaiheissa, jolloin virusten määrä aivoissa on jo korkea (Palus ym., 2017).

3.4 Veri-aivoesteen läpäisy retroviruksilla

Retrovirukset ovat kuorellisia RNA-viruksia, joille on ominaista käänteiskopioijaentsyymin käyttö. Isäntäsolun infektiota yhteydessä entsyymi kääntää viruksen RNA:n DNA:ksi, jolloin viruksen perimä voi liittyä osaksi isäntäsolun perimää. Retrovirukset aiheuttavat tunnetusti neurologisia sairauksia. Näillä viruksilla yleisin tapa levitä elimistössä on hematogeenisesti (Miller ym., 2012). Yksi tutkituimmista retroviruksista on HI-virus 1, joka pääsee käsiksi keskushermostoon käyttämällä useita erilaisia mekanismeja. Varsinkin tiivisliitoksen proteiinien ekspression muutokset sekä infektoituneiden leukosyyttien trans- ja parasellulaarinen ekstravasaatio johtavat veri-aivoesteen ylitykseen. Tutkimuksissa ovat tulleet hyvin esille veri-aivoesteen toiminnan

muutokset seurauksena HIV-1 infektion aiheuttamasta aivotulehduksesta tai siitä aiheutuneesta dementiasta (Spindler & Hsu, 2012). Lisääntynyt monosyyttien kertyminen sekä tiivisliitosproteiinien ZO-1, okludiinin ja klaudiini-5:n vähentynyt ekspresio ja fragmentoituminen ovat näkyneet kuolemanjälkeisissä aivonäytteissä (Miller ym., 2012; Spindler & Hsu, 2012). HI-viruksen BBB:n ylitykseen on yhdistetty eri mekanismeista etenkin Troijan-hevonen. Viruksen uskotaan kulkeutuvan keskushermostoon etenkin infektoituneiden mono- ja lymfosyyttien avulla. Virus infektoi varsinkin verenkierron mukana kulkevia monosyyttejä, jotka ylittävät veri-aivoesteen täydentääkseen aivojen perivaskulaarisien eli verisuonia ympäröivien makrofagien joukkoa. Päästessään keskushermostoon monosyytit erilaistuvat makrofageiksi, mikä lisää viruksen replikaatiota. Tämä monosyytti/makrofagi-akkumulaatio on varsinkin HIV-1 aiheuttaman enkefaliitin tunnuspiirre (Yadav & Collman, 2009).

Kolme mahdollista vaihtoehtoa on ajateltu olevan BBB:ssä tapahtuvan häiriön takana. Ensimmäiseksi, HIV-1 infektoituneet solut erittävät proinflammatorisia sytokiineja, joiden toiminta johtaa BBB:ssä tapahtuvaan häiriöön. Toisena vaihtoehtona on pidetty HIV-1 infektiioon yhdistettyä tapahtumaketjua, jossa virusproteiinien erityis aiheuttaa BBB:n häiriötä. Kolmas mekanismi on endoteelisolujen suora infektointi, joka johtaa moniin vahingollisiin vaikutuksiin veri-aivoesteen eheydessä (Miller ym., 2012). Eri mekanismeja tutkittaessa tiivisliitoksen proteiineilla on esiintynyt ekspresion muutoksia, permeabiliteetin lisääntymistä sekä MMP2 ja MMP9 ilmentymistä. Tämä on johtanut endoteelisolujen yksisolukerroksien ylittämiseen (Spindler & Hsu, 2012).

