

**Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta**

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



Denisa Kirdajová

Zmeny v neurogliách u degeneratívnych porúch centrálného nervového systému

Changes in neuroglia in degenerative disorders of the central nervous system

Bakalářská práce

Školitel: doc. MUDr. Petr Zach, CSc.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 05.05.2014

Podpis

Pod'akovanie

Chcela by som pod'akovať všetkým, ktorí akýmkoľvek spôsobom pomohli pri písaní tejto práce. Moje pod'akovanie patrí najmä vedúcemu mojej práce, doc. MUDr. Petrovi Zachovi, CSc., za jeho cenné rady a pripomienky pri písaní práce. Taktiež patrí pod'akovanie Milade Medved'ovej za gramatickú úpravu.

Osobitne by som chcela pod'akovať mojim rodičom a priateľovi, ktorí stáli pri mne počas celého štúdia.

ABSTRAKT

Neurodegeneratívne ochorenie je závažná porucha nervového systému charakteristická stratou neurónov s následným poškodením mozgu. Toto poškodenie môže mať rôznorodé následky ako postupná strata pamäti a intelektu, problémy s pohybovým aparátom a v neposlednej rade smrť. Príčiny týchto chorôb nie sú doposiaľ úplne objasnené. Okrem neurónov v týchto poruchách hrajú dôležitú úlohu neuroglie centrálnej nervovej sústavy. V neurodegeneratívnych chorobách sú astrocyty, oligodendrocyty, mikroglie a NG2 bunky zapletené v ich mnohých aspektoch. Podieľajú sa ako na ochrannej, tak aj na poškodzujúcej stránke týchto ochorení. Táto práca preto predstavuje prehľad doposiaľ nadobudnutých poznatkov o neurogliách v rôznych typoch degeneratívnych porúch CNS (Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, amyotrofná laterálna skleróza, skleróza multiplex, Wernikeova encefalopatia, demencia asociovaná s HIV, frontotemporálna demencia, vaskulárna demencia).

Kľúčové slová: neurodegenerácia, neuroglie, astrocyty, oligodendrocyty, mikroglie, NG2 bunky, neurodegeneratívne choroby, centrálny nervový systém

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are a serious disorders of the central nervous system characterized by neuronal loss with a subsequent damage of the brain. This damage may have diverse consequences like a gradual loss of memory and intellect, problems with musculoskeletal system and not least death. Causes of these diseases are not yet fully understood. In addition to neurons neuroglia also plays an important role in these diseases of the central nervous system. In neurodegenerative diseases are astrocytes, oligodendrocytes, microglia and NG2 cells involved in their many aspects. They participate in the protective as well as in the detrimental aspect of these diseases. This work, therefore, presents an overview of previously acquired knowledge of neuroglia in various types of degenerative disorders of the CNS (Alzheimer`s disease, Parkinson`s disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, Wernicke encephalopathy, HIV associated dementia, frontotemporal dementia, vascular dementia).

Key words: neurodegeneration, neuroglia, astrocytes, oligodendrocytes, microglia, NG2 cells, neurodegenerative diseases, central nervous system

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

- 3xTg-AD** - trojitý transgénový model Alzheimerovej choroby
- 6-OHDA** - 6-hydroxydopamín
- A β** - β amyloid (*β amyloid*)
- AD** - Alzheimerova choroba (*Alzheimer`s disease*)
- Aldh1L1** - aldehyd dehydrogenázy rodiny 1, člen L1 (*aldehyde dehydrogenase 1 family, member L1*)
- ALS** - amyotrofná laterálna skleróza (*amyotrophic lateral sclerosis*)
- AMPA** - ionotropný glutamátový receptor (*α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*)
- APP** - amyloidný prekursorový proteín (*amyloid precursor protein*)
- AQP4** - akvaporínový kanál typu 4 (*aquaporin 4*)
- ATP** - adenosíntrifosfát (*adenosine triphosphate*)
- BDNF** - neurotrofický faktor odvodený z mozgu (*brain-derived neurotrophic factor*)
- bFGF** - rastový faktor fibroblastu (*basic fibroblast growth factor*)
- BMP** - kostný morfogenetický proteín (*bone morphogenetic protein*)
- CCR5** - chemokínový receptor bielych krviniek (*C-C chemokine receptor type 5*)
- CD4** - povrchový glykoproteín pomocných T lymfocytov (*cluster of differentiation*)
- CD8** - povrchový glykoproteín cytotoxických T lymfocytov (*cluster of differentiation*)
- CNS** - centrálny nervový systém (*central nervous system*)
- CNTF** - ciliárny neurotrofický faktor (*ciliary neurotrophic factor*)
- CSPG4(=NG2)** - chondroitín sulfát proteoglykan 4 (*chondroitin sulfate proteoglycan 4*)
- CX3CL1** - chemokínový receptor (*chemokine (C-X3-C motif) ligand 1*)
- EAAT1/GLAST** - glutamát-aspartátový transportér (*glutamate aspartate transporter*)

EAAT2/GLT1	- gliový glutamátový transportér (<i>glial glutamate transporter</i>)
EAE	- autoimunitná encefalomyelitída (<i>experimental autoimmune encephalomyelitis</i>)
ErbB	- skupina tyrozínkinázových receptorov
FTD	- frontotemporálna demencia (<i>frontotemporal dementia</i>)
FTLD	- frontotemporálna lobárna degenerácia (<i>frontotemporal lobar degeneration</i>)
FUS	- RNA viažuci proteín (<i>fused in sarcoma</i>)
GABA	- kyselina gama-aminomaslová (<i>γ-aminobutyric acid</i>)
GAT-3	- GABA transportér (<i>GABA transporter type 3</i>)
GDNF	- neurotrofický faktor odvodený z glií (<i>glial cell-derived neurotrophic factor</i>)
GFAP	- gliový vláknitý acidický proteín (<i>glial fibrillary acidic protein</i>)
GGF-2	- gliový rastový faktor (<i>glial growth factor 2</i>)
GluR	- bunky, ktoré majú AMPA receptory
GLUR2	- glutamátová podjednotka AMPA receptoru
GLUT1	- glukózový transportér 1 (<i>glucose transporter 1</i>)
GM-CSF	- stimulujúci faktor (<i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>)
gp120	- obalový glykoproteín HIV
GSK-3β	- glykogén syntáza kináza-3β (<i>glycogen synthasa kinase-3β</i>)
HAD	- demencia asociovaná s HIV (<i>HIV associated dementia</i>)
HIV	- vírus nedostatku ľudskej imunity (<i>human immunodeficiency virus</i>)
ICAM-1	- intracelulárna adhézna molekula 1 (<i>intercellular adhesion molecule 1</i>)
IFNγ	- interferón gama (<i>interferon gamma</i>)
IGF-1	- inzulínu podobný rastový faktor (<i>insulin-like growth factor 1</i>)
IGFBP1	- IGF viažuci sa proteín 1 (<i>insulin-like growth factor-binding protein 1</i>)
IgG⁺	- imunoglobulín G (<i>immunoglobulin G</i>)

