

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Blanka Petrášová**

Vliv metamfetaminu na neuroimunitní systém  
The effect of methamphetamine on the neuroimmune system

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Lucie Hejnová, Ph.D.

Praha, 2023

## Prohlášení autora práce

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně a uvedla veškeré použité informační zdroje. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného či stejného akademického titulu.

V Praze, 3. 8. 2023

.....

Blanka Petrášová

## Poděkování

Chtěla bych poděkovat RNDr. Lucii Hejnové, Ph.D. za obrovskou trpělivost, skvělé poznámky k práci, ochotu pomoci a celkové vedení při psaní práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu.

## Abstrakt

Zneužívání metamfetaminu je celosvětový problém a v České republice se s ním setkala 2-3 % lidí starších 15 let. Dlouhodobě ho užívá 34,7 tisíce lidí v ČR a 19 lidí zemřelo v souvislosti s metamfetaminem za rok 2022. Jeho vliv na neuroimunitní systém se začal studovat až v posledních letech. Pochopení jeho vlivu na neuroimunitní systém může nastínit nové možnosti léčby, jelikož do dnes není žádný lék na závislost na metamfetaminu. Tato práce shrnuje jeho účinky na jednotlivé složky neuroimunitního systému a nastiňuje některé látky, které by mohly být použity při léčbě.

Klíčová slova: metamfetamin, neuroimunitní systém, zánět, mikroglie, astrocyty

## Abstract

Metamphetamine is worldwide problem and in the Czech republic is 2-3 % of people older than 15 years exposed to it. There are 34,7 thousand long-term users in Czech republic and 19 methamphetamine-related deaths in 2022. The impact on the neuroimmune system has only started to be studied in recent years. Understanding its effect on the neuroimmune system may outline new treatment options, as there is no cure for methamphetamine addiction to date. This paper summarizes its effects on the different components of the neuroimmune system and outlines some substances that could be used in treatment.

Key words: methamphetamine, neuroimmune system, inflammation, microglia, astrocytes

## Seznam zkratek

**5-HT** = serotonin

**σ-1R** = sigma receptor 1

**ADHD** = porucha pozornosti s hyperaktivitou

**ALP** = lysosomální dráha autofagie

**ATG5** = protein související s autofágií 5

**ATG7** = protein související s autofágií 7

**ATP** = adenosintrifosfát

**BECN1** = Beclin-1

**BUP** = buprenorfin

**BV-2** = mikroglialní linie buněk

**CA** = *cornu ammonis*

**Cav1** = kalveolin 1

**CD11b** = diferenciační molekula 11B

**CNS** = centrální nervový systém

**CNTF** = cytokin v interleukinové-6 rodině

**CRF** = kortikotropin uvolňovací faktor

**CRF2** = CRF receptor 2

**D** = dopamin

**D1R** = dopaminový receptor 1

**D3R** = dopaminový receptor 3

**DAT** = dopaminový transportér

**DG** = *gyrus dentatus*

**eNOS** = endogenní syntetáza oxidu dusnatého

**ERK5** = proteinkináza 5 aktivovaná extracelulárním signálem

**GFAP** = gliální fibrilární acidický protein

**GLAST** = glutamát/aspartátový transportér

**Glu** = glutamát

**GLUT1** = glukózový transportní protein 1

**GLT-1** = glutamátový transportér

**HAND** = neurokognitivní nemoci asociované s HIV-1 Tat

**HDAC5** = histonová deacetyláza

**HEB** = hematoencefalická bariéra

**HIV-1 Tat** = HIV-1 transaktivátor transkripce

**HMGB1** = protein vysoké mobility skupiny box 1

**IFN-γ** = interferon γ

**IL-1β** = interleukin-1β

**IL-6** = interleukin-6

**IL-10** = interleukin-10

**IL-12** = interleukin-12

**IL-17** = interleukin-17 (IL-17)

**IL-23** = interleukin-23

**JNK** = c-Jun N-terminální kinázy

**LC3-II** = konjugát LC3-  
fosfatidyletanolaminu

**LPS** = lipopolysacharid

**LPS-RS** = lipopolysacharid-RS

**MA** = metamfetamin

**MAO** = monoaminoxidáza

**MAPKs** = mitogenem aktivované  
proteinkinázy

**MCP-1** = chemotaktické monocyty  
proteinu 1

**MD2** = myeloidní diferenciační protein 2

**MDMA** = 3,4-  
methylenedioxyamfetamin

**MHC-I** = histokompatibilní komplex třídy I

**MHC-II** = histokompatibilní komplex třídy II

**MMP-9** = matrixová metaloproteináza-9

**mRNA** = messengerová ribonukleová  
kyselina

**MTR1** = melatoninový receptor 1

**MTR2** = melatoninový receptor 2

**NAc** = *nucleus accumbens*

**NE** = noradrenalin

**NET** = noradrenalinový transportér

**NF-κB** = nukleární faktor kappa B

**NLRP1** = protein rodiny NLR obsahující  
pyrinovou doménu 1

**NLRP3** = protein rodiny NLR obsahující  
pyrinovou doménu 3

**NO** = oxid dusnatý

**NOX** = NADPH oxidáza

**Nrf2** = jaderný faktor eryteroid-2

**Nurr1** = protein příbuzný receptoru 1

**OCT2** = organická kationtový transportér 2

**OCT3** = organický kationtový transportér 3

**OPCs** = oligodendritické prekurzorové  
buňky

**PBA** = sůl kyseliny 4-fenylaminomáselné

**PI3K/Akt** = fosfatidyl-3 kináza/  
proteinkináza B

**PUMA** = modulátor apoptózy regulovaný  
p53

**PTL** = partenolid

**PVT** = paraventriculární talam

**ROS** = reaktivní formy kyslíku

**RhoA/ROCK** = Ras homologní protein  
rodiny A/Rho asociovaná protein kináza

**STAT3** = signální přenašeč a aktivátor  
transkripce 3

**TEM** = transendotelní migrace

**TFEB** = transkripční faktor EB

**TLR** = toll-like receptory

**TLR4** = toll-like receptor 4

**TNF- $\alpha$**  = faktor nádorové nekrózy  $\alpha$

**VMAT2** = vezikulární monoaminový  
transportér

**VTA** = ventral tegmentální oblast

**SERT** = serotoninový transportér

**ZO-1** = zonula ocludens-1

## Obsah

1 Úvod .....	1
2 Vlastnosti metamfetaminu .....	2
3 Neuroimunitní systém a závislost na metamfetaminu .....	6
3.1 Neuroimunitní systém .....	6
3.2 Ovlivnění mikroglíí metamfetaminem.....	8
3.3 Ovlivnění astrocytů metamfetaminem.....	11
3.4 Ovlivnění oligodendrocytů metamfetaminem .....	13
3.5 Ovlivnění žírných buněk metamfetaminem .....	13
3.6 Metamfetamin a hematoencefalická bariéra .....	13
4 Závěr .....	16
5 Seznam použité literatury.....	17

## 1 Úvod

Metamfetamin je velice silná droga, která je celosvětově zneužívána. Česká republika patří mezi přední konzumenty této drogy. V minulosti jsme se mohli setkat s metamfetaminem, jako lékem hlavně na astma a k léčbě dalších nemocí jako je např. obezita. Jeho uživatelé byli od žen v domácnosti po řidiče nákladňáků a studenty. Způsoby užívání se liší podle uživatele, ale ve většině případů převládá nasální (šňupání) a injekční podání, méně častější způsoby jsou orálně podané tablety nebo kouřením přes alobal. První varování o jeho nebezpečnosti se objevily již ve 30. letech 20. století, ale vliv na jeho prodej nebyl žádný. Postupně se začal metamfetamin uznávat jako nebezpečná látka. Nejdříve farmaceutické firmy přidaly denurant do inhalátorů, ovšem uživatelé rychle zjistili, že povařením látky v inhalátoru se denurant odpaří. V 70. letech se zařadil v USA mezi léky „schedule II“, což zapříčinilo snížení výroby a tím se zhoršila dostupnost těchto léků, až se nakonec přestaly úplně vyrábět (Barley, 1976).

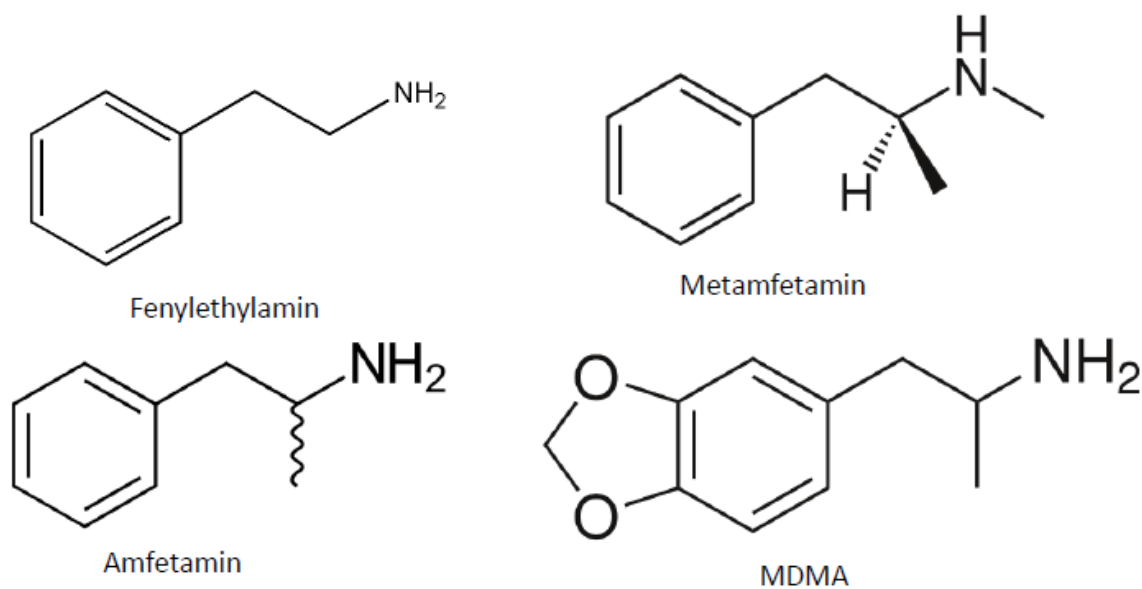
Vliv metamfetaminu na lidské tělo je různorodý. Mezi kladné účinky patří zrychlené myšlení, zvýšená pozornost, snížená únava, zvýšená chuť k sexu. Celkově je uživatel více energetický a nevnímá žádné záporné účinky metamfetaminu. Při dlouhodobém užívání se člověk dostane do bodu, kdy nebude moci fungovat bez metamfetaminu a vytvoří se závislost. Mezi negativní účinky se řadí bolesti na hrudi, kloubů, hlavy a nechutenství. Při takto dlouhodobé stimulaci dojde dříve nebo později k vyčerpání organismu jak fyzicky, tak i psychicky. Závislý se může upoutávat na jednu určitou věc, kterou je schopen dělat i několik hodin (Maxwell, 2014).

Studium efektu metamfetaminu na neuroimunitní systém je relativně málo probádané oproti jeho vlivu na mozek. Chronické užívání metamfetaminu narušuje neuroimunitní systém, který je v křehké rovnováze mezi nervovými a imunitními buňkami. Cílem bakalářské práce je shrnout nejnovější poznatky o vlivu metamfetaminu na jednotlivé složky neuroimunitního systému.



## 2 Vlastnosti metamfetaminu

Metamfetamin, též známý jako pervitin, se řadí mezi syntetické deriváty amfetaminu. Amfetaminy jsou látky, které obsahují ve své struktuře fenylethylamin, jako je například l-amfetamin, d-amfetamin a 3,4-methylendioxyamfetamin (MDMA), známější pod názvem extáze (obr. 1) (Lapoint et al., 2013).



**Obr. 1** – Struktura fenylethylaminu a amfetaminů (převzato z Sanchez-Ramos, 2015)

První syntéza metamfetaminu z efedrinu byla provedena japonským chemikem Nagai Nagayoshim v roce 1893 (Anglin et al., 2000), ale tehdejší svět pro něj nenašel využití, kvůli ne zrovna efektivní syntéze. Na své využití ovšem nečekal metamfetamin dlouho, jelikož Akira Ogata proces syntézy metamfetaminu zefektivnil a v roce 1919 připravil první krystalickou formu této drogy (Morelli & Tognotti, 2021).

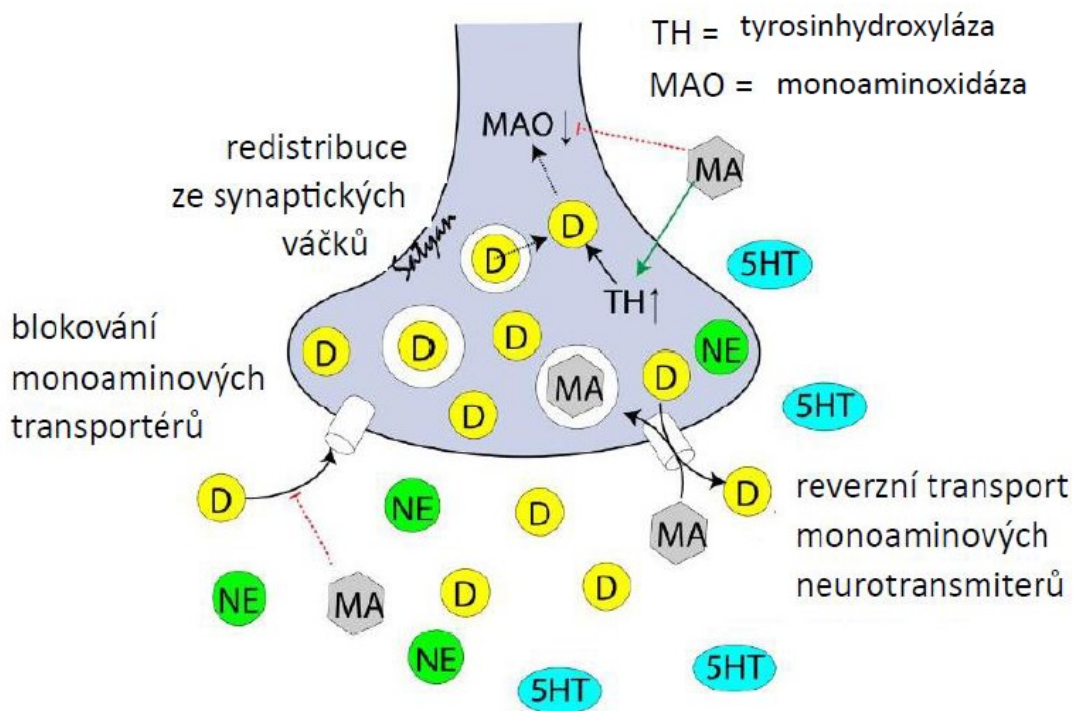
Syntéza metamfetaminu není složitá z hlediska dostupností jeho prekurzorů. Jako prekurzor mohou být použity dvě látky, efedrin a pseudoefedrin. Pseudoefedrin je komerčně dostupný jako součást léků (př. léků Modafen, Paralen Plus, Nurofen Stopgrip). Efedrin se nachází v rostlině *Ephedra vulgaris*, ze které se extrahuje (Morelli & Tognotti, 2021).

V prvopočátcích se používal metamfetamin jako lék primárně na narkolepsii (porucha spánku a bdění, kdy nemocný upadá nekontrolovatelně během dne do spánku), díky jeho povzbuzujícímu účinku na centrální nervový systém (CNS). Dále byl používán, jako lék nahubnutí, jelikož snižuje pocit hladu. Jeho používání ovšem nezůstalo pouze

u těchto problémů, někteří lékaři ho používali jako lék na schizofrenii, astma, závislost na morfinu, migrény atd. (Vearrier et al., 2012). V současnosti není v České republice schválen žádný lék s obsahem metamfetaminu ani amfetaminu, ale v USA se můžeme setkat s léky na poruchu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), které obsahují amfetamin (Adderall) i metamfetamin (Desoxyn).

Velké oblibě se mu dostalo během 2. světové války, kdy byl používán německou, japonskou a americkou armádou, aby zajistil neustálou pozornost vojáků, snížil únavu a pocit hladu. V Německu byl používán pod obchodním názvem Pervitin, což je název, který je hojně používán v České republice dodnes. Armáda ale nebyla jediným konzumentem této drogy, v továrnách byl metamfetamin využíván k potlačení únavy a tím zvětšení výkonnosti dělníků (Vearrier et al., 2012). V předrevolučním Československu se výroba metamfetaminu odehrávala převážně v domácích podmínkách z běžně dostupných léků, ale efedrin, který je prekurzorem metamfetaminu, byl ve velkém vyráběn ve Výzkumném ústavu antibiotik a biotransformací (VUAB), kde docházelo k jeho únikům. Výrobu efedrinu snížili v 90. letech 20. století, ale k úplnému zastavení výroby došlo až v roce 2004. V současné době se výroba metamfetaminu opět přesunula do domácího prostředí do tzv. kuchyňských laboratoří (Mravčík et al., 2021).

Metamfetamin zvyšuje uvolňování monoaminových neurotransmiterů, jako je serotonin, dopamin a noradrenalin. Nadbytečné uvolňování těchto neurotransmiterů vede k několika změnám v molekulárních procesech neuronů. Zvyšování koncentrace monoaminů v synaptické štěrbině je docíleno několika způsoby. Prvním způsobem je ovlivnění transportérů pro monoaminy. Metamfetamin je do presynaptického zakončení transportován pomocí transportérů zpětného vychytávání dopaminu (DAT), serotoninu (SERT) a noradrenalinu (NET). Zde interaguje s vezikulárním monoaminovým transportérem (VMAT2). Dochází tak k redistribuci monoaminových neurotransmiterů ze synaptických váček do cytoplazmy, odkud se pak obráceným transportem přes DAT, SERT a NET vylévají do synaptické štěrbině. Za druhé je metamfetamin schopný inhibovat aktivitu monoaminoxidázy (MAO), což vyústí ke zvýšení koncentrace monoaminů, jelikož MAO odbourává monoaminy (obr. 2) (Sulzer et al., 2005).



**Obr. 2** – Působení metamfetaminu

Metamfetamin (MA) zvyšuje koncentrace dopaminu (D), noradrenalinu (NE) a serotoninu (5HT) v synapsích CNS (převzato z Sankaran et al., 2021).

Metamfetamin působí na *nucleus accumbens* (NAc), což je část mozku, která řídí systém odměny a vzrušení. Přesný mechanismus, jak dopamin a serotonin ovlivňují excitační synaptický přenos v NAc není ještě dobře známý. Excitační vstupy do NAc z paraventriculárního talamu (PVT) byly exogenním podáním D snižovány. Exogenně podaný serotonin snižoval také vstupy z PVT ale i z ventrálního hipokampu a bazolaterální amygdaly. Podání metamfetaminu, které vyvolalo výlev endogenního D a serotoninu, mělo stejné účinky. (Christoffel et al., 2021). Další část mozku, která ovlivňuje systém odměny je striatum. Metamfetamin striatum ovlivňuje nadměrným uvolňováním dopaminu. Dopaminový receptor 1 (D1R) je regulovaný proteinem kalveolin 1 (Cav1). Cav1 exprese vede k modulaci závislosti a jeho knock-out může snížit úroveň závislosti na metamfetaminu, a naopak jeho zvýšená exprese posiluje metamfetaminem vyvolané samopodávání (Avchalumov et al., 2021). Dalším proteinem spojeným se závislostí je histonová deacetyláza (HDAC5). Při její nadměrné expresi ve striatu dochází k usilovnému vyhledávání

metamfetaminu (Li et al., 2018). Metamfetamin také způsobuje poruchu hipokampální neurogeneze. Studie s elektrokonvulzivními záchvaty vyvolanými u myší prokázaly zmírnění negativních účinků metamfetaminu právě na tuto neurogenezi (García-Cabrerizo et al., 2021). Další ovlivněná část je amygdala, která je zodpovědná za emoce. Uživatelé metamfetaminu často trpí na úzkosti, rozrušení a může dojít až ke paranoie a schizofrenii. Dopaminový receptor 2 (D2R) hraje roli v regulaci emocí jak u závislých, tak i u zdravých lidí (Okita et al., 2016).

Z dlouhodobého hlediska riziko užívání metamfetaminu spočívá hlavně v jeho účincích na dopaminergní a serotonergní dráhy. Narušení dopaminergní dráhy vede ke vzniku vysokého oxidativního stresu, neurální dysfunkce a zvýšené hladiny prozánětlivých mediátorů a glutamátu (Jayanthi et al., 2021). Tyto jevy se podílí na neurotoxicitě metamfetaminu, která je spojovaná s psychiatrickými symptomy, kognitivním poškozením a se zvýšeným rizikem Parkinsonovy choroby. Náhlé vysazení drogy vede k abstinenčnímu syndromu (depresivní nálada, úzkosti, poruchy spánkového režimu). Bezprostřední abstinenční příznaky většinou trvají 7-10 dní a přetrvávající příznaky, které jsou spojené s neurotoxitou mohou trvat několik měsíců.

Metamfetamin je převážně metabolizovaný v játrech přes N-demetylací na amfetamin, katalyzovaný cytochromem P450 2D6 nebo aromatickou hydroxylací také přes cytochrom P450 2D6, která primárně produkuje 4-hydroxymetamfetamin a  $\beta$ -hydroxylací, která vyprodukuje norefedrin (Cruickshank & Dyer, 2009).

## 3 Neuroimunitní systém a závislost na metamfetaminu

### 3.1 Neuroimunitní systém

Neuroimunitní systém hraje významnou roli v závislostech. Není možné říct jeden konkrétní způsob, jak ovlivňuje vznik závislosti, jelikož záleží na množství podané drogy, jakým způsobem byla podána a v neposlední řadě o jakou drogu se vůbec jedná. Obecně se dá říct, že drogy ovlivňují imunitní receptory buď přímo navázáním na ně nebo nepřímo, kdy zvyšují množství zánětlivých mediátorů, které se pak váží ke svým receptorům (Jacobsen et al., 2016).

CNS je oddělena od okolí, a tedy i imunitního systému hematoencefalickou bariérou (HEB), která je selektivně permeabilní. Z tohoto důvodu není možný volný průchod imunitních buněk a spousty větších molekul, včetně protilátek do CNS, proto si mozek musel obstarat jiný systém na svoji ochranu. Tímto systémem je neuroimunitní systém. Mezi buňky neuroimunitního systému řadíme gliové buňky a žírné buňky. Z gliových buněk jsou to primárně mikroglie a astrocyty, dále se také mohou na ochraně mozku podílet i oligodendrocyty. Gliové buňky, za normálních podmínek, slouží zejména pro výživu a podporu neuronů. V případě patologických stavů, jako je úraz nebo zánět se účastní obrany CNS. V CNS byly zjištěny také žírné buňky, které jsou běžné v imunitním systému (Matejuk et al., 2021).

Mikroglie jsou hlavními hráči při neurozánětu. Mozek je konstantně hlídán mikroglie a v případě problému jsou schopné se aktivovat a odpovědět na problém produkcí cytokinů a chemokinů. Existují dva základní fenotypy aktivních mikroglíí, a to M1 prozánětlivé a M2 imunosupresivní – neuroprotektivní fenotyp. Poměr M1/M2 je jiný při různých poškozeních CNS (např. při poškození páteřní míchy je větší počet M1 fenotypů mikroglíí než M2) (Tang & Le, 2015). Aktivace mikroglíí vede také k náboru leukocytů do CNS. Bylo prokázáno, že aktivace mikroglíí působením na jejich Toll-like receptor 4 (TLR 4) aktivuje endotel, přes který se leukocyty dostávají z krve do CNS. Důležitou roli v tomto procesu hrál faktor nádorové nekrózy  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Zhou et al., 2006). Mikroglie fungují v mozku obdobně jako makrofágy v imunitním systému. V případě infekce nebo zranění mozku jsou mikroglie prvními respondenty. Mikroglie a makrofágy pocházejí, ze stejného primitivního předchůdce, ale během vývoje se oddělí a mikroglie cestují do mozku, ještě před vytvořením HEB.

Mikroglie existují v mozku po celý náš život, bez ohledu na transplantace krve a odolávají vysokým dávkám  $\gamma$ -záření (Ginhoux et al., 2010).

Astrocyty jsou nejpočetnější buňky v CNS, které propojují endotel s neurony, pomáhají udržovat homeostázu. Stejně jako neurony obsahují sodíkové a draselné kanály, ale na rozdíl od nich nedokáží tvořit akční potenciál. Jedním z důvodů, proč nejsou schopny vytvořit akční potenciál je, že počet draselných kanálů je v astrocytech mnohem vyšší než sodíkových (Seifert et al., 2006). Astrocyty mohou produkovat různé cytokiny a chemokiny. Také produkují prozánětlivé molekuly, jako jsou TNF- $\alpha$ , interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-12 (IL-12), interleukin-17 (IL-17) a interleukin-23 (IL-23) (Zaheer et al., 2007). Astrocyty jsou vzájemně propojeny přes vodivé spoje a tvoří dlouhé výběžky, které jsou připojené na cévy. Účastní se regulace průtoku krve, transportu živin a interagují se synapsemi. Astrocyty jsou schopné exocytózou vypouštět transmittery, tento proces se nazývá gliotransmise a vypouští gliotransmitery. Mezi gliotransmitery patří adenosintrifosfát (ATP), glutamát (Glu) a D-serin. Díky tomuto mohou astrocyty regulovat excitabilitu neuronů a tím modulovat synaptický přenos a synaptickou plasticitu (Araque et al., 2014). Aktivované astrocyty se vyskytují ve dvou formách obdobně jako mikroglie mají i název A1 a A2 a i jejich aktivace s mikroglie souvisí. A1 astrocyty se objevují při zánětech a mají neurotoxické vlastnosti a jsou aktivované neurozánětlivými mikroglie. Aktivované A1 astrocyty mikroglie ztrácí schopnost zvyšovat šanci neuronálního přežití, synaptogenese a fagocytózy a indukují smrt neuronů a oligodendrocytů. Na druhou stranu A2 astrocyty se objevují při ischemii a mají neuroprotektivní účinky, zvyšují neuronální přežití a opravu tkání (Liddel et al., 2017).

Oligodendrocyty vznikají velice precizně naplánovanou proliferací, migrací a diferenciací z oligodendrocytických prekurzorových buněk (OPCs). Během tohoto procesu se z OPCs stávají preoligodendrocyty a následně nezralé oligodendrocyty. Jednotlivá stádia lze odlišit pomocí specifických povrchových markerů. Oligodendrocyty jsou díky expresi povrchových i jaderných receptorů schopny reagovat na širokou škálu podnětů – včetně neurotransmiterů (např. kyselina  $\gamma$ -aminomáselná, glutamát, ATP, serotonin, acetylcholin, oxid dusnatý (NO), prostaglandin, prolaktin, kanabioidy) (Marinelli et al., 2016). První zmínka o neuroimunitní funkci oligodendrocytů je již z roku 1986. Autoři zjistili, že IFN- $\gamma$  je schopný *in vitro* aktivovat expresi antigenu H-2, což je antigen z hlavního histokompatibilního komplexu třídy I (MHC-I)

u myši. Tato indukce H-2 exprese nebyla doprovázená proliferací nebo blastoidní transformací oligodendrocytů. Díky tomu se začalo uvažovat o tom, že oligodendrocyty mohou být cílem pro cytotoxické T-buňky (Suzumura et al., 1986). Později se ukázalo, že IFN- $\gamma$  je také schopný aktivovat, za přítomnosti dexametazonu, expresi antigenů z MHC-II (Bergsteinsdottir et al., 1992).

Žírné buňky pochází z hematopoietických buněk. V CNS se nachází v mozkomíšních plenách, perivaskulárním prostoru a v thalamu, do kterého se dostávají z mozkomíšních plen (Khalil et al., 2007). Ve zdravém mozku je jejich počet velice nízký, ale při zánětu se jejich číslo mírně zvedá (Mašlínska et al., 2005). Jejich funkce v těle je při alergických reakcích a zánětech. V mozku svojí degranulací způsobí uvolnění předem připravených granul, která obsahují zánětlivé mediátory (histamin, proteázy, lipidové mediátory a cytokiny). Stimulem pro tento proces je agregace receptorů s vysokou afinitou, jako je Fc $\epsilon$  receptor I (Nishida et al., 2005). Tryptáza z žírných buněk dokáže stimulovat mikroglie a ty následně produkují prozánětlivé faktory TNF- $\alpha$ , IL-6 a reaktivní formy kyslíku (ROS) (Zhang et al., 2012).

### 3.2 Ovlivnění mikroglíí metamfetaminem

Je několik důkazů o tom, že metamfetaminem indukovaná toxicita u zvířat může být vyvolána aktivovanými mikroglie (Ladenheim et al., 2000; Thomas & Kuhn, 2005). Toto bylo prokázáno i u lidí pomocí PET studie (Sekine et al., 2008).

Bylo prokázáno, že metamfetamin může přímo aktivovat mikroglie přes TLR4. Biofyzikální metody ukázaly, že se metamfetamin váže na myeloidní diferenciací protein 2 (MD2) (klíčový koreceptor TLR4), čímž stabilizuje aktivní konformaci TLR4/MD2. Metamfetamin je tedy pravděpodobně sám schopný přímo aktivovat TLR4, nikoliv nepřímo přes uvolnění ligandů TLR4. Přímá aktivace TLR4 byla ověřena pokusy s mikroglíálními liniemi buněk (BV-2). Metamfetamin spustil aktivaci transkripčního nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B), který ovlivňuje expresi imunitních genů. Tato reakce byla blokována antagonistou TLR4 lipopolysacharidem-RS (LPS-RS). TLR4 se nacházejí primárně v mikroglíích, ale najdeme je i v astrocytech. TLR4 rozpozná metamfetamin a zahájí prozánětlivou imunitní signalizaci. V *in vivo* pokusech metamfetaminem aktivovaná TLR4 signalizace způsobila zvýšení exprese IL-6, která je typická pro metamfetaminem vyvolaný neurozánět. Při podání TLR4 antagonisty LPS-RS do ventrální tegmentální oblasti (VTA), která je největším producentem dopaminu,

se snížila hladina extracelulární koncentrace dopaminu v obalu (NAC), která byla způsobena metamfetaminem (Wang et al., 2019).

Metamfetamin funguje jako sekundární aktivátor receptoru rodiny pyrinových domén obsahující nukleotidovou vazebnou a oligomerizační doménu 3 (NLRP3) inflamazómu, což způsobuje neurotoxicitu. NLRP3 inflamazóm štěpí pro-IL-1 $\beta$  (neaktivní forma) pomocí kaspázy-1 na IL-1 $\beta$  (aktivní forma). Metamfetamin neovlivňuje tvorbu neaktivní formy interleukinu, ale ovlivňuje samotnou aktivaci IL-1 $\beta$  v inflamazomu, čímž zvyšuje jeho koncentraci a prozánětlivou odpověď mikroglíí (Xu et al., 2018).

Při užívání metamfetaminu dochází ke změnám exprese některých genů v mikroglíích. Mezi tyto geny patří i gen pro P<sub>2</sub>X<sub>4</sub> receptor. P<sub>2</sub>X<sub>4</sub> receptor se podílí na modulaci synaptického přenosu a komunikaci mezi neurony v CNS. Při vyšší koncentraci je spojován s ovlivněním paměti v hipokampu a důkazy naznačují, že může i down-regulovat GABA<sub>A</sub> receptory. Metamfetamin snižuje expresi genu pro P<sub>2</sub>X<sub>4</sub> receptor. Buprenorfin (BUP) je schopný zvrátit jeho vliv na mikroglie (Roshani et al., 2022).

Studie na BV-2 ukázala, že při inkubaci s metamfetaminem se zvyšuje v mikroglíích exprese diferenciační molekuly 11B (CD11b), který je markerem aktivace mikroglíí. Toll-like receptorová (TLR) rodina zprostředkovává aktivaci mikroglíí. V buňkách vystavených metamfetaminu byly hladiny messengerové ribonukleové kyseliny (mRNA) pro TLR1-8 a 11 zvýšeny. Autoři se zaměřili konkrétně na TLR4, který aktivuje MyD88 dráhu, adaptér obsahující doménu TIR indukující interferon- $\beta$  (TRIF) dráhu a E3 ubikvitinovou proteinovou ligázu Peli1, která je pro signalizaci TLR důležitá. Metamfetamin signifikantně aktivoval mikroglie, zvyšoval expresi TLR4 a TRIF, aktivitu NF- $\kappa$ B a mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) a produkci IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  a IL-6. Knock-down Peli1 tento vliv inhiboval. Zatímco TRIF dráha byla metamfetaminem ovlivněna, na dráze MyD88 nebyla pozorována žádná změna. Dráha TLR4/TRIF/Peli1 je tedy v mikroglíích metamfetaminem aktivovaná (Yang et al., 2020).

Další signalizační drahou, která je metamfetaminem ovlivněná, je dráha vedoucí přes aktivaci extracelulárním signálem aktivované proteinkinázy 5 (ERK5). Metamfetaminem indukovaná hyperaktivita má přímou spojitost s mikroglíální aktivací ve striatu. Bylo prokázáno, že metamfetamin zvyšuje fosforylaci ERK5 ve striatu a blokuje ERK5 specifickým inhibitorem



tyto změny inhibovala. Regulace pomocí ERK5 inhibitorů může vést k prevenci závislosti na metamfetaminu (Nakagawasai et al., 2022).

Metamfetamin a HIV-1Tat protein mají vliv na autofágii mikroglíí. Při společném působení dochází k významnému zvýšení exprese proteinů souvisejících s autofágií (konjugát LC3-fosfatidyletanolaminu (LC3-II), Beclin-1 (BECN1), protein související s autofágií 5 (ATG5) a protein související s autofágií 7 (ATG7)) v mikroglíích. V mozkové tkáni člověka byly aktivované mikroglie a zvýšené koncentrace faktoru souvisejícím s jaderným faktorem erytroid-2 (Nrf2), LC3-II a Beclin-1, naopak koncentrace p62 byla snížena. Nrf2 má životní roli v regulaci synergické indukce autofagie metamfetaminem a HIV-1 Tat (Yang et al., 2022). Protein Nrf2 bude pravděpodobně možné využít k léčbě neurokognitivní poruchy spojené s HIV-1 (HAND) u lidí s HIV a závislostí na metamfetaminu díky jeho regulaci SLC7A11. SLC7A11 je klíčová součást cystein/glutamátového transportéru, který posiluje syntézu antioxidantu glutationu. Metamfetamin a HIV-1 Tat vedou ke zvýšení oxidativního stresu a ferroptóze. Zvýšená aktivace Nrf2 vedla ke zvýšení exprese SLC7A11 a snížení cytotoxického poškození mikroglíí ferroptózou (Lin et al., 2023).

Migrace mikroglíí je nutná pro jejich správné fungování, protože mikroglie se musí pohybovat po CNS, aby dokázaly zabránit infekci pomocí fagocytózy. Jedním z proteinů, které regulují migraci je p53 upregulovaný modulátor apoptózy (PUMA). PUMA nejčastěji způsobuje apoptózu vyvolanou stresem, která je regulovaná p53, ale není nutná jeho přítomnost. Řadí se mezi nejsilnější zabijáky buněk (Yu & Zhang, 2008). Nicméně PUMA se také účastní regulace proliferace a migrace fibroblastů (Zhao et al., 2019). V buněčném modelu mikroglíí BV-2 a HAPI metamfetamin způsobil zvýšenou migraci mikroglíí. Aktivace ROS, p38 MAPK, fosfatidyl-3 kinázové/proteinkinázové B (PI3K/Akt) dráhy vede k aktivaci signálního přenašeče a aktivátoru transkripce 3 (STAT3), a tím se zvýší exprese PUMA a ta zapříčiní migraci mikroglíí (Zhao et al., 2019).

Mikroglie komunikují s ostatními buňkami CNS a tyto kontakty mohou ovlivňovat jejich aktivaci metamfetaminem. Neurony mohou interagovat s mikroglíemi přímo nebo zprostředkovaně přes astrocyty. Ukázalo se, že když byly neurony vystaveny metamfetaminu, tak byla aktivace mikroglíí možná pouze přes astrocyty. Neurony mohou ale také částečně předejít metamfetaminem indukované aktivaci mikroglíí pomocí astrocytů, díky tomu, že zvýší expresi arginázy 1 a tím se posílí CD200/CD200r dráha (Bravo et al., 2022).

U metamfetaminem indukované aktivace mikroglíí závisí na množství podaného metamfetaminu. Při vyšším množství totiž dochází k umírání mikroglíí (Valian et al., 2019).

### 3.3 Ovlivnění astrocytů metamfetaminem

Reaktivní astrocyty prochází velice rychlou proliferací a metamfetamin toto způsobuje přes zvýšenou expresi proteinů vysoké mobility skupiny box 1 (HMGB1) (protein, který souvisí s buněčnou aktivací a migrací). Jak velkému nárůstu proliferace astrocytů dojde závisí na koncentraci metamfetaminu, k největšímu nárůstu dochází při koncentraci 150  $\mu$ M a při 1,5 mM už nedochází k tak velké změně. Dalšími efekty metamfetaminu u astrocytární linie buněk C6 a primárních astrocytů je jejich aktivace a migrace. Potlačení exprese HMGB1 zabránilo efektům metamfetaminu. Zvýšená exprese HMGB1 metamfetaminem je způsobena aktivací sigma receptoru 1 ( $\sigma$ -1R) přes signalizační dráhu Src/ERK/NF- $\kappa$ B (Zhang, Zhu, et al., 2015). Metamfetamin také zvyšuje samotnou expresi  $\sigma$ -1R přes aktivaci Src/ERK dráhy a transkripčního faktoru vázajícího se na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) responzivní element (CREB). CREB se po aktivaci přesouvá do jádra, kde interaguje s promotérem  $\sigma$ -1R, což způsobí zvýšení exprese  $\sigma$ -1R a současně se zvýší exprese i markeru astrocytů – gliálního fibrilárního acidického proteinu (GFAP) (Zhang, Lv, et al., 2015).