Toinen retrovirus, ihmisen tyypin 1 immuunikatovirus (human T-lymphotropic virus type 1, HTLV-1) on myös yhdistetty veri-aivoesteessä tapahtuvaan häiriöön. HTLV-1 aiheuttamia oireita kehittyi vain pienelle osalle infektion saaneista potilaista. Heille yleistä on HTLV-liittyvä myelopatia/trooppinen spastinen parapareesi, eli hitaasti etenevä alaraajojen halvaus. Syynä on pääasiassa torakaalisen, eli rintarangan kohdalla kulkevan, selkäytimen alueella tapahtuva demyelinaatio sekä neuroneiden rappeuma (Afonso ym., 2008). HTLV-1 aiheuttaa häiriötä veri-aivoesteeseen monella eri tavalla. Yleisimmät havaitut vaikutukset BBB:ssä ovat olleet tiivisliitosproteiinien ekspresion muutokset sekä lisääntynyt permeabiliteetti BBB:n soluissa. Tämä on johtanut lisääntyneeseen infektoituneiden lymfosyyttien kulkeutumiseen esteen yli (Spindler & Hsu, 2012). Infektoituneiden lymfosyyttien läpäisyyn on yhdistetty niiden proinflammatoristen sytokiinien tuotto, joka aiheuttaa lopulta tiivisliitoksissa tapahtuvan häiriön (Miller ym., 2012).

Esille on myös nostettu tiettyjen solukalvoproteiinien asema, jotka toimivat reseptoreiden komponentteina HTLV-1 sisäänkäynnissä. HTLV-1 reseptoreiden ekspressio on yhdistetty etenkin endoteelisoluihin torakaalisen selkäytimen alueelle. *In vitro* -malli on osoittanut, että reseptorien ekspressio on sallinut viruksien sisäänkäynnin keskushermostoon. Varsinkin lipidilautan pääkomponentti, kolesteroli, on toiminut välttämättömänä komponenttina HTLV-1:n aiheuttamalle infektiolle. Kokeessa osoitettiin, että HTLV:n vaippa tunnisti ja fuusioitui oikein endoteelisolujen kalvoon, jolloin virus pääsi solujen sisälle (Afonso ym., 2008).

4. Virusinfektiot ja neurologiset häiriöt

Neurologisille häiriöille (neurological disorder, ND) on tyypillistä hermosolujen krooninen toimintahäiriö, joka voi aiheutua esimerkiksi solukuolemien sekä peruuttamattomien vaurioiden seurauksena. Nykyään ND:t ovat yksi merkittävimmistä kansanterveyden haasteista, jotka ovat yhdistetty varsinkin ikääntyvään väestöön. Useimmilla neurologisilla häiriöillä on havaittu olevan vahva yhteys geneettisiin- ja ympäristötekijöihin. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet tunnetuimpien neurologisten häiriöiden yhteydet viruksien aiheuttamiin infektioiden. Hypoteesia viruksien osallisuudesta häiriöiden aiheuttajana tukee virusten luonne: virustauteja on hankala hallita, ne ovat laajalle levinneitä sekä niiden leviäminen yksilöltä toiselle on helppoa. Virusten toimintamekanismeissa on eroja, joten tietyt virukset ovat yhdistetty tietynlaisiin neurologisiin häiriöihin (Wouk ym., 2021)

Virusinfektiot aiheuttavat hyvin erilaisia immuunivasteita. Näin ollen spesifisiä kohdennettuja hoitomuotoja on kehiteltävä erilaisten virusinfektioiden perusteella. Erilaisten hoitomuotojen toimintamekanismeja on jo hahmoteltu. Hoitomuodot voisivat keskittyä esimerkiksi virusproteiinien aiheuttamien vahinkojen estämiseen sekä vahvistamaan endoteelisolujen immuunireaktiossa mukana olevien sytokiinien tuotantoa. Myös tiivisliitosten eheyden stabilisointi ja endoteelisolujen erittämien tartuttavien eksosomien estäminen on antanut lupaavia tuloksia hoitomuotojen kehittämiseksi. Viimeiseksi, perisytyttien ja astrosytyttien epänormaali immuuniaktivaatio voidaan mahdollisesti estää, jolloin BBB:lle ei aiheudu enempää vahinkoa (Chen & Li, 2021). Seuraavaksi tutkielmassa keskitytään tiettyjen virusten aiheuttamiin neurologisiin häiriöihin. Spesifisten DNA-, RNA- ja retrovirusmerkkien avulla tarkastellaan

etenkin neurologisten häiriöiden laajuutta. Myös tulevaisuudennäkymiä hoitomuodoista ja ensisijaisista tutkimuskohteista on tuotu esille tapauskohtaisesti.

4.1 Herpes simplex virus-1

Laajasti tutkittu DNA-virus, Herpes simplex virus 1, on kaksijuosteinen neurotrooppinen virus. Virus voi aiheuttaa aivotulehdusta päästessään keskushermostoon. HSV-1 on hyvin invasiivinen ja yleinen, sillä sitä esiintyy noin 70 %:lla ihmisistä maailman laajuisesti. Yleisesti viruksen voi saada jo lapsuudessa, esimerkiksi olemalla lähikontaktissa virusta kantavan perheenjäsenen kanssa. Virus infektoi aluksi perifeeriset limakalvot, joka aiheuttaa huuleen herpesrakkulan. Primaarisen infektion jälkeen virus pysyy latenttina eli piilevänä hermostossa, esimerkiksi kolmoishermostossa, aiheuttaen elinikäisen latentin tulehduksen. Tällöin viruksen genomi säilyy infektoidun henkilön elimistössä, vaikka kokonaista viruspartikkelia ei olisikaan läsnä (Liu ym., 2019).

Viruksen kulku keskushermostoon tapahtuu todennäköisesti retrogradisen aksonikuljetuksen kautta, joko kolmoishermaa tai hajuhermaa pitkin (Liu ym., 2019). Päästessään aivojen parenkyymin HSV-1 aiheuttaa tulehdusreaktion, joka puolestaan voi jopa tuhota BBB:n stabiilisuuden (Chen & Li, 2021). Keskushermostossa virus voi aiheuttaa joissain tapauksissa aivotulehdusta. HSV-1 on yleisin satunnaisten aivotulehdusten aiheuttaja maailmanlaajuisesti aiheuttaen jopa 90 % tapauksista. Ilman hoitoa kuolleisuus voi nousta 70 %:iin aivotulehdusta sairastavilla henkilöillä. Kuolleisuutta voidaan laskea 20-30 %:iin käyttämällä lääkehoitoa. Aivotulehduksesta selvinneillä potilailla on viruslääkityksestä huolimatta esiintynyt eriasteisia kognitiivisia muistin vajauksia ja käyttäytymisen muutoksia. Aivovauriota aiheuttaa erityisesti viruksen suorat lyyttiset eli solukalvon hajottavat vaikutukset neuroneihin ja gliasoluihin sekä huomattava neuroinflammatorinen reaktio (Liu ym., 2019).

Veri-aivoesteessä virusinfektio aiheuttaa muutoksia sen läpäisevyydessä sekä eheydessä, josta seuraa viruksien, immuunisolujen sekä sytokiinien lisääntynyt liikkuminen aivojen parenkyymin. Tulehdusvasteen tehostuminen keskushermostossa voi aiheuttaa aivovauriota. HSV-1 vaikuttaa aivoissa temporaali- ja etulohkoihin tai limbiseen järjestelmään, joka aiheuttaa aivojen parenkyymissä ödeemaa, verenvuotoa ja nekroottisia muutoksia. Usein viruslääkityksen jälkeen voi esiintyä myös dementiaa sekä epilepsiaa. Enkefaliitin aiheuttama BBB:n toimintahäiriö ja rakenteen muutokset pysyvät edelleen ensisijaisina tutkimuskohteina. Tietämys HSV-1

aiheuttamista häiriöistä keskushermostossa edistää uusien ja turvallisten hoitomuotojen kehitystä (Liu ym., 2019).

4.2 SARS-CoV-2

Koronavirukset ovat RNA-virusia, jotka aiheuttavat ihmisillä yleisesti hengitystieinfektioita. SARS-CoV-2 aiheutti maailmanlaajuisen pandemian, joka alkoi 2019-vuoden lopulla. Myös aikaisempina vuosina on esiintynyt kahden koronaviruksen aiheuttamia epidemioita (SARS-CoV ja MERS-CoV). Näiden virusinfektion saaneiden henkilöiden joukossa on esiintynyt neurologisia häiriöitä, kuten neuropatiaa ja myopatiaa, Bickerstaff brainstem -aivotulehdusta sekä Guillain-Barrén syndroomaa. Nämä neurologiset sairaudet ovat esiintyneet noin kahdesta kolmeen viikkoon tyypillisten oireiden ilmennettyä ja vain harvoilla potilailla. Neurologisten häiriöiden laajuutta on kuitenkin väheksytty sekä alidiagnosoitu aiemmissa epidemioissa. Koskien SARS-CoV-2 aiheuttamia tapauksia useita tutkimuksia on suoritettu neurologisten häiriöiden tutkimiseksi. Kiinan Wuhanissa suoritettiin tutkimus 214 potilaan joukolla, joilla esiintyi taudin vakava muoto. Heistä 36,4 %:lla esiintyi neurologisia oireita. Oireisiin kuuluivat akuutit aivoverisuonisairaudet, tajunnan heikkeneminen sekä luustolihaksien oireet. Toinen tutkimus suoritettiin Ranskan Strasbourgissa, jossa kohderyhmänä oli tehohoidossa olleet koronapotilaat. Heistä 84 %:lla esiintyi agitaatiota, sekavuutta sekä häiriöitä kortikospinaalisessa radassa. Neurologisten vaurioiden aiheuttajaksi on epäilty vakavaa hypoksemiaa ja hypoksiaa, viruksen aiheuttamaa tulehdustilan käynnistymistä sekä viruksen pääsyä aivoihin (Wouk ym., 2021).

SARS-CoV-2 aiheuttama infektio alkaa elimistössä, kun viruksen S1-piikkiproteiini sitoutuu isännän ACE2-reseptoriin. Ihmisten aivot ilmentävät korkealla tasolla ACE2-proteiinia, joka voi toimia kulkureittinä virukselle keskushermostoon (Wouk ym., 2021). Viruksen kulku keskushermostoon on ajateltu tapahtuvan hematogeenisesti tai retrogradisia reittejä käyttämällä (Chen & Li, 2021). Koronavirusinfektion on todettu aiheuttaneen myös aivokalvotulehdus/aivotulehdus tapauksen. Vaikka nenänielusta otettu näyte oli potilaalla negatiivinen, selkäydinnäyte sisälsi viruksen RNA:ta, josta taudinaiheuttaja saatiin selville (Moriguchi ym., 2020).

SARS-CoV-2 saa aikaan elimistössä lisääntyneen tulehdussolujen tuotannon ja näin myös sytokiniinien tuotannon, jotka aikaansaavat erilaisia immuunivälitteisiä prosesseja. On esitetty, että viruksen aiheuttamat häiriöt veri-aivoesteessä, sekä sen aiheuttama sytokiniini-tason nousu,

ovat syy useaan erilaiseen pandemian aikana havaittuun neurologiseen sairauteen. Tästä esimerkkitapauksena on post-enkefaliittista epilepsiaa sairastanut henkilö. Potilas oli yli kaksi vuotta ilman kohtauksia ja sairaus oli saatu hänellä hyvin kuriin. Virustartunnan saaminen laukaisi hänellä kohtaukset kuitenkin jo infektion alkuvaiheessa. Koronaviruksella ja neurologisilla sairauksilla on selvä yhteys, vaikka tutkimukset aiheesta ovatkin vielä alkuvaiheessa. Tartunnan saaneiden pitkäaikainen seuranta onkin tulevaisuudessa hyvin tärkeää viruksen ja neurologisten häiriöiden yhteyden selvittämiseksi (Wouk ym., 2021).

4.3 HIV-1

HI-virukset (human immunodeficiency virus) ovat retroviruksia, jotka aiheuttavat keskushermostoon päästessään monenlaisia neurologisia häiriöitä. Vuonna 2018 HI-viruksen infektoimia henkilöitä arvioitiin olevan melkein 40 miljoona ympäri maailmaa. Jopa 70 %:lle infektoituneista henkilöistä kehittyy jonkinlainen neurologinen sairaus infektion aikana. Neurologiset oireet riippuvat infektion etenemisen vaiheesta, immunosuppression eli immuunivasteen heikentymisen asteesta sekä, onko infektoituneella henkilöllä käytössä antiretroviraalinen lääkitys (Paruk & Bhigjee, 2021).

Jo HIV-infektion alkuvaiheissa virus läpäisee veri-aivoesteen ja pääsee käsiksi keskushermostoon. Keskushermostoon päästessään HIV-1 ei infektoi hermosoluja suoraan vaan aiheuttaa vahinkoa epäsuorasti. Virus saa aikaan aivokudoksessa aktivoituneiden ja osaksi infektoituneiden mikroglija- ja makrofagisolujen kertymisen. Nämä solut vapauttavat neurotoksisia välittäjäaineita, joita ovat erilaiset säätelytekijät ja virusproteiinit. Tästä seuraa erilaisten neurologisten häiriöiden kehittyminen. HIV-1 aiheuttamia neurokognitiivisia häiriöitä voidaan jakaa kolmeen luokkaan. Näihin kuuluvat dementia, lievät neurokognitiiviset häiriöt sekä oireettomat neurokognitiiviset häiriöt. HI-viruksen aiheuttamaan dementiaan liittyy erilaiset tunnehäiriöt, kuten apatia ja sosiaalinen vetäytyminen ja motoriset poikkeavuudet, joihin kuuluvat muun muassa heikkous, ataksia ja vapina. Myös neurokognitiiviset häiriöt, kuten huono keskittymiskyky ja hajamielisyys, kuuluvat dementian oireisiin. Dementiaa esiintyy etenkin hoitamattomilla henkilöillä, joilla infektio on edennyt jo pitkälle. Vaikka yleisesti viruksen aiheuttamia neurokognitiivisia häiriöitä ilmenee vasta sairauden edetessä pidemmälle, viruksen RNA:ta voidaan löytää selkäydinnesteestä koko

infektion ajan. Antiretroviraalisen lääkityksen myötä dementian esiintyvyys on kuitenkin laskenut huomattavasti (Yadav & Collman, 2009).

On havaittu, että HIV-1 aiheuttama neurologinen vaurio aiheutuu asteittaisesti, ja alkaa kehittymään monilla potilailla jo infektion alkuvaiheissa. HIV-1 aiheuttamassa virusperäisessä aivotulehduksessa hermosolujen infektointi on poikkeuksellinen. Virus replikoituu tehokkaasti perivaskulaarisissa makrofageissa ja mikroglia soluissa. HIV-1 aiheuttaa useita neuropatologisia poikkeavuuksia aivokudokseen, jotka ovat yhdistetty viruksen aiheuttamaan enkefaliittiin. Näitä poikkeavuuksia ovat muun muassa makrofagien infiltraatio ja akkumulaatio, mikrogliaalisten nodulusten eli kyhmyjen sekä monitumaisten jättisolujen muodostuminen valkoiseen ja harmaaseen aineeseen. Myös aksoneiden myeliinikato sekä synaptisten yhteyksien menetys on yhdistetty enkefaliittiin (Yadav & Collman, 2009).

HIV-infektion aiheuttamat neurologiset vauriot ovat mittavia ja on johtanut erilaisten hoitomuotojen kehittymiseen. Varsinkin spesifisten monosyytti/makrofagi-aktivaatiomekanismien tunnistaminen on ollut tärkeässä asemassa tutkimuksessa (Yadav & Collman, 2009).

Antiretroviraalinen hoito (Anti-retroviral therapy, ART) on vähentänyt huomattavasti HIV-1 aiheuttaman dementian ilmaantuvuutta sekä lisännyt selviytymisen mahdollisuutta. Myös viruksen aiheuttaman enkefaliitin patologiset löydökset ovat vähentyneet. ART-hoitoa käyttävillä henkilöillä neurologisten häiriöiden takana ei uskota olevan neuronikatoa, vaan kroonisen hermostotulehduksen aiheuttamat neuroneiden toiminnalliset muutokset. ART itsessään aiheuttaa myös neurotoksisia vaikutuksia johtaen neurologisiin komplikaatioihin. Myös hoidosta huolimatta keskushermoston spesifinen rakenne muodostaa edelleen esteen viruksen täydelliselle hävittämiselle (Paruk & Bhigjee, 2021). Tutkimukset osoittavat, että varsinkin perisyytit toimivat virusvarastona muodostaen latentin tulehdustilan (Chen & Li, 2021). Vaikka ART vähentää plasman viruskuormaa melkein huomaamattomalle tasolle, keskushermosto toimii todennäköisesti infektiossa virusvarastona. ART:n keskushermoston läpäisevyys on ollut myös tutkiminnan kohteena (Paruk & Bhigjee, 2021).

5. Yhteenveto

Veri-aivoesteen rooli on kiistatta hyvin tärkeä aivojen ja koko kehon homeostaasille. Sen rakenteen kompleksisuus ja spesifisyys muodostavat toimivan rajapinnan verenkierron ja keskushermoston väliselle vuorovaikutukselle. Esteen suojaavuudesta huolimatta monet patogeenit, kuten virukset, ovat kehittäneet joukon erilaisia mekanismeja veri-aivoesteen läpäisyyn. Mekanismin erilaisuudesta huolimatta virusten aiheuttamissa infektioissa ja kulkeutumisissa on paljon yhteneväisyyksiä, jotka kulminoituvat veri-aivoesteen rakenteen heikentämiseen sekä aivojen parenkymin solujen infektointiin. Huomattavaa on, että mekanismit ovat vielä hyvin tuntemattomia sekä niitä on tutkittu lähinnä eläintautimalleilla. Tutkimukset virusten kulkumekanismeista ovat lisääntyneet ja tarkentuneet huomattavasti 2000-luvulla, mikä on erityisen tärkeää hoitomuotojen kehittämiseksi erilaisiin virusinfektioihin. Neurologiset häiriöt ovat mittavia ja moninaisia useissa neurotrooppisten virusten aiheuttamissa infektioissa. Lääkkeiden kehittäminen tiettyjen virusten aiheuttamiin infektioihin vaatii lisää tutkimuksia. Tärkeässä asemassa on etenkin virusten käyttämien infektointimekanismien selvittäminen sekä virusten keskushermostoon aiheuttamien vaikutuksien määrittäminen solutasolla.

Lähteet

- Abbott, N. J., Patabendige, A. A. K., Dolman, D. E. M., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 37, Issue 1, pp. 13–25). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>
- Afonso, P. v., Ozden, S., Cumont, M. C., Seilhean, D., Cartier, L., Rezaie, P., Mason, S., Lambert, S., Huerre, M., Gessain, A., Couraud, P. O., Pique, C., Ceccaldi, P. E., & Romero, I. A. (2008). Alteration of blood-brain barrier integrity by retroviral infection. *PLoS Pathogens*, 4(11). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000205>
- Bramley, J. C., Drummond, C. G., Lennemann, N. J., Good, C. A., Kim, K. S., & Coyne, C. B. (2017). A Three-Dimensional Cell Culture System To Model RNA Virus Infections at the Blood-Brain Barrier. *MSphere*, 2(3). <https://doi.org/10.1128/msphere.00206-17>

- Cain, M. D., Salimi, H., Gong, Y., Yang, L., Hamilton, S. L., Heffernan, J. R., Hou, J., Miller, M. J., & Klein, R. S. (2017). Virus entry and replication in the brain precedes blood-brain barrier disruption during intranasal alphavirus infection. *Journal of Neuroimmunology*, *308*, 118–130. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.04.008>
- Chen, Z., & Li, G. (2021). Immune response and blood–brain barrier dysfunction during viral neuroinvasion. *Innate Immunity*, *27*(2), 109–117. <https://doi.org/10.1177/1753425920954281>
- Engelhardt, B., & Coisne, C. (2011). Fluids and barriers of the CNS establish immune privilege by confining immune surveillance to a two-walled castle moat surrounding the CNS castle. In *Fluids and Barriers of the CNS* (Vol. 8, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-4>
- Hou, J., Baker, L. A., Zhou, L., & Klein, R. S. (2016). Viral interactions with the blood-brain barrier: old dog, new tricks. In *Tissue Barriers* (Vol. 4, Issue 1). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1142492>
- Huang, X., Hussain, B., & Chang, J. (2021). Peripheral inflammation and blood–brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *27*(1), 36–47. <https://doi.org/10.1111/cns.13569>
- Kubotera, H., Ikeshima-Kataoka, H., Hatashita, Y., Allegra Mascaro, A. L., Pavone, F. S., & Inoue, T. (2019). Astrocytic endfeet re-cover blood vessels after removal by laser ablation. *Scientific Reports*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37419-4>
- Liu, H., Qiu, K., He, Q., Lei, Q., & Lu, W. (2019). Mechanisms of Blood-Brain Barrier Disruption in Herpes Simplex Encephalitis. In *Journal of Neuroimmune Pharmacology* (Vol. 14, Issue 2, pp. 157–172). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11481-018-9821-6>
- Miller, F., Afonso, P. v., Gessain, A., & Ceccaldi, P. E. (2012). Blood-brain barrier and retroviral infections. In *Virulence* (Vol. 3, Issue 2, pp. 222–229). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/viru.19697>
- Miner, J. J., & Diamond, M. S. (2016). Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 38, pp. 18–23). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.10.008>

- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Ogihara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., ... Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*, *94*, 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Mustafá, Y. M., Meuren, L. M., Coelho, S. V. A., & de Arruda, L. B. (2019). Pathways exploited by flaviviruses to counteract the blood-brain barrier and invade the central nervous system. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10, Issue MAR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00525>
- Paruk, H. F., & Bhigjee, A. I. (2021). Review of the neurological aspects of HIV infection. In *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 425). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117453>
- Spindler, K. R., & Hsu, T. H. (2012). Viral disruption of the blood-brain barrier. In *Trends in Microbiology* (Vol. 20, Issue 6, pp. 282–290). <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.03.009>
- Welcome, M. O., & Mastorakis, N. E. (2021). Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. In *Inflammopharmacology* (Vol. 29, Issue 4, pp. 939–963). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00806-x>
- Wouk, J., Rechenchoski, D. Z., Rodrigues, B. C. D., Ribelato, E. V., & Faccin-Galhardi, L. C. (2021). Viral infections and their relationship to neurological disorders. In *Archives of Virology* (Vol. 166, Issue 3, pp. 733–753). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-04959-6>
- Yadav, A., & Collman, R. G. (2009). CNS inflammation and macrophage/microglial biology associated with HIV-1 infection. In *Journal of Neuroimmune Pharmacology* (Vol. 4, Issue 4, pp. 430–447). <https://doi.org/10.1007/s11481-009-9174-2>