IL-1β	- interleukín 1 beta (<i>interleukin-1 beta, catabolin</i>)
IL-6	- interleukín 6 (<i>interleukin 6</i>)
iNOS	- indukovateľný izoenzym syntázy oxidu dusnatého
Kir	- kanál dovnútra usmerňovací K ⁺ (<i>inward-rectifier potassium ion channel</i>)
L-DOPA	- antiparkinsonikum - levodopa (<i>L-3,4-dihydroxyphenylalanine</i>)
Lingo	- proteín neurálneho tkaniva (<i>leucine rich repeat and Ig domain containing 1</i>)
MAPK	- mitogénom aktivované proteínkinázy (<i>mitogen-activated protein kinases</i>)
MCP-1	- proteín bielych krviniek (<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>)
MHC II	- glykoproteín bielych krviniek (<i>major histocompatibility complex</i>)
MPTP	- neurotoxínový prekursor (<i>1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine</i>)
MS	- skleróza multiplex (<i>multiple sclerosis</i>)
NADPH	- nikotinamid adenín dinukleotid fosfát (<i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
NF-E2L2	- transkripčný faktor (<i>nuclear factor (erythroid-derived 2) like 2</i>)
NF-κB	- transkripčný faktor (<i>nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells</i>)
NG2	- pozri CSPG4 (<i>neuron-glia antigen 2</i>)
NMDAR	- glutamátový receptor (<i>N-methyl-D-aspartate receptor</i>)
NOX	- NADPH oxidáza
NT-3	- neurotrofín 3 (<i>neurotrophin 3</i>)
O-2A	- NG2 bunky (<i>oligodendrocyte-type-2 astrocyte</i>)
OPCs	- oligodendrocyt prekursorové bunky (<i>oligodendrocyte precursor cells</i>)
p38	- typ MAPK
p53	- tumor supresorový proteín
p75	- neurotrofický receptor (<i>low-affinity nerve growth factor receptor</i>)
PD	- Parkinsonova choroba (<i>Parkinson disease</i>)

- PDGF-A** - rastový faktor doštičiek (*platelet-derived growth factor α polypeptide*)
- PDGF α R** - alfa-typ receptoru rastového faktoru doštičiek (*α -type platelet-derived growth factor receptor*)
- PNS** - periférny nervový systém (*peripheral nervous system*)
- PSA-NCAM** - polysialová adhézna molekula neurónu (*poly-sialylated-neural cell-adhesion molecule*)
- Shh** - proteín signálnej dráhy (*sonic hedgehog*)
- SN** - *substantia nigra*
- SOD1** - superoxid dismutáza (*superoxide dismutase*)
- TDP-43** - proteín viažuci DNA (*transactive response DNA binding protein 43kDa*)
- TGF- β 1** - transformujúci rastový faktor (*transforming growth factor beta 1*)
- TLR** - bielkovinový receptor (*toll-like receptor*)
- TNF α** - faktor nádorovej nekrózy α (*tumor necrosis factor α*)
- TrkB** - neurotrofický receptor (*neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2*)
- VaD** - vaskulárna demencia (*vascular dementia*)
- Wnt** - signálna dráha (*wingless/integrated*)
- Wnt3** - protoonkogén rodiny Wnt

1. Úvod.....	12
2. Neuroglie.....	13
2.1. Historický pohľad.....	13
2.2. Evolucionistický pohľad	13
2.3. Homeostatický pohľad	13
2.4. Fyziologický pohľad	14
3. Klasifikácia neuroglií	15
3.1. Astroglie (Astrocyty).....	15
3.1.1. Štruktúrna funkcia	16
3.1.2. Ochranná funkcia	16
3.1.3. Vývojová funkcia	16
3.1.4. Metabolická funkcia.....	16
3.1.5. Homeostatická funkcia	17
3.1.6. Signalizačná funkcia	18
3.2. Oligodendrocyty.....	18
3.2.1. Funkcia	19
3.3. NG2 bunky (Polydendrocyty)	19
3.3.1. Prekursori buniek	20
3.3.2. Funkcia	21
3.4. Mikroglie.....	21
3.4.1. Funkcia	22
4. Neuroglie v patofyziológii	23
4.1. Aktivácia astrocytov (astroglióza).....	23
4.2. Aktivácia mikroglií (mikroglióza)	24
4.3. Demyelinizácia a remyelinizácia	26
5. Neuroglie v neurodegeneratívnych poruchách.....	27
5.1. Alzheimerova choroba	27
5.1.1. Astroglie.....	27

5.1.2. Oligodendrocyty	29
5.1.3. NG2 bunky	29
5.1.4. Mikroglie	29
5.2. Parkinsonova choroba	29
5.2.1. Astroglie	30
5.2.2. Oligodendrocyty	30
5.2.3. NG2 bunky	31
5.2.4. Mikroglie	32
5.3. Amyotrofná laterálna skleróza	32
5.3.1. Astroglie	33
5.3.2. Oligodendrocyty	33
5.3.3. NG2 bunky	34
5.3.4. Mikroglie	34
5.4. Skleróza multiplex (Roztrúsená mozgovomiechová skleróza)	34
5.4.1. Astroglie	35
5.4.2. Oligodendrocyty	36
5.4.3. NG2 bunky	36
5.4.4. Mikroglie	36
5.5. Wernikeova encefalopatia	37
5.5.1. Glie	37
5.6. Demencia asociovaná s HIV	37
5.6.1. Glie	37
5.7. Frontotemporálna demencia	39
5.7.1. Glie	39
5.8. Vaskulárna demencia	39
5.8.1. Glie	39
6. Záver	41

1. ÚVOD

Neurodegenerácia je chronický proces atrofie, straty funkcie a počtu neurónov s následnou degeneráciou mozgu. Neurodegeneratívne choroby postihujú najmä ľudí, preto skúmané modely na zvieratách sú umelo indukované vkladáním ľudských mutácií. Najčastejšími poruchami centrálného nervového systému, dobre známe aj pre laickú verejnosť, sú Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba. Poškodenie, ktoré vytvárajú, robí z ľudí bezmocné telá a útočí na to, čo ich odlišuje od iných druhov v živočíšnej ríši – intelekt a pamäť. O príčinách neurodegenerácie sú zatiaľ len základné poznatky. Všetky prípady majú však spoločnú charakteristiku v narušení homeostázy, funkcie neurónov a neurotransmisii, poprípade poruchu neuroglie.

Donedávna sa výskum v tejto oblasti centralizoval prevažne na neuróny. Až v posledných dekádach sa začal výskum ohľadne úlohy neuroglií v neurodegenerácii. Ukázalo sa, že zohrávajú dôležitú úlohu v začiatkoch, ale aj postupnom procese neurodegenerácie v mnohých poruchách centrálnej nervovej sústavy. Neuroglie obsahujú rôzne typy – astroglie, oligodendrocyty, mikroglie a nedávno objavené NG2 bunky. Spoločne vytvárajú homeostázu v mozgu, podporujú neuróny a ochraňujú pred patologickými stavmi. Sú preto neoddeliteľnou súčasťou nervového systému a ich poškodenie má fatálne následky nielen pre ne, ale aj pre samotné neuróny.

Táto práca bola vypracovaná s cieľom zhrnúť doteraz nadobudnuté poznatky o zmenách neuroglií vo vybranej vzorke najčastejšie sa vyskytujúcich degeneratívnych chorôb CNS. Prvá časť je zameraná na neuroglie všeobecne – funkcie. Druhá časť popisuje ich správanie v patofyziologických stavoch. Posledná časť kladie dôraz na správanie neuroglií v konkrétnych typoch chorôb. Zaoberá sa ich prispievaním k zhoršeniu alebo zlepšeniu neurodegenerácie.

2. NEUROGLIE

2.1. Historický pohľad

Pojem neuroglia (neurónový tmel) bol prvýkrát popísaný patológom Rudolfom Virchovom ako tkanivo, ktoré spája neuróny a dáva mu formu (Virchow, 1871). Ale prvý, kto dôkladne preštudoval a popísal neuroglie, bol Camilio Golgi. Postuloval teóriu, že neuroglie spájajú cievny a parenchymatický systém a zaisťujú metabolickú podporu (Parpura & Verkhratsky, 2012b). Hlavný typ neuroglií bol pomenovaný ako astrocyty Michaelom von Lenhossékom (Lenhossék, 1893). Ďalšie dve dôležité skupiny reprezentované mikrogliami a oligodendrocytmi identifikoval žiak Ramóna y Cajala, Pío del Río Hortega (Río-Hortega, 1921). V nedávnej dobe boli identifikované ako dôležitá samostatná skupina NG2 bunky (Butt *et al.*, 2005). Na základe objavenia neuroglií sa skúmali rôzne hypotézy interakcií medzi gliami a neurónmi, avšak kvôli nedostatočne preskúmaným hypotézam, technickému vybaveniu a výhry neurálnej doktríny, výskum glií bol odsunutý na niekoľko rokov. Až dnes sa zisťuje ich dôležitý význam v neurologických procesoch (Parpura & Verkhratsky, 2012b).

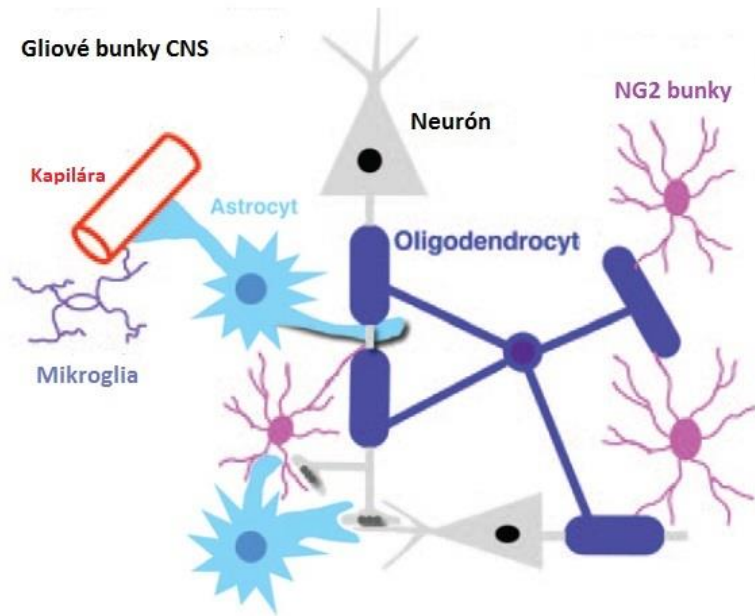
2.2. Evolucionistický pohľad

Prvé glie sa v evolúcii pravdepodobne objavili už v primitívnom difúznom systéme, kedy taktiež napomáhali neurónom. Samotný vývoj neurálneho systému organizujúceho sa do ganglií a neskôr centrálnemu systému stimuloval vývoj neuroglií ako prostriedku na vytvorenie homeostázy, podpory rastu a metabolizmu (Bacaj *et al.*, 2008). Kontinuálny rast hustoty neurónov a tvorenie synapsií dosiahol saturácie v mozgu cicavcov (DeFelipe *et al.*, 2002). Paralelne s nimi rástli aj glie, rozdiely medzi nimi sú pozorovateľné tiež medzi skupinami jednotlivých cicavcov. Plazmatické a vláknité astroglie sú dokázateľne väčšie ako astroglie u šimpanzov alebo hlodavcov (Oberheim *et al.*, 2009). Ďalšie funkcie, ktoré sa objavili počas vývoja sú oddelenie nervového systému od zvyšku tela (hematoencefalická bariéra) ako evolučný tlak na vytvorenie iónovej homeostázy (Abbott, 2005), zvýšenie rýchlosti prenosu nervového vzruchu a zachovanie energie v podobe myelínových izolátorov (Hartline, 2008).

2.3. Homeostatický pohľad

Neuroglie sú hlavnou súčasťou kontroly homeostázy v mozgu. Jej kontrola prebieha na rôznych úrovniach a v rôznych oblastiach. Regulujú pohyb iónov a vody (Simard & Nedergaard, 2004), upravujú tok krvi (Iadecola & Nedergaard, 2007), kontrolujú koncentráciu

neurotransmitterov v extracelulárnom priestore (Verkhratsky *et al.*, 2011), zabezpečujú metabolity neurónom (Magistretti, 2006), podieľajú sa na tvorbe synapsií a ich ďalšom udržiavaní (Pfrieger, 2010) a v neposlednom rade hrajú rolu v neurogenéze (Nedergaard & Dirnagl, 2005). Ďalšou funkciou glií je obrana nervového systému a tú zabezpečuje hematoencefalická bariéra (Obr. 1) (Abbott, 2005).



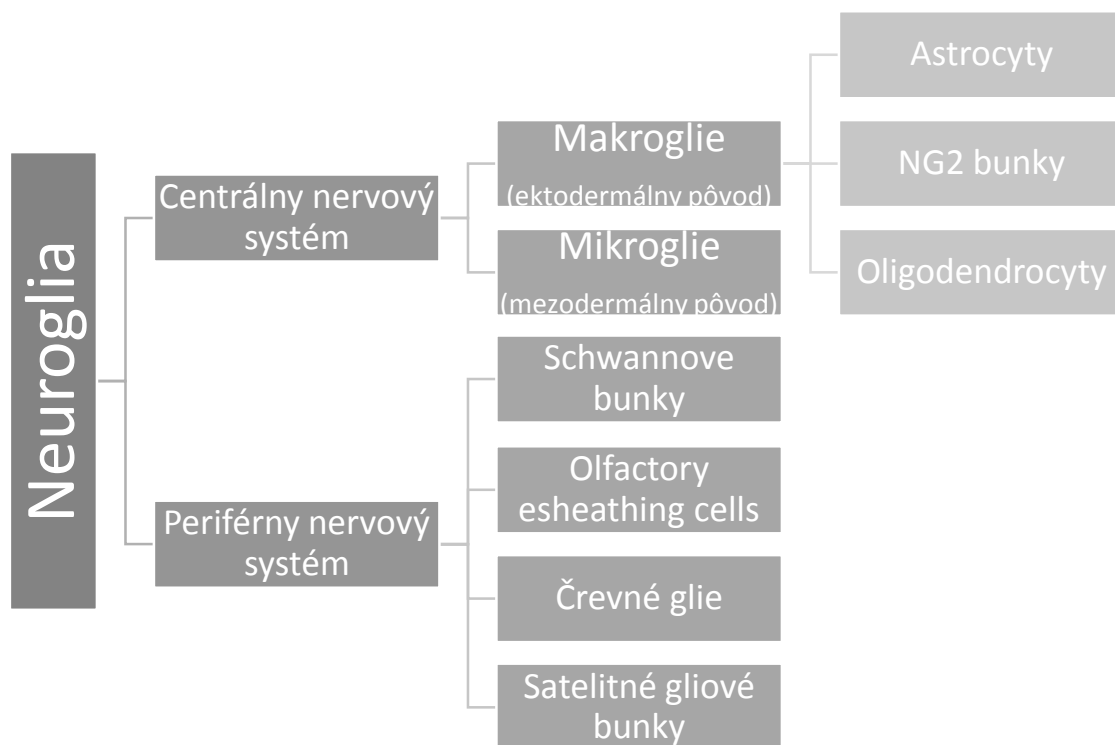
Obr. 1 Schematické znázornenie interakcií medzi neurónmi a gliami v CNS. Astrocyty sú v kontakte so synapsiami a kapilárou (hematoencefalická bariéra). Oligodendrocyty vytvárajú myelínovú pošvu. NG2 bunky sa tiež podieľajú na kontakte s neurónovou synapsiou. Mikroglie pracujúce ako efektory imunitného systému (Nishiyama, 2007).

2.4. Fyziologický pohľad

Gliové bunky sú nevzrušivé bunky, tzn. bunky ktoré nie sú schopné excitácie, ale neplatí to všeobecne, pretože výnimkou sú nedávno objavené NG2 bunky (Butt *et al.*, 2005). Sú však schopné propagovať signál pomocou tesných spojov (z anglického *gap junctions*) alebo gliotransmitterov (ATP, glutamát, GABA), rozoznať prichádzajúci signál, ale taktiež naň odpovedať. V podstate dokážu robiť všetky fyziologické procesy ako neuróny, iba inak a špecificky pre nich samé (Verkhratsky *et al.*, 2011).

3. KLASIFIKÁCIA NEUROGLIÍ

Všeobecná klasifikácia neuroglií u cicavcov (Obr. 2) sa rozdeľuje do dvoch skupín, a to centrálny nervový systém (CNS) a periférny nervový systém (PNS). Glie v CNS sa rozdeľujú podľa pôvodu na dve skupiny. Ektodermálneho pôvodu - makroglie, mezodermálneho pôvodu - mikroglie. Makroglie obsahujú astrocyty, oligodendrocyty a NG2 glie (Verkhratsky & Butt, 2013). Mikroglie sú samostatnou skupinou, ktorá sa ďalej delí len na dva rôzne fenotypy – ameboidný a ramifikovaný (Parakalan *et al.*, 2012). PNS obsahuje štyri hlavné skupiny - Schwannove bunky, satelitné gliové bunky, črevné gliové bunky, „*olfactory ensheathing cells*“ (Verkhratsky & Butt, 2013).



Obr. 2 Klasifikácia neuroglií u cicavcov (Verkhratsky & Butt, 2013).

3.1. Astroglie (Astrocyty)

Hlavnú a najväčšiu časť neuroglií tvoria astroglie, ktoré sa rozdeľujú na mnoho subtypov na základe rozdielnej morfológie a fyziológie, avšak spája ich hlavná funkcia, udržanie homeostázy mozgu. Ich názov bol prvýkrát použitý Michaelom von Lenhossékom v roku 1891 a znamená hviezdicovité bunky (Parpura & Verkhratsky, 2012a). Na základe morfológie a distribúcie v mozgu sú rozdelené do dvoch hlavných skupín, plazmatické a vláknité astroglie. Plazmatické astroglie sa nachádzajú v šedej hmote a vláknité astroglie v bielej hmote mozgu (Miller & Raff, 1984). Pri imunohistochemickom značení protilátkami

je hlavným znakom astrocytov gliový vláknitý acidický proteín (GFAP), ktorý sa nachádza len vo vláknitých astrocytoch (Middeldorp & Hol, 2011) a preto univerzálnejším znakom, ktorý sa nachádza vo všetkých typoch astrocytov je aldehyd dehydrogenáza rodiny 1 (Aldh1L1) (Cahoy *et al.*, 2008).

3.1.1. Štruktúrna funkcia

Plazmatické astrocyty vytvárajú jednotlivé anatomické domény na bunkovej úrovni, ktoré sa často medzi sebou prekrývajú (Bushong *et al.*, 2004). V týchto jednotlivých doménach interagujú s neurónmi a môžu dohliadať až na 140 000 synapsií (Bushong *et al.*, 2002). Komplexita astrocytov narastá spoločne s evolúciou nervového systému. Plazmatické aj vláknité astrocyty sú väčšie, a rozvetvenejšie ako tie u hlodavcov. Plazmatický astrocyt u ľudí je v priemere 2,6 krát väčší ako u hlodavcov (Oberheim *et al.*, 2009).

3.1.2. Ochranná funkcia

Najdôležitejšou funkciou astrocytov je podieľanie sa na tvorbe hematoencefalickej bariéry, ktorá zabraňuje prechodu mnohým látkam z krvi do mozgu. Túto bariéru tvoria okrem astrocytov aj endotelové bunky a pericyty (Ballabh *et al.*, 2004). Astrocyty svojimi výbežkami takmer úplne obaľujú kapiláry a sú úzko asociované aj s pericytmi. Sú mediátormi medzi endotelovými bunkami a nervovým tkanivom okolo (Kettenmann & Ransom, 2013). Dokážu plne ovplyvňovať hematoencefalickú bariéru a to zužovaním pevných spojov, polarizovanou lokalizáciou prenášačov (GLUT1). Ich výbežky obsahujú akvaporínové kanály a kanály dovnútra usmerňovacie K^+ (Kir) 4.1, ktoré ovplyvňujú reguláciu objemu (Abbott *et al.*, 2006). Okrem toho syntetizujú rôzne biologicky aktívne látky (TGF- β 1, GDNF, bFGF), ktoré môžu prispievať k indukcii tvorby hematoencefalickej bariéry (Abbott *et al.*, 2006; Ballabh *et al.*, 2004).

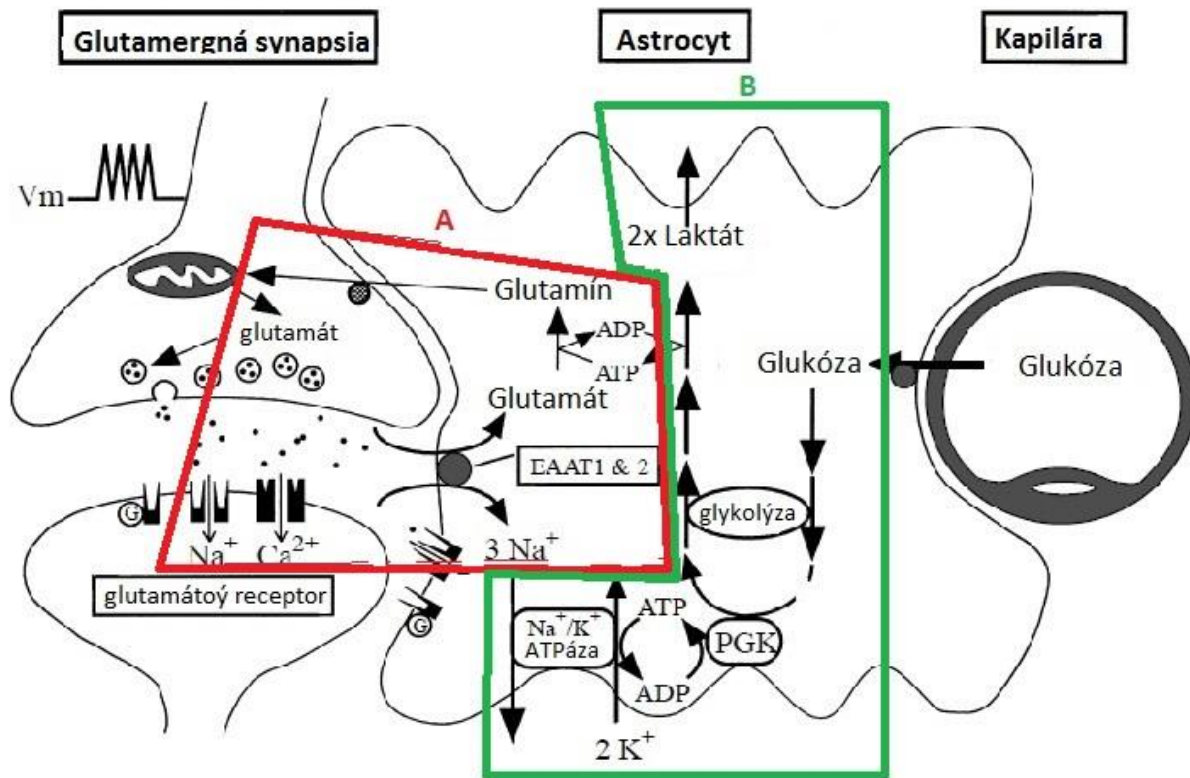
3.1.3. Vývojová funkcia

Astrocyty hrajú dôležitú rolu v neurogenéze a synaptogenéze. Regulujú tvorbu nových neurónov sekréciou rôznych faktorov, ako Wnt3, IL-1 β , IL-6 a IGFBP1 (Parpura & Heneka, 2012). Napomáhajú tvorbe synapsií pomocou trombospondínu 1 a 2 (Christopherson *et al.*, 2005).

3.1.4. Metabolická funkcia

Fakt, že astrocyty ovplyvňujú mikrocirkuláciu v mozgu intracelulárnym Ca^+ , K^+ alebo inými vazoaktívnymi metabolitmi je na základe niekoľkých štúdií pravdepodobný, ale zatiaľ nie úplne preskúmaný a vyriešený (Iadecola & Nedergaard, 2007).

Dôležitou metabolickou spojkou medzi astrocytom a neurónom je glukózo-laktátový výmenník, ktorý poskytuje neurónom laktát ako energetický substrát. Glutamát vychytávaný zo synapsií stimuluje vychytávanie glukózy a jej následné použitie v aeróbnej glykolýze a premene na laktát, ktorý je na konci tejto dráhy uvoľnený a vychytaný neurónom (Obr. 3) (Magistretti & Pellerin, 1999).



Obr. 3 A) Schematické znázornenie glutamát-glutamínového výmenníka. Glutamát vychytávaný zo synaptickej štrbiny je prenášaný spolu s Na^+ , glutamátovým transportérom (EAAT1/2) do astrocytu kde je premenený na glutamín, glutamín syntázou. Potom takto putuje do neurónu, kde je opäť premenený na glutamát. **B)** Schematické znázornenie glukózo-laktátového výmenníka. Glutamát vychytávaný spolu s Na^+ zo synapsie aktivuje Na^+/K^+ ATPázu, ktorá stimuluje glykolýzu a tým tvorbu laktátu. Tento laktát je potom využitý neurónom (Magistretti & Pellerin, 1999).

3.1.5. Homeostatická funkcia

O iónovú homeostázu v okolí astroglíi sa predovšetkým stará K^+ pufrovanie, ktoré môže byť rozdelené do dvoch kategórií K^+ vychytávanie a K^+ priestorové pufrovanie. Priestorové pufrovanie je prúd iónov cez Kir z miesta o vyššej koncentrácii do miesta o nižšej koncentrácii K^+ a tým úzko spojené s repolarizáciou akčného potenciálu. Vychytávanie prebytočného K^+ prostredníctvom pumpy Na^+/K^+ -ATPázy alebo kotransportéru $Na^+/K^+/Cl^-$ je dočasne akumulované v astroglíi, s následným možným vypustením do extracelulárneho

priestoru. Vychytávanie K^+ súvisí nie len s presunom iónov (Na^+ , Cl^-), ale aj s presunom vody (Kofuji & Newman, 2004). Vodnú homeostázu astrocyt nekontroluje len na základe vedľajších procesov spojených s iónovou výmenou, ale hlavne špecializovaným vodným kanálom - akvaporínom, konkrétne typu 4 (AQP4) (Simard & Nedergaard, 2004). Kontrola a usmernenie kľúčového neurotransmiteru glutamátu, prebieha ako glutamátové vychytanie Na^+ závislým glutamátovým transportérom (EAAT1/GLAST, EAAT2/GLT1), ktorý je v astroglii premenený na glutamín, glutamín syntázou a späťne posielený uľahčenou difúziou do neurónu, kde je premenený na glutamát (Obr. 3) (Shen, 2013).

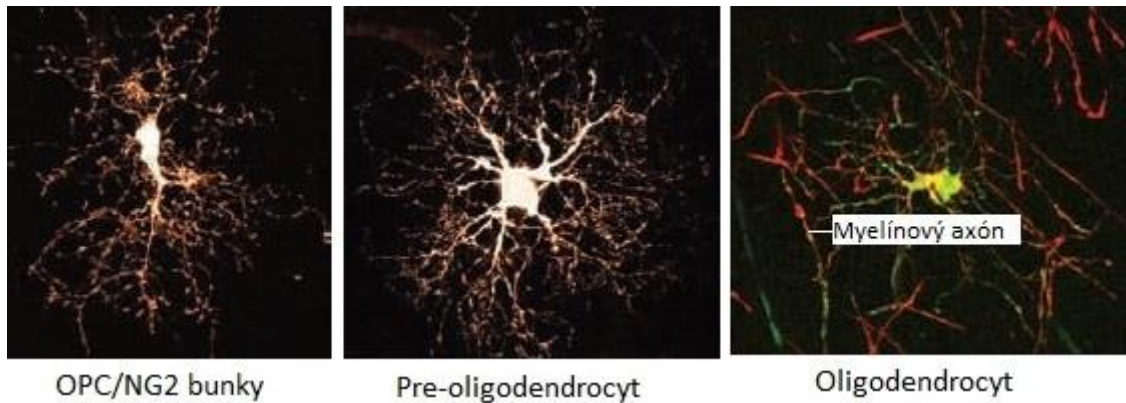
3.1.6. Signalizačná funkcia

Gliová transmisia je uvoľnenie chemických transmiterov, je dôležitá v informačných procesoch medzi astrogliami a neurónmi (Heneka *et al.*, 2010). Gliové transmitery môžu byť uvoľnené rôznymi cestami ako kanálmi, konexónmi, ionotropnými a purinergickými receptormi, transportermi, antiportermi a Ca^+ závislou exocytózou. Medzi vysielajúce zaradujeme látky ako glutamát, aspartát, D-serín, GABA, ATP a iné. Takýmto spôsobom je regulovaných mnoho fyziologických a patologických procesov v mozgu (Parpura & Zorec, 2010).

3.2. Oligodendrocyty

Prvý, kto zaviedol pojem oligodendrocyty, doslovne bunky s málo výbežkami, bol Pío del Río Hortega (Río Hortega, 1921). Neskôr ich rozdelil do štyroch skupín (I, II, III, IV), na základe ich morfológických znakov, ako veľkosť a počet výbežkov, či veľkosť axónov s ktorými sú v styku. Typy I a II sú si veľmi podobné. Majú malú veľkosť, ale myelinizujú viac ako 10 priemerom malých axónov. Typ III obsahuje väčšie oligodendrocyty, ktoré obaľujú len okolo 5 hrubších axónov. U typu IV je rozdiel v tom, že nemá výbežky, preto vytvára len jednu myelínovú pošvu okolo hrubého axónu. Rozdiel je aj v tom, kde sú jednotlivé typy situované: typ I - predný mozog, mozoček; typ II - hlavne v častiach bielej hmoty; typ III - mozgová stopka, predĺžená miecha; typ IV - nervové korene (Río-Hortega, 1928). V dnešnej dobe však prevláda názor, že z morfológického a funkčného hľadiska sú len dve skupiny a to spojené pôvodné štyri skupiny do dvoch skupín I/II a III/IV (Butt *et al.*, 1998). Jednotlivé podskupiny vyvíjajúce sa v mozgu a mieche sú odvodené z rôznych zdrojov. Oligodendrocyt prekurzorové bunky (OPCs) miechy sú odvodené z ventrálnej ventrikulárnej zóny nervovej trubice. Migrujú pozdĺž celej miechy až sa diferencujú na zrelé oligodendrocyty tvoriace myelín (Bradl & Lassmann, 2010). Celý tento proces je

ovplyvňovaný vo ventrálnej časti gradientom Shh (z anglického *sonic hedgehog*) a v dorzálnej časti gradientom kostného morfogenetického faktoru (BMP). Pri diferenciácii na zrelé oligodendrocyty dochádza k potlačeniu tvorby proteínov alfa-typ receptoru rastového faktoru doštičiek (PDGF α R) a chondroitín sulfát proteoglykanu 4 (CSPG4), ktoré sú typické pre OPCs (Obr. 4) (McTigue & Tripathi, 2008).



Obr. 4 Maturácia oligodendrocytu. Fluorescenčné značenie luciferovou žltou (Nave, 2010).

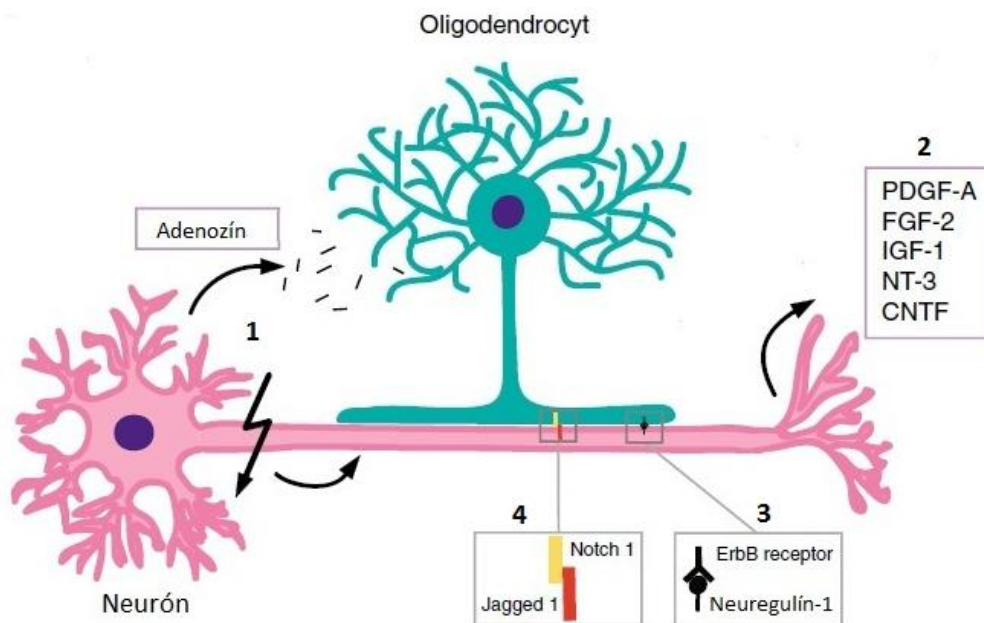
3.2.1. Funkcia

Za hlavnú funkciu oligodendrocytov sa považuje tvorba myelínu v CNS, obalením axónu výbežkami týchto glií dochádza k zvýšeniu rýchlosti prenosu nervového vzruchu v axónoch (McTigue & Tripathi, 2008). V procese myelinizácie, jej načasovaní, ale aj v procese kontroly počtu oligodendrocytov, vystupujú ako dôležité signálne molekuly neurónov. Sú to trofické faktory alebo iné faktory ako PDGF-A, bFGF, IGF-1, NT-3 a CNTF kontrolujúce proliferáciu a prežitie oligodendrocytov. S membránou asociovaný neuregulín sa viaže na oligodendrocytový receptor ErbB a reguluje ich prežitie a dozretie. Iné receptory môžu inhibovať diferenciáciu oligodendrocytov, ako Notch 1 receptor spojený s Jagged 1 receptorom. Dôležitá je aj samotná elektrická aktivita, ktorá vedie k vylúčeniu promyelitického faktoru adenosínu (Obr. 5) (Simons & Trajkovic, 2006). Funkciou oligodendrocytov je nielen obaľovanie axónov myelínom, ale aj ich energetická podpora. Nedávno bolo dokázané, že oligodendrocyty exportujú laktát axónom, ktorý je pre nich nevyhnutný a bez tejto podpory axóny prestanú fungovať až degenerujú (Lee *et al.*, 2012).

3.3. NG2 bunky (Polydendrocyty)

NG2 bunky patria medzi nedávno zaradenú štvrtú skupinu glií, ktoré sú známe svojím znakom CSPG4 (Butt *et al.*, 2005). Bunky tohto typu boli prvýkrát objavené pred viac ako

dvadsiatimi rokmi, pri hľadaní povrchových antigénov, ktoré by charakterizovali jednotlivé bunky, vedcom Stallcupom. NG2 bunky majú mnoho rôznych názvov, ktoré im dávali vedci na základe ich funkcií alebo znakov (synantocyty, polydendrocyty, OPCs, beta astrocyty, GluR bunky, O-2A prekursorové bunky) (Nishiyama, 2007). Typ týchto glií je rozšírený ako v bielej hmote, kde tvoria 8 – 9 % celkovej populácie buniek, tak aj v šedej hmote, kde sa vyskytujú v počte 2 – 3 % zo všetkých buniek. Z morfolologickej stránky sú NG2 bunky, bunkami hviezdicovitého tvaru s mnohými výbežkami (Fröhlich *et al.*, 2011).



Obr. 5 Zobrazenie signálov medzi neurónom a oligodendrocytom pri tvorbe myelínu. 1) Zvýšenie elektrickej aktivity neurónu spôsobuje vylúčenie promyelínových faktorov ako adenozín. 2) Neurón vylučuje rôzne faktory ako PDGF-A , FGF-2, IGF-1, NT-3 a CNTF, ktoré podporujú proliferáciu a prežitie oligodendrocytu. 3) Interakcia Noth 1 a Jagged 1 receptoru spôsobuje inhibíciu diferenciácie oligodendrocytov. 4) Neuregulín 1 spojený s ErbB receptorom podporuje prežitie a dozretie oligodendrocytov (Simons & Trajkovic, 2006).

3.3.1. Prekursorové bunky

Mnohé výskumy poukazujú na to, že NG2 bunky by mohli byť multipotentnými bunkami, vďaka ktorým môžu vznikajú rôzne línie buniek. Už v roku 1983 boli identifikované O-2A prekursorové bunky, ktoré prezentovali NG2 proteoglykan chondroitin sulfát (CSPG4) a PDGF α R, ktoré boli schopné *in vitro* diferencovať na astrocyty typu 2 a oligodendrocyty. Pre neschopnosť dokázať diferenciáciu v astrocyt *in vivo* sa z nich na dlhý čas stali OPCs (Obr. 4) (Nishiyama, 2007). S využitím transgénovej myši, ktorá prezentuje Cre rekombinázu v NG2 bunkách, bolo možné zistiť pôvod a vývoj astrocytov a oligodendrocytov *in vivo*. Cre rekombináza môže byť skrížená s rôznymi reportérovými spojkami a prezentácia tohto

génu je tak permanentne aktivovaná nielen v NG2 bunkách, ale aj v bunkách do ktorých sa diferencuje. Preto bolo dokázané, že z NG2 buniek vznikajú oligodendrocyty a plazmatické astrocyty (Zhu *et al.*, 2008). Vznik neurónov z NG2 buniek je stále diskutabilný a v štádiu pokusov (Richardson *et al.*, 2011).

3.3.2. Funkcia

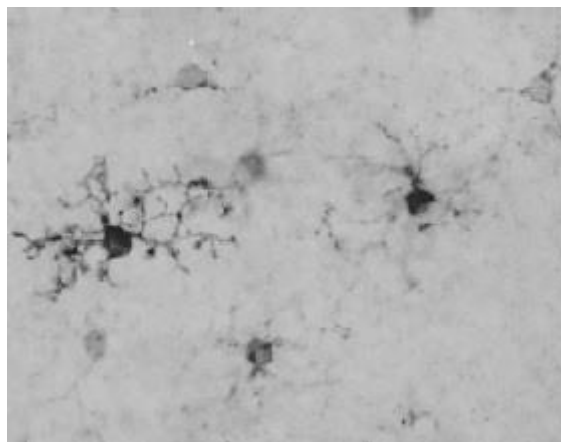
Polydendrocyty majú aj iné funkcie ako len byť prekurzormi iných buniek. Od svojho skorého vývoja sa podieľajú na tvorbe neurogliových synapsií. NG2 bunky obsahujú mnoho napätím ovládaných Na⁺ kanálov, ale aj tak nie sú schopné vytvárať klasický akčný potenciál, ale iba potenciál, ktorý je desať krát menší ako ten neurónový. Druhým typom sú AMPA/kainát napätím ovládané kanály a tiež GABA_A receptory, ktoré prijímajú výstupy z neurónov. Funkcia tejto signalizácie nie je známa, ale považuje sa za dôležitú pre proliferáciu a diferenciáciu NG2 buniek (Fröhlich *et al.*, 2011). Synaptické spojenie je obmedzené na NG2 bunku a neurón, pretože po jej diferenciácii v oligodendrocyt sa toto spojenie stráca a s ním aj počet napätím ovládaných Na⁺ kanálov (Kukley *et al.*, 2010).

3.4. Mikroglie

Mikroglie (Obr. 6) sú ďalším typom glií, ktoré prvý objavil a popísal španielsky vedec Pío del Río Hortega v knihe Wildera Penfielda v roku 1932. Opísal ich ako bunky ameboidné, mezodermálneho pôvodu, vstupujúce do mozgu už počas jeho skorého vývoja. Tento opis je pravdivý dodnes až na pár doplnení a úprav (Kettenmann & Hanisch, 2011). Rozlišujeme dva fenotypy vo vyvíjajúcom sa mozgu. Ameboidný fenotyp, ktorý má proliferačný, fagocytický a migratórny charakter a ramifikovaný fenotyp, ktorý je v pokojovom stave. Ameboidný fenotyp sa postupom času mení na ramifikovaný. Obidva môžu byť aktivované poškodením (Parakalan *et al.*, 2012). Druhé rozdelenie mikroglíí je na základe pozície : i) perivaskulárne – sú súčasťou bazálnej laminy, ii) juxtavaskulárne – sú v kontakte s bazálnou laminou (Gehrmann *et al.*, 1995). Pôvod mikroglíí bol dlhé roky diskutovaný. Dnešný konsenzus je, že vznikajú z periférneho mezodermálneho (myeloidného) tkaniva a kolonizujú nervový systém už počas embryonálneho a fetálneho vývoja. Vznikajú dve skupiny rozdielnych subpopulácií mikroglíí, prenatálnej a postnatálnej. Prvá skupina pochádza z extravaskulárnych prekurzorov myeloidného (nie monocytického) pôvodu, pretrváva až do dospelosti ako parenchymatické (ramifikujúce) mikroglie. Druhá skupina, nazývaná ameboidné mikroglie, vychádza z cirkulujúcich prekurzorov monocytov alebo fetálnych makrofágov (Chan *et al.*, 2007).

3.4.1. Funkcia

Najhlavnejšia funkcia mikroglíí je detekcia a obrana proti rôznym patologickým stavom v mozgu, tak ako to robia makrofágy v iných tkanivách. Tento spôsob obrany prebieha v rôznych, po sebe idúcich stupňoch a nazýva sa aktivácia mikroglie alebo mikroglióza (viz Kapitola 4.2.) Je schopná fagocytózy, vylučuje chemoatraktívne faktory pre imunitné bunky a prezentuje antigén lymfocytom (Kettenmann & Hanisch, 2011). Mikroglia má však dôležitú úlohu aj počas fyziologického stavu mozgu. Je jedným z faktorov, ktorý ovplyvňuje neurogenézu. Podporuje, vylučovaním faktorov, obnovu neurálnych kmeňových buniek a multipotentnosť neurosfér (Walton *et al.*, 2006). Druhým spôsobom je fagocytóza, ktorou sa zbavujú apoptotických neurónov počas premeny novovytvorených neurónov v neuroblasty (Sierra *et al.*, 2010). Bolo tiež dokázané, že mikroglie vytvárajú kontakt so synapsiami neurónov, na určitý krátky čas (~ 5min) s opakovaním zhruba každú hodinu. Aktivita tohto kontaktu priamo úmerne závisí na frekvencii neurálnej aktivity (Wake *et al.*, 2009). Sú schopné pohltiť a odstrániť synapsie. Cytokínové (CX3CL1) receptory, ako základný znak mikroglíí, hrajú rolu v synaptickom prerezávaní a ich odstránením vedú k deficitu tohoto procesu (Paolicelli *et al.*, 2011).



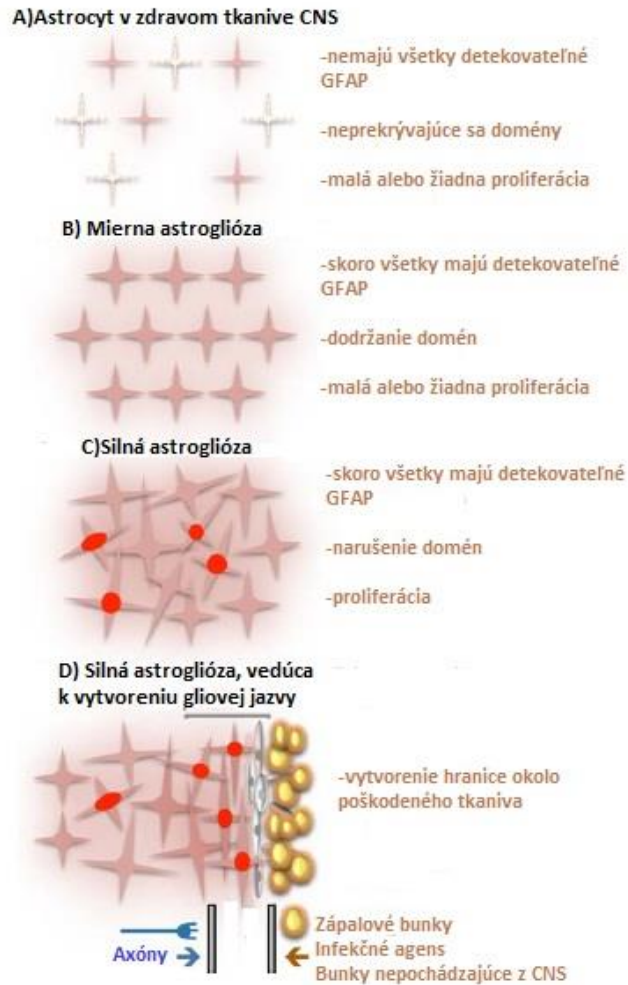
Obr. 6 Mikroglie v zdravom mozgu 38 ročného jedinca. Imunohistochemické značenie proti MHC II antigénu (znak mikroglíí) (Streit *et al.*, 1999).

4. NEUROGLIE V PATOFYZIOLÓGII

4.1. Aktivácia astrocytov (astroglióza)

Aktivácia astrocytov, tiež nazývaná aj astroglióza, je odpoveď na rôzne akútne a chronické poškodenia mozgu. Predstavuje proces morfológických a funkčných zmien astrocytov (Pekny & Nilsson, 2005). Tento proces má štyri kľúčové vlastnosti: (i) spektrum zmien v astrocytoch prebieha pri akýchkoľvek formách poranení CNS; (ii) reaktivita astrocytov sa mení na základe závažnosti zmien spôsobených poranením, môže vyústiť až do vytvorenia gliovej jazvy; (iii) astroglióza je špecificky regulovateľná signalizáciou; (iv) tieto zmeny môžu viesť k získaniu alebo strate určitých funkcií a môžu mať dobrý, ale aj zlý dopad na okolie (Sofroniew, 2009). Typickými znakmi astrogliózy sú hypertrofia a proliferácia astrocytov so zvýšenou produkciou ich typického znaku GFAP (Verkhatsky *et al.*, 2013).

Donedávna sa predpokladalo, že astroglióza je proces s negatívnymi následkami a znakom neuroinflammácie, dnes však mnoho štúdií poukazuje na jeho priaznivé účinky. Reaktívne astrocyty chránia CNS rôznymi spôsobmi, ako vychytávaním excitotoxického glutamátu, ochranou proti oxidatívne stresu, proti NH_4^+ toxicite, degradáciou A β peptidov, alebo uľahčenou opravou hematoencefalickej bariéry. Ich odstránením dochádza k poškodeniam CNS, demyelinizáciám, infekciám (Sofroniew, 2009). Rozoznávajú sa tri kategórie astrogliózy: mierna, silná, a silná vedúca k vytvoreniu gliovej jazvy. V miernej astroglióze je expresia GFAP miernejšia, tak ako aj hypertrofia a proliferácia astrocytov. Astrocyty nestrácajú svoje domény, reorganizácia tkaniva je minimálna, až sa vracia do pôvodného stavu. Pri silnej astroglióze dochádza k silnej expresii GFAP, hypertrofii a proliferácii astrocytov spolu s prekrývaním sa jednotlivých domén astrocytov a dlhotrvajúcou zmenou tkaniva. Pri poslednom type astrogliózy sa na jeho konci vytvára tzv. gliová jazva, ktorá je spojená s podstatnou reorganizáciou tkaniva. V tomto prípade je dôležitá aj interakcia medzi astrocytmi a inými gliovými bunkami a okrem toho aj ukladanie extracelulárnej matrix. Táto jazva chráni nepoškodené tkanivo pred infekčnými agens a zápalmi. Vytvára sa okolo nekrotického, infekčného alebo zápalom poškodeného tkaniva (Obr. 7) (Sofroniew & Vinters, 2010).

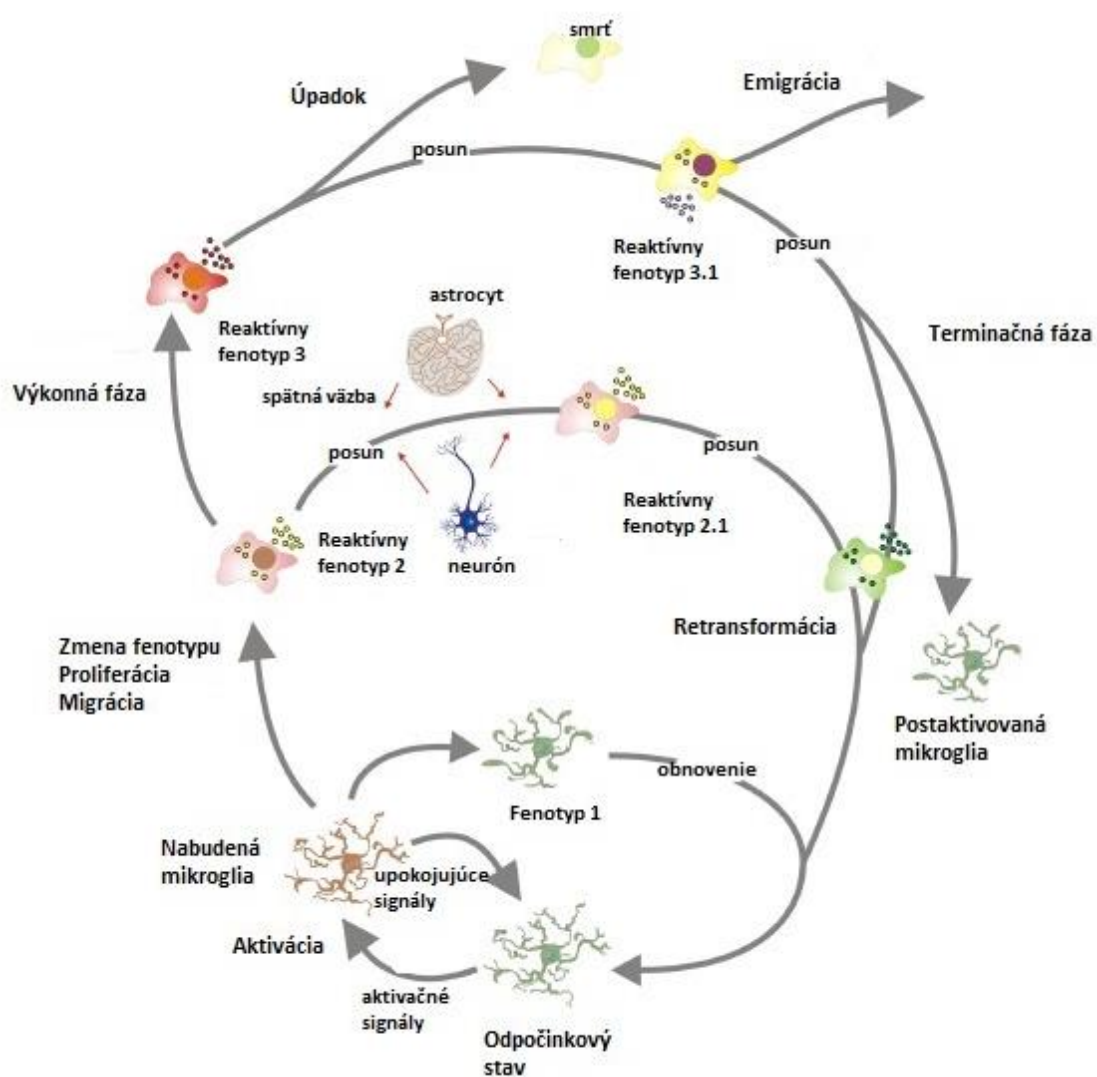


Obr. 7 Schematická reprezentácia rôznych štádií astroglia. **A)** Astrocyty v zdravom tkanive. **B)** Mierna astroglia zahŕňa rôzne molekulárne a funkčné zmeny s rôznymi stupňami bunkovej hypertrofiie. **C)** Silná astroglia spôsobuje veľké zmeny a reorganizáciu tkaniva. Astrocyty proliferujúce *de novo* sú označené červenou bodkou. **D)** Silná astroglia, vedúca k vytvoreniu gliovej jazvy (Sofroniew & Vinters, 2010).

4.2. Aktivácia mikroglia (mikroglia)

Mikroglia aktivácia je proces, pri ktorom sa morfológia mikroglie mení zo stavu odpočinku s malým telom a jemnými výbežkami do stavu aktivovaného (Obr. 8), morfológicky ameboidného tvaru. Zmeny pri aktivácii nie sú len typu morfológického, ale môže sa meniť aj ich funkcia, génová expresia. Tento stav všeobecne vyvoláva akékoľvek poškodenie alebo narušenie homeostázy mozgu. Mikroglia je schopná prejsť na miesto poškodenia na základe chemotaktických gradientov a tam proliferovať, chrániť a obnovovať homeostázu. Jej úlohou, ako u makrofágov, je zbavovať sa poškodených buniek, tkanivového odpadu a mikróbov (Kettenmann & Hanisch, 2011). V stave odpočinku nie je mikroglia nečinná, ale neustále monitoruje svoje okolie a zmeny v ňom. Konkrétnymi príčinami prechodu do aktivovaného stavu je mnoho molekúl. Patria medzi ne mikrobiálne komponenty

(lipopolysacharid), komplementové komponenty, priónové proteíny, cytokíny, sérové proteíny, ale aj iné intracelulárne molekuly, ktoré sa môžu vyskytovať vo vyššej koncentrácii ako je to bežné (Nakamura, 2002). Samotné mikroglie ich rozoznávajú rôznymi spôsobmi signalizácie a vzťahu medzi ligandom a receptorom. Ligand ako molekula, ktorá je priamo rozoznávaná receptorom (TLR) ako narušiteľ, alebo ktorý pôsobí na receptor upokojujúco a akékoľvek narušenie spôsobí aktiváciu mikroglie. Preto mikroglia dokáže rozoznať známe aj neznáme známky narušenia homeostázy. Odpoveď mikroglie je univerzálna a závisí na situácii, v ktorej sa nachádza. Napríklad pri fagocytóze bakteriálnych komponentov vylučuje prozápalové molekuly, pri fagocytóze apoptotických buniek alebo myelínového odpadu protizápalové molekuly. Jej funkcia môže byť v rôznych situáciách antagonistická, a to ochraňujúca, ale aj poškodzujúca (Hanisch & Kettenmann, 2007).



Obr. 8 Mikrogliové štádiá počas procesu aktivácie. Mikroglia sa nachádza v odpočinkovom stave, v ktorom sleduje a kontroluje potencionálne signály poškodenia. Pri objavení aktivačných alebo strate upokojujúcich

signálov prechádza mikroglia do nabudeného stavu. Signály a ich kontext sú ďalej interpretované a premenené na odpoveď aktivácie. