

Katja Kanninen ja Tarja Malm

Eksosomit aivosairauksissa – solujenvälisen kommunikoinnin uusi muoto

Eksosomit ovat lipidikalvon rajaamia vesikkelejä, jotka sisältävät runsaasti erilaisia molekyylejä kuten proteiineja, nukleiinihappoja ja aineenvaihduntatuotteita. Lähes kaikki elimistön solut kykenevät erittämään niitä. Eksosomit kulkeutuvat elimistössä pitkiäkin matkoja muun muassa verenkierron mukana ja kykenevät sisältämiensä molekyyliden avulla muuttamaan vastaanottajasolun toimintaa. Eksosomien sisältämien molekyyliden määrän ja koostumuksen on osoitettu muuttuvan eri taudeissa, minkä vuoksi eksosomeja voidaan hyödyntää sairauksien diagnostiikassa. Lisäksi eksosomeja on myös mahdollista valjastaa sairauksien hoitokeinoksi, sillä ne pystyvät kuljettamaan terapeuttisia molekyylejä elimistössä. Esittelemme eksosomien biologiaa ja toimintaa keskushermostosairauksissa, lähinnä Alzheimerin taudissa ja aivoinfarktissa.

Eksosomit ovat pieniä kaksoislipidikalvon rajaamia vesikkelejä, joita solut erittävät ympäröiviin kudoksiin ja elimistön nesteisiin (1). Eksosomien olemassaolo havaittiin jo kolmisenkymmentä vuotta sitten, mutta vasta viimeaikaiset tutkimustulokset ovat osoittaneet niiden merkityksen solujenvälisessä vuorovaikutuksessa (2). Eksosomien sisältämät proteiinit, nukleiinihapot ja muut molekyylit siirtyvät kohdesoluun ja aiheuttavat muutoksia solun toiminnassa. Tämä saattaa tulevaisuudessa mahdollistaa eksosomien käytön terapeuttisissa sovelluksissa virusvektoreiden tai liposomien kaltaisina kuljettimina (3). Eksosomien kyky päästä veri-aivoesteen läpi tekee niistä erittäin potentiaalisen hoitomuodon erityisesti keskushermostosairauksiin, joissa veriaivoesteen läpäisemättömyys vaikeuttaa tavanomaista lääkekehitystä. Koska eksosomien sisältö muuttuu tautien yhteydessä, on myös mahdollista, että eksosomeja hyödynnetään tulevaisuudessa lääketieteellisessä diagnostiikassa (1).

Mitä eksosomit ovat?

Solut ja soluvälitila sisältävät lukuisia erilaisia vesikkelejä eli lipidikalvolla ympäröityjä ra-

kenteita, jotka sisältävät nesteitä ja makromolekyylejä. Vesikkelit ovat tärkeitä useissa solun toiminnoissa kuten molekyyliden säilyttämisessä, kuljetuksessa ja varastoinnissa. Solun erittämät vesikkelit ovat lysosomeja pienempiä vesikkelirakenteita, jotka voidaan karkeasti jakaa kolmeen eri alaryhmään kokonsa ja muodostumistapansa perusteella. Yleisimmät soluista vapautuvat vesikkelityypit on esitetty **TAULUKOSSA**.

Eksosomit voidaan erotella muista solujen erittämistä vesikkeleistä muun muassa kokonsa perusteella (4). Ne sisältävät proteiineja ja lähetti-RNA-molekyylejä sekä useita satoja lipidejä ja pieniä ei-koodaavia RNA-molekyylejä. ExoCarta-tietokanta ylläpitää julkaistun

TAULUKKO. Soluista vapautuvat vesikkelit.

Vesikkeli-tyyppi	Vesikkelin halkaisija	Vesikkelin muodostuminen
Eksosomi	30–100 nm	Muodostuvat endosomaalisesti
Mikrohiukkanen/ektosomi	50–1 000 nm	Muodostuvat solukalvon kuroutumina
Apoptoottinen kappale	800–5 000 nm	Vapautuvat ohjelmointuneen solukuoleman kautta kuolevista soluista

kirjallisuuden perusteella listaa eksosomien sisältämistä proteiineista, RNA-molekyyleistä ja lipideistä (www.exocarta.org). Eri solutyyp-
pien erittämistä eksosomeista löytyy kaikille eksosomeille ominaisia tuntomerkkejä, kuten niiden rakenteeseen ja biogeneesiin tarvittavia proteiineja. Kaksoislipidikalvolla esiintyviä proteiineja kuten tetraspaniineja voidaan yhdessä muiden proteiinien kanssa käyttää eksosomien erottamiseen muista erikokoisista vesikkeleistä. Eri solutyyp-
pien vapauttamat eksosomit kuitenkin myös poikkeavat toisistaan. Tämä mahdollistaa eksosomien alkuperän paikantamisen (5). Eksosomien ajateltiin aluksi olevan vain solujen tapa päästä eroon tarpeet-
tomista proteiineista. Vasta hiljattain on huomattu, että eksosomeilla on suuri merkitys solujen välisessä vuorovaikutuksessa eri taudeissa ja että ne voivat jopa levittää sairauksia aiheut-
tavia proteiineja. On esimerkiksi mahdollista eristää eksosomeja verenkierrosta ja tunnistaa niiden kantavan hermosoluista peräisin olevia molekyylejä. Siten elimistön verenkierrossa kiertäviä eksosomeja voidaan pitää eräänlaisena ikkunana aivoissa tapahtuviin muutoksiin. Se, miten eksosomit läpäisevät veri-aivoesteen fysiologisissa olosuhteissa, on vielä pitkälti sel-
vittämättä, mutta saattaa tapahtua muun muassa transsytoosivälitteisesti (6,7).

Synty ja kulkeutuminen

Eksosomien muodostuminen on kaksivaihei-
nen tapahtuma (1,4). Eksosomien muodostuminen alkaa solukalvolta, joka kuroutuu ja muodostaa solun sisään varhaisen vaiheen endosomin, joka sisältää solujen välitilassa olevia molekyylejä. Eksosomien muodostumiseen tarvitaan tarkasti säädelty proteiinikoneisto. Parhaiten tunnettu proteiinikompleksi, joka tätä säätelee, on ESCRT (endosomal sorting complexes required for transport) (8). Muodostumisen ensimmäisessä vaiheessa, ennen kuin solun ulkokalvo alkaa kuroutua sisäänpäin (**KUVA**), kuroutumiskohtaan siirtyy tetraspaniini-proteiineja, erityisesti CD9- ja CD63-proteiineja. Seuraavaksi paikalle rekrytoituu ESCRT-proteiinikompleksi. ESCRT-proteiineja on toistaiseksi tunnistettu neljä erilaista,

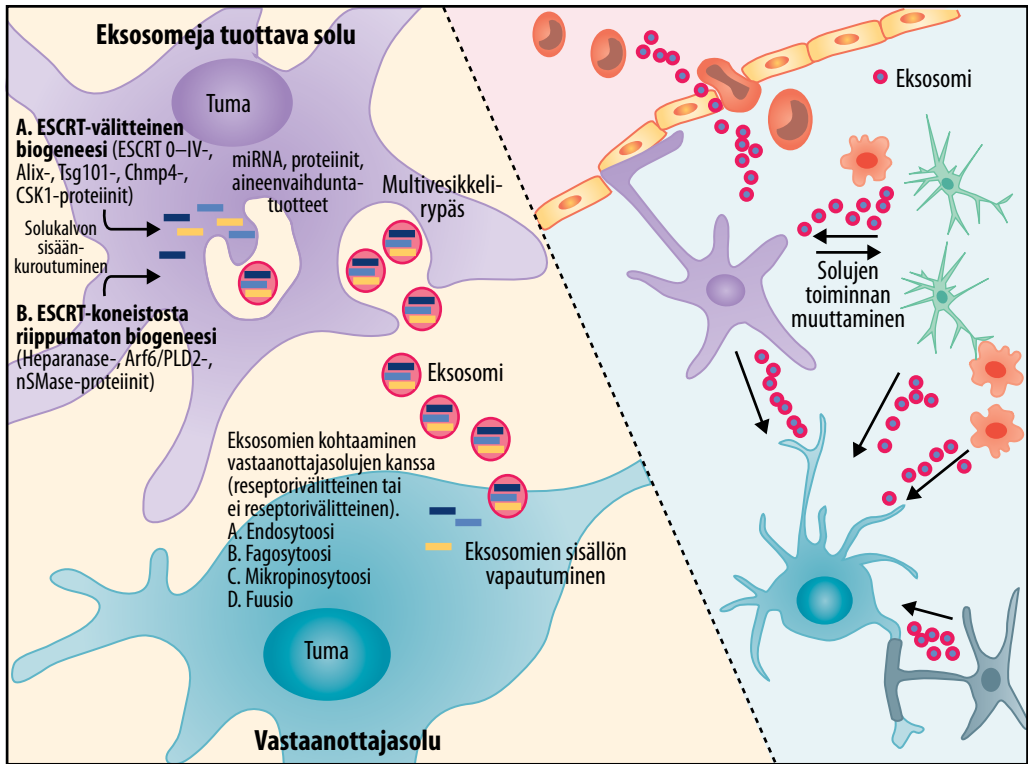
joista jokaisella on oma tärkeä roolinsa vesikke-
lin muodostumisen eri vaiheissa. On kuitenkin havaittu, että ESCRT-proteiinikompleksi ei ole välttämätön vesikkelin muodostumisessa, vaan eksosomeja voi syntyä myös ESCRT-protei-
ineista riippumatonta biogeneesireittiä pitkin (8).

Kypsyvä endosomikalvo kuroutuu sisään-
päin ja ottaa sisäänsä soluliman proteiineja, nukleiinihappoja ja aineenvaihduntatuotteita muodostaen näin vesikkelejä eli eksosomeja endosomin sisään. Tätä muodostuvaa raken-
netta kutsutaan multivesikkeliryppääksi. Eksosomit vapautuvat solusta, kun multivesikkeli-
rypäs yhdistyy solukalvoon. Eksosomit toimivat biologisesti toiminnallisten molekyyl-
ien kuljettimina mutta voivat myös poistaa soluista tarpeettomia ainesosia.

Samoin kuin eksosomien muodostuminen, myös niiden vapautuminen on tarkkaan sää-
deltyä ja useiden eri proteiinien välittämää (8). Vapauduttuaan isäntäsolusta eksosomit voivat vaikuttaa paikallisesti tai kulkeutua elimistössä pitkiäkin matkoja pääosin verenkierron välityk-
sellä. Kudosten lisäksi eksosomeja havaitaan elimistön nesteissä, kuten plasmassa, syljessä, aivo-selkäydinnesteessä, virtsassa ja rintamai-
dossa, mikä voisi mahdollistaa niiden laajamit-
taisen käytön diagnostiikassa (4).

Mitä eksosomit tekevät?

Eksosomit osallistuvat tärkeisiin solutoimintoi-
hin kuten solujenväliseen viestintään, immu-
nipuolustukseen ja solujenväliseen molekyyl-
ien siirtoon (9). Solujenvälisen kommunikointi on monisoluisen elimistön toiminnan perusedelly-
tys. Solujenvälisen viestien välittäjinä on tavat-
tu pitää molekyylejä kuten hormoneja, mutta uusimpien tutkimustulosten mukaan myös eksosomit ovat merkittäviä tiedon välittäjiä. Eksosomin sisällön voidaankin ajatella kertovan solun tilasta ja siirtävän tätä tietoa toisiin solui-
hin. Eksosomit kommunikoivat solujen kanssa usealla eri tavalla. Vastaanottajasolut voivat ot-
taa eksosomeja sisäänsä useilla eri tavoilla (8). Eksosomi voi fuusioitua vastaanottajasolun solukalvon kanssa tai vastaanottajasolu voi ot-
taa eksosomin sisäänsä endosytoosivälitteisesti,



KUVA. ESCRT-proteiinikompleksi säätelee eksosomien muodostumista (biogeneesiä).

fagocytoosin kautta tai mikropinosytoosilla. Se, millä mekanismeilla eksosomit menevät vastaanottajasoluun, riippuu solutyypistä ja sen fysiologisesta tilasta (8). Eksosomit voivat aktivoida kohdesolun sitoutumalla sen solukalvoreseptoriin ja tyhjentää sisältönsä vastaanottajasolun sisälle tai vapauttaa sisältönsä soluvälitilaan (4). Esimerkiksi ATP-molekyylien sitoutumisesta vesikkelin pinnalla oleviin reseptoreihin aiheutuu sytokiinien vapautuminen soluvälitilaan (10). Lisäksi eksosomien sitoutuminen kohdesolun reseptoreihin aktivoi lukuisia solunsisäisiä signaalintireittejä. Vesikkelin kohdesoluun vapauttat molekyylit, kuten pienet RNA-molekyylit, taas vaikuttavat kohdesoluihin säätelämällä geenien ilmentymistä (6).

Solujen erittämien vesikkelien rooli immuunipuolustuksessa on kompleksinen ja paljon tutkittu. Vesikkelit toimivat synnynnäisessä immunitetissä muun muassa viestinviejinä ja tulehdusreaktion säätelijöinä. Lisäksi vesikkelit ovat keskeisessä roolissa raskauden aikana em-

bryonaalisessa kehityksessä sekä viestinviejinä äidin ja kehittyvän lapsen välillä (6). Sen lisäksi, että eksosomeilla on lukuisia fysiologisia tehtäviä terveessä elimistössä, niiden toiminnan on osoitettu muuttuvan sairauksien yhteydessä.

Eksosomit aivosairauksissa

Suurin osa tutkimuksesta, joka liittyy mahdollisuuksiin hyödyntää eksosomeja diagnostiikassa ja sairauksien hoidossa, liittyy syöpäsairauksiin (11). Lisäksi eksosomien on osoitettu olevan tärkeitä myös sydän- ja verisuonitaudeissa, maksasairauksissa ja diabeteksessa. Viime vuosina on kuitenkin virinnyt yhä enemmän kiinnostusta eksosomien hyödyntämismahdollisuuksiin myös aivosairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa ja aivoinfarktissa. Näiden yleisimpien aivosairauksien lisäksi eksosomeja on tutkittu myös muun muassa Parkinsonin taudin ja amyotrofisen lateraaliskleroosin yhteydessä (12).

Alzheimerin tauti on yleisin dementiaa aiheuttava etenevä muistisairaus, jonka patofysiologia on monimutkainen. Ainoastaan vajaassa 10 %:ssa tapauksista tauti on perinnöllinen ja johtuu mutaatioista amyloidiprekursoriproteiini- (*APP*), preseniliini 1 tai 2 (*PS1*, *PS2*)-geeneissä. Sekä perinnöllistä että hankinnaista muotoa sairastavien potilaiden aivoissa havaitaan beeta-amyloidista koostuvia soluvälitilan amyloidiplakkeja, solunsisäisiä tau-proteiinikertymiä, hermosolujen tuhoutumista, hapettumisvaurioita ja tulehdussolujen aktivaatiota (13). Koska parantavaa hoitoa sairauteen ei ole löydetty, varhaisen diagnosoinnin ja uusien hoitomuotojen kehittämisen tarve on valtava. Alzheimerin taudin ajatellaan johtuvan myrkyllisen beeta-amyloidipeptidin kertymisestä soluvälitilaan, mikä saa aikaan hermosolujen tuhoutumista ja tulehdussolujen aktivaatiota (13). Beeta-amyloidipeptidi kertyy *APP*:n amyloidogeenisena pilkkoutumistuotteena, Alzheimerin taudissa tavallista enemmän. Toinen taudille tyypillinen patologinen piirre on tau-proteiinin tavallista voimakkaampi fosforyloituminen, mikä johtaa sen fibrilloitumiseen ja tau-filamenttien kertymiseen hermosolujen sisälle. Tämä vaikeuttaa hermosolujen toimintaa ja johtaa niiden kuolemaan. Nämä kaksi patologista piirrettä, amyloidiplakit ja tau-filamenttejen kertyminen, ovat kytköksissä toisiinsa, joskin on vielä epäselvää, miten tauti tarkalleen ottaen alkaa. Molemmilla on keskeinen osansa taudin kehitymisessä (13).

Ensimmäiset tutkimukset eksosomeista Alzheimerin taudin yhteydessä tehtiin 2000-luvun alussa. Erityisesti viime vuosina aihe on innostanut yhä useampia tutkijoita, ja nykyisin hakuksanoilla ”exosome” ja ”Alzheimer’s disease” löytyy jo 76 julkaistua tieteellistä artikkelia. Suurin osa julkaisuista liittyy eksosomien käyttöön diagnostiikassa, sillä monissa tutkimuksissa on havaittu eksosomien sisältävän taudin muutoksille tyypillisiä proteiineja.

APP ja sen amyloidogeeninen pilkkoutumistuote, beeta-amyloidipeptidi, ovat eksosomien sisältämistä proteiineista tutkituimpia. Näiden

Eksosomeilla näyttäisi olevan merkittävä rooli Alzheimerin taudin muutosten leviämisen kannalta.

proteiinien löytyminen eksosomeista on luonnollista, kun otetaan huomioon niiden pilkkoutumispaikka solussa: suuri osa *APP*:n pilkkoutumisesta tapahtuu endosomeissa. Jo vuonna 2002 kaksi tutkimuslaboratoriota raportoi, että *APP* ja beeta-amyloidipeptidi kertyvät multivesikkeliryppäiden sisälle (14,15). Pian tämän jälkeen raportoitiin eksosomeille tyypillisten pintaproteiinien löytyminen Alzheimerin taudin hiirimallin hiirten aivokudoksesta ja beeta-amyloidipeptidiä sisältävien eksosomien erittyminen aivokudoksen soluvälitilaan (16). *APP*:n lisäksi myös sen pilkkomiseen osallistuvia proteaaseja on havaittu eksosomeissa (17). Nämä

tulokset johtivat hypoteesiin, jonka mukaan eksosomeilla näyttäisi olevan merkittävä rooli Alzheimerin taudin muutosten leviämisen kannalta, mutta saatavilla olevan tiedon perusteella muutokset eivät leviä yksinomaan eksosomien välityksellä. Esimerkiksi tau-poikkeavuuden on osoitettu leviävän eksosomien välityksellä (18,19). Alzheimerin tautiin liittyviä proteiineja sisältävien eksosomien on ajateltu olevan haitallisia hermosoluille ja lisäävän muun muassa niiden solukuolemaa (20). Toisaalta terveiden hermosolujen erittämät eksosomit voivat olla jopa hyödyllisiä Alzheimerin taudin yhteydessä, sillä niiden on osoitettu sitoutuvan beeta-amyloidipeptidiin ja lisäävän mikroglia-solujen kykyä puhdistaa tätä myrkyllistä proteiinia soluvälitilasta (21,22).

Aivoinfarkti on neljänneksi yleisin kuolinsyy Suomessa (23). Suomessa sen esiintyvyydeksi väestössä on vuoden 2009 alussa arvioitu 1,5 %, ja vaikka ikääntyminen onkin aivoinfarktin tärkein riskitekijä, on neljännes sairastuneista työikäisiä (24). Aivoverenkiertohäiriö syntyy valtimon tai laskimon tukkeutuessa. Veren virtaushäiriö johtaa aivojen iskeemiseen kudosvaurioon. Laskimonsisäinen liuotushoito soveltuu hoitomuodoksi tapauksissa, joissa oireiden alkamisesta on kulunut enintään neljä ja puoli tuntia. Lyhyen terapeutin aikaikkunan ja haittavaikutustensa vuoksi liotushoito soveltuu vain pienelle osalle potilaista. Varhainen diagnosointi ja uusien lääkehoitojen kehittämi-

nen ovatkin erityisen tärkeitä myös aivoinfarktin yhteydessä.

Tutkimuksia eksosomeista aivoinfarktissa on selvästi vähemmän kuin Alzheimerin tautiin liittyviä. Hakusanoilla ”exosome” ja ”stroke” löytyy 30 julkaistua tieteellistä artikkelia. Jyr-sijämalleilla tehdyt kokeet ovat osoittaneet suonensisäisesti annettujen eksosomien suojaavan aivoinfarktin aiheuttamalta kudostuholta ja lisäävän toiminnallista parantumista (25). Näitä suojaavia eksosomeja on eristetty kantasoluista, erityisesti mesenkymaalista kantasoluista, jotka erittävät suuria määriä eksosomeja. Mesenkymaalisten kantasolujen on useissa tutkimuksissa osoitettu suojaavan aivoinfarktilta (26). Uusimman tutkimustiedon perusteella voidaankin ajatella, että siirretyt kantasolut suojaavat ainakin osittain kudostuholta erittämensä eksosomien välityksellä (27). Mesenkymaalisten kantasolujen on lisäksi osoitettu olevan suojaavia esimerkiksi jyr-sijöiden aivovammamalleissa (28,29).

Vielä ei tarkoin ymmärretä, mitkä eksosomien sisältämät molekyylit saavat aikaan eksosomien suojaavan vaikutuksen. Solujen erittämien eksosomien sisältämien proteiinien koostumus riippuu suuresti solutyypistä (27,30). Joidenkin eksosomien sisältämien pienten RNA-molekyylien (mikro-RNA:t), kuten miR-133:n ja miR-22:n, on osoitettu välittävän suojaavaa vaikutusta (31,32). MiR-219:n on puolestaan todettu lisäävän keskushermoston remyelinaatiota, mikä on tärkeää hermosoluja suojaavan myeliinikerroksen rappeutumisen myötä etenevien tautien yhteydessä (33,34). Vielä ei kuitenkaan tiedetä, mikä yksittäinen miRNA-molekyyli on vastuussa suojaavasta vaikutuksesta, sillä soluilta eristettävät eksosomit sisältävät varsin laajasti erilaisia miRNA-molekyyliä. Siksi ei tiedetä, riittävätkö vain yhtä miRNA-molekyyliä kantavat, esimerkiksi synteettiset eksosomit suotuisan vaikutuksen aikaansaamiseen. Eksosomeja voitaisiin antaa hoitomuotona ääreisverenkierron kautta. Alustavissa tutkimuksissa on nimittäin osoitettu eksosomien pääsevän verenkierron kautta annettuina myös aivokudokseen (35). Eksosomien kalvon pintaproteiineja voidaan muokata siten, että ne kulkeutuvat suoraan aivokudokseen

Ydinasiat

- ▶ Eksosomit ovat tärkeitä solujenvälisessä vuorovaikutuksessa.
- ▶ Eksosomien sisältö muuttuu eri tautien yhteydessä.
- ▶ Tulevaisuudessa voi olla mahdollista käyttää eksosomeja aivosairauksien diagnostiikassa ja hoidossa.

(35). Aivoinfarktissa tapahtuva veri-aivoesteen rikkoutuminen oletettavasti vielä lisää eksosomien kulkeutumista sairastuneeseen kudokseen.

Eksosomit aivosairauksien diagnosoinnissa?

Eksosomien on osoitettu olevan lupaava uusi tulokas aivosairauksien kliinisessä diagnostiikassa, sillä niiden sisältämien molekyyliden, erityisesti proteiinien ja mikro-RNA-molekyylien pitoisuudet elimistön nesteissä muuttuvat aivosairauksien yhteydessä (1). Verinäytteiden lisäksi voisi erityisesti aivo-selkäydinnesteestä eristetty eksosominäyte mahdollistaa Alzheimerin taudin varhaisdiagnoosiin, sillä aivo-selkäydinnesteinäytteiden tau- ja beeta-amyloidipeptidipitoisuuksien on osoitettu liittyvän taudin kehittymiseen (36). Alzheimer-potilaiden aivo-selkäydinnesteistä eristettyjen eksosomien onkin havaittu sisältävän useita miRNA-molekyyliä, joiden ilmentyminen on muuttunut verrattuna terveisiin henkilöihin (37,38). Erityisen merkityksellistä on, että nesteistä eristetyistä eksosomeista saadaan tietoa aivoissa tapahtuvista muutoksista. Toisin kuin verenkierrossa vapaana kulkevat molekyylit, eksosomien sisällä olevat molekyylit ja tautiproteiinit ovat kaksoislipidikalvon ympäröimiä ja siten suojassa pilkkoutumiselta. Tämä mahdollistaa eksosomien käyttämisen aivoissa tapahtuvien muutosten tutkimiseen.

Eksosomeja voidaan eristää elimistön nesteistä. Menetelmät eksosomien eristämiseksi

ovat vielä varhaisessa kehitysvaiheessa, sillä ne perustuvat usein hyvinkin aikaavieviin puhdistamismenetelmiin. Eristysmenetelmissä eksosomit erotellaan muista vesikkeleistä kokonsa, tiheydensä ja biokemiallisten ominaisuuksiensa perusteella (39). Yleensä eristysmenetelmiin liittyy useita ultrasentrifugointivaiheita. Jotta eksosomidiagnostiikka saadaan laajaan käyttöön, tulee eristysmenetelmiä kehittää entisestään. Vaikka ultrasentrifugointimenetelmät ovat nykyisin paras keino eksosomien puhdistamiseen, uudet menetelmät, kuten vasta-ainesiin konjugoidut helmet, voivat tulevaisuudessa helpottaa eksosomien eristystä (40). Menetelmien kehittymisen myötä eksosomeista saattaa tulevaisuudessa tulla merkittäviä biomarkkereita aivosairauksien diagnostiikkaan.

Uusi lähestymistapa aivosairauksien hoitoon?

Eksosomit olisivat käteviä työkaluja aivosairauksien hoidossa: turvallisia, haluttuun kudokseen tai soluun kohdennettavia ja veri-aivoesteen läpäiseviä. Eksosomeja voisi esimerkiksi olla mahdollista käyttää liposomeille tai virusvektoreille vaihtoehtoisina, turvallisinä terapeuttisten molekyylien kuljettimina, sillä niillä on useita kuljettimilta vaadittavia ja toivottuja ominaisuuksia, kuten vähäinen tai kokonaan puuttuva toksisuus, pieni koko ja luonnollinen ilmentyminen (3). Niitä on myös mahdollista kohdistaa haluttuihin soluihin aiheuttamalla tiettyjen proteiinien ilmentäminen eksosomin pinnalla. Lisäksi eksosomin kaksoislipidikalvo suojaaa sen sisältöä hajotukselta. Haluttujen molekyylien siirtäminen eksosomin sisään muuttamatta sen biologisia ominaisuuksia on kuitenkin

kin edelleen haasteellista ja vaatii menetelmäkehitystä tullakseen toimivaksi hoitomuodoksi (3). Lisäksi tulevaisuudessa voisi myös olla mahdollista käyttää potilaista eristettyjä eksosomeja taudin etenemisen ja mahdollisen hoidon tehon seurantaan.

Eksosomipohjaiset lääkevalmisteet kuuluvat biologisten lääkeaineiden piiriin, ja niiden kliinistä kehitystä säädellään (41). Heterogeenisen biologisen valmisteen tuotantoerien samankaltaistaminen on vaikeaa, ja erityisesti vaihtelun minimoiminen on tuotannollinen kysymys, johon tulee vastata ennen kuin lääkekehitysstandardien mukainen kliininen kehitys voidaan aloittaa. Pienetkin muutokset tuotanto-olosuhteissa voivat vaikuttaa eksosomien sisältämien biologisesti aktiivisten molekyylien määrään ja siten niiden vaikutuksiin elimistössä. Siksi onkin odotettavissa, että eksosomivalmisteisiin perustuvat sovellukset saattaisivat olla käytettävissä vasta vuosikymmenen tai kahden kuluttua. Kesäkuussa 2016 on kuitenkin clinicaltrials.gov-tietokantaan listattu yhteensä 28 kliinistä koetta, joissa eksosomivalmisteita testataan muun muassa syöpäpotilailla.

Lopuksi

Uusien herkkien analyysimenetelmien kehittyminen viimevuosien aikana on vauhdittanut eksosomitutkimuksen etenemistä. Jotta eksosomien käyttö saadaan osaksi jokapäiväistä diagnostiikkaa ja hoitoa, tarvitaan kuitenkin vielä paljon tutkimusta. Sitä mukaa kuin eksosomeista saadaan uutta tietoa, avautuu uusia mahdollisuuksia eksosomitekniologian hyödyntämiseksi erilaisten sairauksien diagnosoinnissa ja hoidossa. ■

KATJA KANNINEN, PhD, dosentti, akatemiatutkija

TARJA MALM, PhD, dosentti, akatemiatutkija, apulaisprofessori

Neurobiologian laitos, A. I. Virtanen -instituutti, Itä-Suomen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Katja Kanninen: Apuraha (Emil Aaltosen säätiö, Orion Farnos tutkimussäätiö, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö, Suomen Aivosäätiö, Suomen Akatemia)

Tarja Malm: Apuraha (Suomen Akatemia), asiantuntijapalkkio (Emil Aaltosen Säätiö)

KIRJALLISUUTTA

1. Kanninen KM, Bister N, Koistinaho J, Malm T. Exosomes as new diagnostic tools in CNS diseases. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862:403–10.
2. Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, ym. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987;262:9412–20.
3. O'Loughlin AJ, Woffindale CA, Wood MJ. Exosomes and the emerging field of exosome-based gene therapy. *Curr Gene Ther* 2012;12:262–74.
4. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014;30: 255–89.
5. van Niel G, Porto-Carreiro I, Simoes S, Raposo G. Exosomes: a common pathway for a specialized function. *J Biochem* 2006;140:13–21.
6. Yáñez-Mó M, Sijlander PR, Andreu Z, ym. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles* 2015;4:27066.
7. Haqqani AS, Delaney CE, Tremblay TL, ym. Method for isolation and molecular characterization of extracellular microvesicles released from brain endothelial cells. *Fluids Barriers CNS* 2013;10:4.
8. Abels ER, Breakefield XO. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake. *Cell Mol Neurobiol* 2016;36:301–12.
9. Iraci N, Leonard T, Gessler F, ym. Focus on extracellular vesicles: physiological role and signalling properties of extracellular membrane vesicles. *Int J Mol Sci* 2016;17:171.
10. Pizzirani C, Ferrari D, Chiozzi P, ym. Stimulation of P2 receptors causes release of IL-1 β -loaded microvesicles from human dendritic cells. *Blood* 2007;109: 3856–64.
11. Kosaka N. Decoding the secret of cancer by means of extracellular vesicles. *J Clin Med* 2016;5.
12. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Front Cell Neurosci* 2015;9: 476.
13. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595–608.
14. Takahashi RH, Milner TA, Li F, ym. Intra-neuronal Alzheimer abeta42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology. *Am J Pathol* 2002;161:1869–79.
15. Verbeek MM, Otte-Höller I, Fransen JA, de Waal RM. Accumulation of the amyloid-beta precursor protein in multivesicular body-like organelles. *J Histochem Cytochem* 2002;50:681–90.
16. Langui D, Girardot N, El Hachimi KH, ym. Subcellular topography of neuronal Abeta peptide in APPxPS1 transgenic mice. *Am J Pathol* 2004;165:1465–77.
17. Bellingham SA, Guo BB, Coleman BM, Hill AF. Exosomes: vehicles for the transfer of toxic proteins associated with neurodegenerative diseases? *Front Physiol* 2012;3: 124.
18. Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, ym. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat Neurosci* 2015;18:1584–93.
19. Carr F. Microglia: tau distributors. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:702.
20. Wang G, Dinkins M, He Q, ym. Astrocytes secrete exosomes enriched with proapoptotic ceramide and prostate apoptosis response 4 (PAR-4): potential mechanism of apoptosis induction in Alzheimer Disease (AD). *J Biol Chem* 2012; 287:21384–95.
21. Yuyama K, Sun H, Usuki S, ym. A potential function for neuronal exosomes: sequestering intracerebral amyloid- β peptide. *FEBS Lett* 2015;589:84–8.
22. Yuyama K, Sun H, Mitsutake S, Igarashi Y. Sphingolipid-modulated exosome secretion promotes clearance of amyloid- β by microglia. *J Biol Chem* 2012;287:10977–89.
23. Aivoinfarkti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2011 [päivitetty 11.1.2011]. www.kaypahoito.fi.
24. Meretoja A, Roine RO, Kaste M, ym. Stroke monitoring on a national level: PERFECT stroke, a comprehensive, registry-linkage stroke database in Finland. *Stroke* 2010; 41:2239–46.
25. Xin H, Li Y, Cui Y, ym. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1711–5.
26. Chen J, Venkat P, Zacharek A, Chopp M. Neurorestorative therapy for stroke. *Front Hum Neurosci* 2014;8:382.
27. Xin H, Li Y, Chopp M. Exosomes/miRNAs as mediating cell-based therapy of stroke. *Front Cell Neurosci* 2014;8:377.
28. Kim DK, Nishida H, An SY, ym. Chromatographically isolated CD63+CD81+ extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells rescue cognitive impairments after TBI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:170–5.
29. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, ym. Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2015;122:856–67.
30. Lai RC, Tan SS, Teh BJ, ym. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic protease. *Int J Proteomics* 2012;2012:971907.
31. Xin H, Li Y, Buller B, ym. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth. *Stem Cells* 2012;30:1556–64.
32. Feng Y, Huang W, Wani M, ym. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22. *PLoS One* 2014;9:e88685.
33. Pusic AD, Kraig RP. Youth and environmental enrichment generate serum exosomes containing miR-219 that promote CNS myelination. *Glia* 2014;62:284–99.
34. Pusic AD, Pusic KM, Clayton BL, Kraig RP. IFN γ -stimulated dendritic cell exosomes as a potential therapeutic for remyelination. *J Neuroimmunol* 2014;266:12–23.
35. Alvarez-Erviti L, Seo Y, Yin H, ym. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol* 2011;29:341–5.
36. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, ym. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228–34.
37. Gui Y, Liu H, Zhang L, ym. Altered microRNA profiles in cerebrospinal fluid exosome in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Oncotarget* 2015;6:37043–53.
38. Liu CG, Song J, Zhang YQ, Wang PC. MicroRNA-193b is a regulator of amyloid precursor protein in the blood and cerebrospinal fluid derived exosomal microRNA-193b is a biomarker of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep* 2014; 10:2395–400.
39. Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, ym. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles* 2013;2.
40. Wang J, Guo R, Yang Y, ym. The novel methods for analysis of exosomes released from endothelial cells and endothelial progenitor cells. *Stem Cells Int* 2016; 2016:2639728.
41. Lener T, Gimona M, Aigner L, ym. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles* 2015;4:30087.

SUMMARY

Exosomes in cerebral diseases – novel form of intercellular communication

Exosomes are vesicles bordered by a lipid membrane and containing various molecules. Virtually all cells in the body are able to secrete exosomes that can be carried long distances within the body and are capable of altering the function of the receiving cell by means of the contained molecules. The amount and composition of molecules contained in exosomes have been shown to differ in various diseases, whereby exosomes can be utilized in diagnostic purposes. Furthermore, it may be possible to use exosomes for the treatment of diseases, because they can carry therapeutic molecules in the body.