Při neurozánětu se astrocyty aktivují, což vyústí v jejich morfologickou a fenotypovou změnu. Ať už se jedná o neurozáněť, úraz nebo trauma, astrocyty se aktivují a tento proces se nazývá astrogliosa. Při astrogliose se zvýší počet astrocytů. Metamfetamin způsobuje tuto aktivaci astrocytů. Astrocyty uvolňují větší koncentrace cytokinů a chemokinů. Metamfetamin u astrocytů vyvolá silnější expresi IL-6, což je velice silný prozánětlivý cytokin. Stejně jako u mikroglíí, tak i u astrocytů metamfetamin ovlivňuje inflamazóm. Konkrétně v něm protein rodiny NLR obsahující pyrinovou doménu 1 (NLRP1), který podněcuje uvolňování prozánětlivých cytokinů a aktivuje kaspázy (Dang et al., 2021).

Metamfetamin aktivuje astrocyty také přes působení na neurony. Metamfetamin vyvolá v neuronech zvýšenou produkci  $\alpha$ -synucleinu, astrocyty tento  $\alpha$ -synuclein přijímají, aktivují se a zvyšují koncentrace prozánětlivých faktorů IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  a snižují produkci neurotrofního faktoru odvozeného od gliální linie (GDNF). Regulační roli v tomto procesu hraje jadernému receptoru 1 příbuzný protein (Nurr1), který je působením  $\alpha$ -synucleinu down-regulován (Huang et al., 2022).

Podání metamfetaminu v dospívání vedlo u dospělých myší ke zhoršení schopnosti vyhledávání v prostorové paměti u dlouhodobým rozpoznávací paměti. Byly prokázány značné ztráty neuronů v *cornu ammonis* (CA) dorsálního hippocampu spíše než v *gyrus dentatus* (DG), ale astrocyty zůstaly v přibližně stejné denzitě (Liang et al., 2022).

Metamfetamin v nízkých dávkách může mít i kladné terapeutické účinky. Při Alzheimerově chorobě astrocyty ztrácí svoji funkčnost. Nízké dávky metamfetaminu, v jeho čisté formě, inhibují fosforylaci tau proteinu, díky čemuž může mít metamfetamin protektivní účinky v reaktivních astrocytech (Soltanian et al., 2021). Dále tyto netoxické dávky metamfetaminu snižují časnou a pozdní apoptózu buněk, a i jejich nekrózu, dále je metamfetamin schopný zapříčinit G2 arest astrocytů a zvýšit množství extracelulárního glutaminu, který chrání neurony (Soltanian et al., 2022).

Metamfetamin ovlivňuje nejčastěji dopamin, noradrenalin a serotonin v CNS. Při dlouhodobém vystavování metamfetaminu se ovlivňují i jiné transmittery, jako je Glu a kortikotropin-uvolňovací faktor (CRF). Konkrétně CRF receptor 2 (CRF2) ve VTA hraje důležitou roli při stresově indukovaném drogovém relapsu a chování, při kterém aktivně jedinec vyhledává drogu. Dopaminové receptory ve ventrálním středním mozku hrají klíčovou roli ve zpracování odměn, ať už přirozeně vyvolanou nebo drogou. Modulátory dopaminové neuronální aktivity se podílejí na několika aspektech závislosti, včetně relapsu u abstinujících. Dále vede chronické užívání metamfetaminu ke snížení exprese specifického astrocytického glutamátového/aspartátového transportéru (GLAST). GLAST je jeden ze dvou transportérů aminokyselin, který je exprimován v astrocytech, hraje významnou roli v synaptických přenosech a reguluje glutamátovou homeostázu (Sharpe et al., 2022).

Vysazení metamfetaminu vyvolalo abstinenční příznaky ve studii na myších a mezi jeden z příznaků patřilo narušení prostorové paměti a zvýšenou postsynaptickou aktivitu v dorzální CA1 oblasti. Když byl odebrán metamfetamin, tak se snížila kapacita astrocytů vychytávat Glu. Tento efekt byl vyvozen na základě zvýšeného počtu A1 astrocytů, fosforylace STAT3, snížení koncentrace Glu transportérů GLT-1 a GLAST, a astrocytické glutaminsyntetázy. Při selektivním knockdownu STAT3 v astrocytech v dorzální CA1 oblasti u myší se Glu clearance vrátilo do normálu a zabránilo se narušení prostorové paměti (Shi et al., 2021).

### 3.4 Ovlivnění oligodendrocytů metamfetaminem

Oligodendrocyty tvoří myelinovou pochvu na axonech. Do roku 2003 se veškerý výzkum metamfetaminu zaměřoval na jeho vliv na neurony. Poté se objevila první studie jeho vlivu na oligodendrocyty, která ukázala, že *in vitro* metamfetamin způsobuje buněčnou smrt oligodendrocytů. Buněčná smrt byla indukovaná zvýšenou expresí pro-apoptických proteinů, *Bax* a *DP5*. Celá studie byla provedena *in vitro* na kulturách primárních oligodendrocytů potkana (Genc et al., 2003). Chronické podávání metamfetaminu myším vedlo v neuronech ke zvýšené produkci  $\alpha$ -synucleinu, který se hromadil v oligodendrocytech a došlo k narušení integrity myelinové pochvy. Knockout  $\alpha$ -synucleinu zmírnil degradaci oligodendrocytů a neuronů, která byla způsobena metamfetaminem a myelinová pochva byla obnovena. Tato patologie oligodendrocytů byla asociována se snížením množství transkripčního faktoru EB (TFEB) a je závislá na deficitu autofagické lysozomální dráhy (ALP). TFEB je transkripční faktor, který moduluje formaci lysozomu a aktivuje ALP (Ding et al., 2021).

### 3.5 Ovlivnění žírných buněk metamfetaminem

Žírné buňky mají velice specifické umístění v CNS. Patří mezi jediné zcela prokázané imunitní buňky přítomné permanentně v CNS. Se závislostí na metamfetaminu souvisí dopaminový receptor D3 (D3R), který nejspíše i ovlivňuje regulaci imunitní odpovědi na metamfetamin. Žírné buňky stimulované LPS uvolňují prozánětlivé cytokiny (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), protizánětlivé cytokiny (IL-10) a cytokiny Th2 odpovědi (IL-4 a IL-13). Při podání D3R agonisty k žírným buňkám ovlivněných metamfetaminem se produkce cytokinů prudce zvedla. Naopak při podání D3R antagonisty k žádné změně nedošlo. Toto naznačuje, že produkce cytokinů žírnými buňkami s metamfetaminem je regulována D3R (Xue et al., 2015, 2018). Na molekulární úrovni po aktivaci žírných buněk LPS dochází ke zvýšené expresi TLR4. Tyto receptory aktivují fosforylaci proteinů signální dráhy MAPKs, včetně ERK1/2, JNK1/2 a p38MAPK. Metamfetamin sám nemá vliv přímo na signální proteiny, ale potlačuje LPS vyvolané zvýšení množství TLR4 a fosforylaci ERK1/2, p38 a JNK v žírných buňkách. Tento efekt byl také závislý na D3R. U buněk, které neměly gen pro D3R, k supresi LPS aktivace metamfetaminem nedošlo (Xue et al., 2016).

### 3.6 Metamfetamin a hematoencefalická bariéra

Mozek je od imunitního systému oddělen hematoencefalickou bariérou (HEB), která zajišťuje jeho ochranu a je propustná pouze pro určité látky. Metamfetamin je látka,

kteřá je vysoce lipofilní, což mu umožňuje velice rychle procházet hematoencefalickou bariérou a vyvolat prakticky okamžité účinky (Moszczynska, 2016). Metamfetamin také interaguje s transportéry organických kationtů OCT3 a s OCT2, na kterém ale způsobuje mírnou inhibici (Wu, Kekuda, et al., 1998; Wu, Prasad, et al., 1998). Pomocí těchto transportérů je také schopný přejít přes HEB. Nejčastěji ovšem metamfetamin prochází přes vnitřní těsné spoje endoteliálních buněk a transcytózou (Martins et al., 2013).

Metamfetamin snižuje počet proteinů těsných spojů zonula occludens-1 (ZO-1), okcludinu, kcludinu-5 a stimuluje aktivaci NADPH oxidázového (NOX) komplexu, který katalyzuje vznik reaktivních forem kyslíku (Namyen et al., 2020; Park et al., 2012). Toto všechno dohromady poškozuje HEB a tím se zvyšuje úroveň neurozánětu. Metamfetamin zdá se neovlivňuje transport molekul přes těsné spoje, ale ukázalo se, že ovlivňuje endocytózu v endoteliálních buňkách, kde zvyšuje průchodnost molekul až 1,5x. Poškození endoteliální bariéry metamfetaminem způsobí zvýšené množství lymfocytů (konkrétně T-buněk) v mozku tím, že se zvýší jejich transendoteliální migrace (TEM). Aktivace endoteliální syntetázy oxidu dusnatého (eNOS) souvisí s kalveolou, permeabilitou endotelia a TEM lymfocytů. Při dávce 1  $\mu\text{M}$  metamfetaminu byla zvýšená aktivace eNOS a tím i vliv metamfetaminu na endoteliální buňky. Při vyšších dávkách (50  $\mu\text{M}$ ) se změna v TEM, průchodnosti endoteliálních buněk a aktivaci eNOS neobjevila. Nejspíše tedy nadměrná průchodnost HEB spojená s metamfetaminem souvisí s aktivací eNOS a NO je klíčovým mediátorem (Martins et al., 2013).

Metamfetamin vyvolává hypertermii, při které se zhoršuje selektivnost HEB. Dalším pozorovaným efektem je zvýšené množství vody,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{Cl}^-$ . Tyto výsledky naznačují, že díky hypertermii dochází ke vzniku edému CNS (Kiyatkin et al., 2007). Metamfetamin ovlivňuje HEB v hipokampu, frontální kůře a striatu různě. Po 24 hodinách od podání metamfetaminu došlo ke zvýšení permeability HEB, ale pouze v hipokampu. Další efekt, který způsobuje metamfetamin je zvyšování aktivity matrixové metaloproteinázy-9 (MMP-9), což může vést k degradaci bazální membrány a proteinů těsných spojů (Martins et al., 2011). MMP-9 je ve velkém produkována astrocyty (Gonçalves et al., 2017). V *in vitro* studii metamfetamin aktivoval dráhu Ras homologního proteinu rodiny A/Rho asociované protein kinázy (RhoA/ROCK), což ovlivnilo expresi proteinů těsných spojů a způsobilo přeskupení F-aktinového cytoskeletu, což také může ovlivnit strukturu těsných spojů. Inhibice

RhoA/ROCK dráhy potlačila efekty metamfetaminu – snížila permeabilitu endoteliálních buněk v mozku potkanů, zvýšila počet proteinů těsných spojů a opravila F-aktinový cytoskelet (Xue et al., 2019). Stejně jako  $\alpha$ -synuclein ovlivňuje astrocyty, tak ovlivňuje i HEB.  $\alpha$ -synuclein aktivuje pericyty, čímž dojde k dysregulaci celistvosti mozkové endoteliální bariéry a pericyty začnou uvolňovat IL-1 $\beta$ , IL-6, monocytový chemoatraktantový protein-1 (MCP-1), TNF- $\alpha$  a MMP-9 (Dohgu et al., 2019). Metamfetaminem vyvolané nahromadění  $\alpha$ -synucleinu vede ke snížení exprese Nurr1 v astrocytech a tím k ovlivnění produkce cytokinů, a nakonec k poškození HEB. Specifická nadměrná exprese Nurr1 v astrocytech zmírnila patologické změny v HEB (Huang et al., 2022).

Další způsob, jak metamfetamin ničí HEB je přes narušení vstřebávání glukózy endotelem. Nízká koncentrace (20  $\mu$ M) metamfetaminu nezvyšuje vstřebávání glukózy, ale zvyšuje expresi glukózového transportního proteinu 1 (GLUT1). Vysoká koncentrace (200  $\mu$ M) vedla jak ke snížení vstřebávání glukózy, tak i GLUT1. Snížení koncentrace GLUT1 vede ke snížení proteinů těsných spojů okcludinu a ZO-1 (Muneer et al., 2011).

Bylo zjištěno několik látek, které by mohly potencionálně léčit poškození HEB, které bylo způsobeno metamfetaminem. V *in vivo* experimentu byla použita sodná sůl kyseliny 4-fenylmásečné (PBA) a ta částečně zvrátila účinky metamfetaminu na proteiny těsných spojů a hyperpermeabilitu HEB (Qie et al., 2017). Další látka, která se může potencionálně použít je melatonin. Melatonin slouží jako ochrana před apoptózou inhibicí NOX-2. Po podání melatoninu se výrazně snížil počet apoptických buněk. Melatonin toto zprostředkovává nejspíše přes melatoninové receptory (MTR1/MTR2) (Jumnongprakhon et al., 2016). Jako další látku je možné použít parthenolid (PTL). PTL byl *in vitro* schopný zabránit účinkům vyvolaných metamfetaminem, jako je například hromadění vody v mozku, morfologické změny astrocytů, snížení koncentrace IL-1 $\beta$  (Leitão et al., 2022).

## 4 Závěr

Vliv metamfetaminu na neuroimunitní systém je velice komplexní a záleží na množství, čistotě metamfetaminu a délkou užívání. Chronické užívání vede k dlouhodobému poškození mozku i neuroimunitního systému. Nejprobádanější je vliv na mikroglie a astrocyty, ale stále se spoustu věcí neví, proto bude potřeba další výzkum.

Nebezpečí metamfetaminu tkví v jeho silné návykovosti a poškozování neuroimunitních buněk. Dlouhodobá závislost může vést až k psychiatrickým, kardiovaskulárním a kožním chorobám. Díky jeho vlivu je závislý prakticky nucen vyhledávat drogu a často se uchyluje až k nebezpečným a agresivním způsobům, jak metamfetamin dostat.

Výzkumy prokazují, že jsou látky, které mohou zvrátit vliv metamfetaminu na neuroimunitní systém. Tato práce se zaměřila na shrnutí nejnovějších poznatků o interakci metamfetaminu s buňkami neuroimunitního systému a HEB.

## 5 Seznam použité literatury

\* - označení sekundární citace

Abdul Muneer, P. M., Alikunju, S., Szlachetka, A. M., Murrin, L. C., & Haorah, J. (2011). Impairment of brain endothelial glucose transporter by methamphetamine causes blood-brain barrier dysfunction. *Molecular Neurodegeneration*, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-23/FIGURES/7>

\*Anglin, M. D., Burke, C., Perrochet, B., Stamper, E., & Dawud-Noursi, S. (2000). History of the Methamphetamine Problem. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(2), 137–141. <https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10400221>

Araque, A., Carmignoto, G., Haydon, P. G., Oliet, S. H. R., Robitaille, R., & Volterra, A. (2014). Gliotransmitters Travel in Time and Space. *Neuron*, 81(4), 728. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2014.02.007>

Avchalumov, Y., Kreisler, A. D., Trenet, W., Nayak, M., Head, B. P., Piña-crespo, J. C., & Mandyam, C. D. (2021). Caveolin-1 Expression in the Dorsal Striatum Drives Methamphetamine Addiction-Like Behavior. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15). <https://doi.org/10.3390/IJMS22158219>

Barley, S. (1976). The Speed Culture: Amphetamine Use and Abuse in America. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 26(164), 209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2158064/>

Bergsteinsdottir, K., Brennan, A., Jessen, K. R., & Mirsky, R. (1992). In the presence of dexamethasone, gamma interferon induces rat oligodendrocytes to express major histocompatibility complex class II molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(19), 9054–9058. <https://doi.org/10.1073/PNAS.89.19.9054>

Bravo, J., Ribeiro, I., Terceiro, A. F., Andrade, E. B., Portugal, C. C., Lopes, I. M., Azevedo, M. M., Sousa, M., Lopes, C. D. F., Lobo, A. C., Canedo, T., Relvas, J. B., & Summavielle, T. (2022). Neuron-Microglia Contact-Dependent Mechanisms Attenuate Methamphetamine-Induced Microglia Reactivity and Enhance Neuronal Plasticity. *Cells*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/CELLS11030355/S1>



- Christoffel, D. J., Walsh, J. J., Hoerbelt, P., Heifets, B. D., Llorach, P., Lopez, R. C., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., & Malenka, R. C. (2021). Selective filtering of excitatory inputs to nucleus accumbens by dopamine and serotonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *118*(24), 2106648118. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2106648118/-/DCSUPPLEMENTAL>
- Cruickshank, C. C., & Dyer, K. R. (2009). A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. In *Addiction* (Vol. 104, Issue 7, pp. 1085–1099). <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02564.x>
- Dang, J., Tiwari, S. K., Agrawal, K., Hui, H., Qin, Y., & Rana, T. M. (2021). Glial cell diversity and methamphetamine-induced neuroinflammation in human cerebral organoids. *Molecular Psychiatry*, *26*(4), 1194. <https://doi.org/10.1038/S41380-020-0676-X>
- Ding, J., Huang, J., Xia, B., Hu, S., Fan, H., Dai, J., Li, Z., Wang, J., Le, C., Qiu, P., & Wang, Y. (2021). Transfer of  $\alpha$ -synuclein from neurons to oligodendrocytes triggers myelin sheath destruction in methamphetamine administration mice. *Toxicology Letters*, *352*, 34–45. <https://doi.org/10.1016/J.TOXLET.2021.09.005>
- Dohgu, S., Takata, F., Matsumoto, J., Kimura, I., Yamauchi, A., & Kataoka, Y. (2019). Monomeric  $\alpha$ -synuclein induces blood–brain barrier dysfunction through activated brain pericytes releasing inflammatory mediators in vitro. *Microvascular Research*, *124*, 61–66. <https://doi.org/10.1016/J.MVR.2019.03.005>
- García-Cabrerizo, R., Bis-Humbert, C., & García-Fuster, M. J. (2021). Electroconvulsive seizures protect against methamphetamine-induced inhibition of neurogenesis in the rat hippocampus. *Neurotoxicology*, *86*, 185–191. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2021.08.008>
- Genc, K., Genc, S., Kizildag, S., Sonmez, U., Yilmaz, O., Tugyan, K., Ergur, B., Sonmez, A., & Buldan, Z. (2003). Methamphetamine induces oligodendroglial cell death in vitro. *Brain Research*, *982*(1), 125–130. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02890-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02890-7)
- Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M., & Merad, M. (2010). Fate mapping

- analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science (New York, N.Y.)*, *330*(6005), 841–845. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1194637>
- Gonçalves, J., Leitão, R. A., Higuera-Matas, A., Assis, M. A., Coria, S. M., Fontes-Ribeiro, C., Ambrosio, E., & Silva, A. P. (2017). Extended-access methamphetamine self-administration elicits neuroinflammatory response along with blood-brain barrier breakdown. *Brain, Behavior, and Immunity*, *62*, 306–317. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2017.02.017>
- Huang, J., Ding, J., Wang, X., Gu, C., He, Y., Li, Y., Fan, H., Xie, Q., Qi, X., Wang, Z., & Qiu, P. (2022). Transfer of neuron-derived  $\alpha$ -synuclein to astrocytes induces neuroinflammation and blood–brain barrier damage after methamphetamine exposure: Involving the regulation of nuclear receptor-associated protein 1. *Brain, Behavior, and Immunity*, *106*, 247–261. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2022.09.002>
- Jacobsen, J. H. W., Hutchinson, M. R., & Mustafa, S. (2016). Drug addiction: targeting dynamic neuroimmune receptor interactions as a potential therapeutic strategy. *Current Opinion in Pharmacology*, *26*, 131–137. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2015.10.010>
- Jayanthi, S., Daiwile, A. P., & Cadet, J. L. (2021). Neurotoxicity of methamphetamine: Main effects and mechanisms. *Experimental Neurology*, *344*. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113795>
- Jumnongprakhon, P., Govitrapong, P., Tocharus, C., & Tocharus, J. (2016). Inhibitory effect of melatonin on cerebral endothelial cells dysfunction induced by methamphetamine via NADPH oxidase-2. *Brain Research*, *1650*, 84–92. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2016.08.045>
- Khalil, M., Ronda, J., Weintraub, M., Jain, K., Silver, R., & Silverman, A.-J. (2007). *Brain mast cell relationship to neurovasculature during development*. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.07.034>
- Kiyatkin, E. A., Brown, P. L., & Sharma, H. S. (2007). Brain edema and breakdown of the blood–brain barrier during methamphetamine intoxication: critical role of brain hyperthermia. *European Journal of Neuroscience*, *26*(5), 1242–1253. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2007.05741.X>

- Ladenheim, B., Krasnova, I. N., Deng, X., Oyler, J. M., Polettini, A., Moran, T. H., Huestis, M. A., & Cadet, J. L. (2000). Methamphetamine-induced neurotoxicity is attenuated in transgenic mice with a null mutation for interleukin-6. *Molecular Pharmacology*, *58*(6), 1247–1256. <https://doi.org/10.1124/MOL.58.6.1247>
- Lapoint, J., Dargan, P. I., & Hoffman, R. S. (2013). Synthetic Amphetamine Derivatives. *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology*, 161–178. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415816-0.00007-9>
- Leitão, R. A., Fontes-Ribeiro, C. A., & Silva, A. P. (2022). The effect of parthenolide on methamphetamine-induced blood-brain barrier and astrocyte alterations. *European Journal of Clinical Investigation*, *52*(4), e13694. <https://doi.org/10.1111/EJC.13694>
- Li, X., Carrera, M. B., Witonsky, K. R., Zeric, T., Lofaro, O. M., Bossert, J. M., Zhang, J., Surjono, F., Richie, C. T., Harvey, B. K., Son, H., Cowan, C. W., Nestler, E. J., & Shaham, Y. (2018). Role of Dorsal Striatum Histone Deacetylase 5 in Incubation of Methamphetamine Craving. *Biological Psychiatry*, *84*(3), 213–222. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2017.12.008>
- Liang, M., Zhu, L., Wang, R., Su, H., Ma, D., Wang, H., & Chen, T. (2022). Methamphetamine Exposure in Adolescent Impairs Memory of Mice in Adulthood Accompanied by Changes in Neuroplasticity in the Dorsal Hippocampus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *16*, 892757. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2022.892757/BIBTEX>
- Liddelow, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., Bennett, M. L., Münch, A. E., Chung, W. S., Peterson, T. C., Wilton, D. K., Frouin, A., Napier, B. A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M. S., Rowitch, D. H., Dawson, V. L., Dawson, T. M., ... Barres, B. A. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, *541*(7638), 481. <https://doi.org/10.1038/NATURE21029>
- Lin, S., Cheng, H., Yang, G., Wang, C., Leung, C. K., Zhang, S., Tan, Y., Zhang, H., Wang, H., Miao, L., Li, Y., Huang, Y., Li, J., Zhang, R., & Zeng, X. (2023). NRF2 Antagonizes HIV-1 Tat and Methamphetamine-Induced BV2 Cell Ferroptosis by Regulating SLC7A11. *Neurotoxicity Research*, *1*, 1–10. <https://doi.org/10.1007/S12640-023-00645-4/FIGURES/5>

- Marinelli, C., Bertalot, T., Zusso, M., Skaper, S. D., & Giusti, P. (2016). Systematic review of pharmacological properties of the oligodendrocyte lineage. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *10*(FEB), 179596. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2016.00027/BIBTEX>
- Martins, T., Baptista, S., Gonçalves, J., Leal, E., Milhazes, N., Borges, F., Ribeiro, C. F., Quintela, O., Lendoiro, E., López-Rivadulla, M., Ambrósio, A. F., & Silva, A. P. (2011). Methamphetamine transiently increases the blood–brain barrier permeability in the hippocampus: Role of tight junction proteins and matrix metalloproteinase-9. *Brain Research*, *1411*, 28–40. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2011.07.013>
- Martins, T., Burgoyne, T., Kenny, B. A., Hudson, N., Futter, C. E., Ambrósio, A. F., Silva, A. P., Greenwood, J., & Turowski, P. (2013). Methamphetamine-induced nitric oxide promotes vesicular transport in blood–brain barrier endothelial cells. *Neuropharmacology*, *65*, 74–82. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2012.08.021>
- Maślińska, D., Laure-Kamionowska, M., Gujski, M., Cierzynska, G., & Wojtecka-Lukasik, E. (2005). Post-infectious distribution and phenotype of mast cells penetrating human brains. *Inflammation Research*, *54*(SUPPL. 1), S15–S16. <https://doi.org/10.1007/S00011-004-0406-X/METRICS>
- Matejuk, A., Vandenbark, A. A., & Offner, H. (2021). Cross-Talk of the CNS With Immune Cells and Functions in Health and Disease. *Frontiers in Neurology*, *12*, 672455. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.672455/BIBTEX>
- Maxwell, J. C. (2014). A New Survey of Methamphetamine Users in Treatment: Who They are, Why They Like “Meth,” and Why They Need Additional Services. *Http://Dx.Doi.Org/10.3109/10826084.2013.841244*, *49*(6), 639–644. <https://doi.org/10.3109/10826084.2013.841244>
- Morelli, M., & Tognotti, E. (2021). Brief history of the medical and non-medical use of amphetamine-like psychostimulants. *Experimental Neurology*, *342*, 113754. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113754>
- Moszczynska, A. (2016). Neurobiology and Clinical Manifestations of Methamphetamine Neurotoxicity. *The Psychiatric Times*, *33*(9), 16. [/pmc/articles/PMC6135110/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/311110/)

- Mravčík, V., Chomynová, P., Janíková, B., Grohmannová, K., & Orliková, B. (2021). Methamphetamine use and consequences in context of drug situation in the Czech Republic. *Profese Online*, *14*(1), 42–56. <https://doi.org/10.5507/pol.2021.007>
- Nakagawasai, O., Takahashi, K., Miura, Y., Nemoto, W., Obara, Y., & Tan-No, K. (2022). ERK5 inhibitor BIX02189 attenuates methamphetamine-induced hyperactivity by modulating microglial activation in the striatum. *Journal of Pharmacological Sciences*, *148*(3), 326–330. <https://doi.org/10.1016/J.JPHS.2022.01.009>
- Namyen, J., Permpoonputtana, K., Nopparat, C., Tocharus, J., Tocharus, C., & Govitrapong, P. (2020). Protective Effects of Melatonin on Methamphetamine-Induced Blood–Brain Barrier Dysfunction in Rat Model. *Neurotoxicity Research*, *37*(3), 640–660. <https://doi.org/10.1007/S12640-019-00156-1/FIGURES/10>
- Nishida, K., Yamasaki, S., Ito, Y., Kabu, K., Hattori, K., Tezuka, T., Nishizumi, H., Kitamura, D., Goitsuka, R., Geha, R. S., Yamamoto, T., Yagi, T., & Hirano, T. (2005). FcεRI-mediated mast cell degranulation requires calcium-independent microtubule-dependent translocation of granules to the plasma membrane. *The Journal of Cell Biology*, *170*(1), 115. <https://doi.org/10.1083/JCB.200501111>
- Okita, K., Ghahremani, D. G., Payer, D. E., Robertson, C. L., Dean, A. C., Mandelkern, M. A., & London, E. D. (2016). Emotion dysregulation and amygdala dopamine D2-type receptor availability in methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, *161*, 163–170. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2016.01.029>
- Park, M., Hennig, B., & Toborek, M. (2012). Methamphetamine alters occludin expression via NADPH oxidase-induced oxidative insult and intact caveolae. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *16*(2), 362–375. <https://doi.org/10.1111/J.1582-4934.2011.01320.X>
- Qie, X., Wen, D., Guo, H., Xu, G., Liu, S., Shen, Q., Liu, Y., Zhang, W., Cong, B., & Ma, C. (2017). Endoplasmic reticulum stress mediates methamphetamine-induced blood-brain barrier damage. *Frontiers in Pharmacology*, *8*(SEP), 286058. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2017.00639/BIBTEX>

- Roshani, S., Hatami Nemati, H., Sadeghian, R., & Khoshsirafat, H. A. (2022). Short- and long-term administration of buprenorphine improved gene expression of P2X4 and GABAA receptors in the hippocampus of methamphetamine rats. *Heliyon*, 8(11). <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2022.E11432>
- Sanchez-Ramos, J. (2015). Neurologic complications of psychomotor stimulant abuse. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 120, pp. 131–160). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.02.003>
- Sankaran, D., Lakshminrusimha, S., & Manja, V. (2021). Methamphetamine: burden, mechanism and impact on pregnancy, the fetus, and newborn. *Journal of Perinatology* 2021 42:3, 42(3), 293–299. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01271-8>
- Seifert, G., Schilling, K., & Steinhäuser, C. (2006). Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nature Reviews Neuroscience* 2006 7:3, 7(3), 194–206. <https://doi.org/10.1038/nrn1870>
- Sekine, Y., Ouchi, Y., Sugihara, G., Takei, N., Yoshikawa, E., Nakamura, K., Iwata, Y., Tsuchiya, K. J., Suda, S., Suzuki, K., Kawai, M., Takebayashi, K., Yamamoto, S., Matsuzaki, H., Ueki, T., Mori, N., Gold, M. S., & Cadet, J. L. (2008). Methamphetamine Causes Microglial Activation in the Brains of Human Abusers. *The Journal of Neuroscience*, 28(22), 5756. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1179-08.2008>
- Sharpe, A. L., Trzeciak, M., Eliason, N. L., Blankenship, H. E., Byrd, B. A. M., Douglas, P. D., Freeman, W. M., & Beckstead, M. J. (2022). Repeated cocaine or methamphetamine treatment alters astrocytic CRF2 and GLAST expression in the ventral midbrain. *Addiction Biology*, 27(2), e13120. <https://doi.org/10.1111/ADB.13120>
- Shi, P., Li, Z., He, T., Li, N., Xu, X., Yu, P., Lu, X., Nie, J., Liu, D., Cai, Q., Guan, Y., Ge, F., Wang, J., & Guan, X. (2021). Astrocyte-selective STAT3 knockdown rescues methamphetamine withdrawal-disrupted spatial memory in mice via restoring the astrocytic capacity of glutamate clearance in dCA1. *Glia*, 69(10), 2404–2418. <https://doi.org/10.1002/GLIA.24046>
- Soltanian, B., Dehghan Shasaltaneh, M., Riazi, G. H., & Masoudian, N. (2021). Alteration of gene expression in reactive astrocytes induced by A $\beta$ 1-42 using low dose of

- methamphetamine. *Molecular Biology Reports*, 48(8), 6103–6112. <https://doi.org/10.1007/S11033-021-06629-X/FIGURES/5>
- Soltanian, B., Shasaltaneh, M. D., Riazi, G., & Masoudian, N. (2022). Protective Effect of Low Dose of Methamphetamine on The Amount of Extracellular Glutamine in Primary Fetal Human Astrocytes Induced by Amyloid Beta. *Cell Journal (Yakhteh)*, 24(3), 105. <https://doi.org/10.22074/CELLJ.2022.7917>
- Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W., & Galli, A. (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Progress in Neurobiology*, 75(6), 406–433. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2005.04.003>
- Suzumura, A., Silberberg, D. H., & Lisak, R. P. (1986). The expression of MHC antigens on oligodendrocytes: Induction of polymorphic H-2 expression by lymphokines. *Journal of Neuroimmunology*, 11(3), 179–190. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(86\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0165-5728(86)90002-0)
- Tang, Y., & Le, W. (2015). Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology* 2015 53:2, 53(2), 1181–1194. <https://doi.org/10.1007/S12035-014-9070-5>
- Thomas, D. M., & Kuhn, D. M. (2005). Attenuated microglial activation mediates tolerance to the neurotoxic effects of methamphetamine. *Journal of Neurochemistry*, 92(4), 790–797. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2004.02906.X>
- Valian, N., Heravi, M., Ahmadiani, A., & Dargahi, L. (2019). Effect of methamphetamine on rat primary midbrain cells; mitochondrial biogenesis as a compensatory response. *Neuroscience*, 406, 278–289. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2019.03.016>
- Vearrier, D., Greenberg, M. I., Miller, S. N., Okaneku, J. T., & Haggerty, D. A. (2012). Methamphetamine: History, Pathophysiology, Adverse Health Effects, Current Trends, and Hazards Associated with the Clandestine Manufacture of Methamphetamine. *Disease-a-Month*, 58(2), 38–89. <https://doi.org/10.1016/J.DISAMONTH.2011.09.004>
- Wang, X., Northcutt, A. L., Cochran, T. A., Zhang, X., Fabisiak, T. J., Haas, M. E., Amat, J., Li, H., Rice, K. C., Maier, S. F., Bachtell, R. K., Hutchinson, M. R., & Watkins, L. R. (2019). Methamphetamine activates Toll-like receptor 4 to induce central immune signaling within the ventral tegmental area and contributes to extracellular dopamine increase in

- the nucleus accumbens shell. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(8), 3622. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.9B00225>
- Wu, X., Kekuda, R., Huang, W., Fei, Y.-J., Leibach, F. H., Chen, J., Conway, S. J., & Ganapathy, V. (1998). *Identity of the Organic Cation Transporter OCT3 as the Extraneuronal Monoamine Transporter (uptake 2 ) and Evidence for the Expression of the Transporter in the Brain\**. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.49.32776>
- Wu, X., Prasad, P. D., Leibach, F. H., & Ganapathy, V. (1998). cDNA Sequence, Transport Function, and Genomic Organization of Human OCTN2, a New Member of the Organic Cation Transporter Family. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 246(3), 589–595. <https://doi.org/10.1006/BBRC.1998.8669>
- Xu, E., Liu, J., Liu, H., Wang, X., & Xiong, H. (2018). Inflammasome activation by methamphetamine potentiates lipopolysaccharide stimulation of IL-1 $\beta$  production in microglia. *Journal of Neuroimmune Pharmacology : The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 13(2), 237. <https://doi.org/10.1007/S11481-018-9780-Y>
- Xue, L., Geng, Y., Li, M., Jin, Y. F., Ren, H. X., Li, X., Wu, F., Wang, B., Cheng, W. Y., Chen, T., & Chen, Y. J. (2016). The effects of D3R on TLR4 signaling involved in the regulation of METH-mediated mast cells activation. *International Immunopharmacology*, 36, 187–198. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2016.04.030>
- Xue, L., Geng, Y., Li, M., Jin, Y. F., Ren, H. X., Li, X., Wu, F., Wang, B., Cheng, W. Y., Chen, T., & Chen, Y. J. (2018). Inhibitory effects of methamphetamine on mast cell activation and cytokine/chemokine production stimulated by lipopolysaccharide in C57BL/6J mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(4), 3544. <https://doi.org/10.3892/ETM.2018.5837>
- Xue, L., Li, X., Ren, H. X., Wu, F., Li, M., Wang, B., Chen, F. Y., Cheng, W. Y., Li, J. P., Chen, Y. J., & Chen, T. (2015). The dopamine D3 receptor regulates the effects of methamphetamine on LPS-induced cytokine production in murine mast cells. *Immunobiology*, 220(6), 744–752. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.12.021>
- Xue, Y., He, J. T., Zhang, K. K., Chen, L. J., Wang, Q., & Xie, X. L. (2019). Methamphetamine reduces expressions of tight junction proteins, rearranges F-actin cytoskeleton and



- increases the blood brain barrier permeability via the RhoA/ROCK-dependent pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 509(2), 395–401. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2018.12.144>
- Yang, G., Li, J., Leung, C. K., Shen, B., Wang, C., Xu, Y., Lin, S., Zhang, S., Tan, Y., Zhang, H., Zeng, X., Hong, S., & Li, L. (2022). Methamphetamine and HIV-1 Tat proteins synergistically induce microglial autophagy via activation of the Nrf2/NQO1/HO-1 signal pathway. *Neuropharmacology*, 220, 109256. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2022.109256>
- Yang, T., Zang, S., Wang, Y., Zhu, Y., Jiang, L., Chen, X., Zhang, X., Cheng, J., Gao, R., Xiao, H., & Wang, J. (2020). Methamphetamine induced neuroinflammation in mouse brain and microglial cell line BV2: Roles of the TLR4/TRIF/Peli1 signaling axis. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.07.028>
- Yu, J., & Zhang, L. (2008). PUMA, a potent killer with or without p53. *Oncogene*, 27(Suppl 1), S71. <https://doi.org/10.1038/ONC.2009.45>
- Zaheer, A., Sahu, S. K., Wu, Y., Zaheer, A., Haas, J., Lee, K., & Yang, B. (2007). Diminished cytokine and chemokine expression in the central nervous system of GMF-deficient mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Research*, 1144(1), 239–247. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2007.01.075>
- Zhang, S., Zeng, X., Yang, H., Hu, G., & He, S. (2012). Mast Cell Tryptase Induces Microglia Activation via Protease-activated Receptor 2 Signaling. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 29(5–6), 931–940. <https://doi.org/10.1159/000171029>
- Zhang, Y., Lv, X., Bai, Y., Zhu, X., Wu, X., Chao, J., Duan, M., Buch, S., Chen, L., & Yao, H. (2015). Involvement of sigma-1 receptor in astrocyte activation induced by methamphetamine via up-regulation of its own expression. *Journal of Neuroinflammation*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/S12974-015-0250-7>
- Zhang, Y., Zhu, T., Zhang, X., Chao, J., Hu, G., & Yao, H. (2015). Role of high-mobility group box 1 in methamphetamine-induced activation and migration of astrocytes. *Journal of Neuroinflammation*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/S12974-015-0374-9>

- Zhao, L., Du, L., Zhang, Y., Chao, J., Duan, M., Yao, H., Shen, C., & Zhang, Y. (2019). Role of PUMA in the methamphetamine-induced migration of microglia. *Metabolic Brain Disease*, 34(1), 61–69. <https://doi.org/10.1007/S11011-018-0319-Y/FIGURES/6>
- Zhou, H., Lapointe, B. M., Clark, S. R., Zbytnuik, L., & Kubes, P. (2006). A Requirement for Microglial TLR4 in Leukocyte Recruitment into Brain in Response to Lipopolysaccharide. *The Journal of Immunology*, 177(11), 8103–8110. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.177.11.8103>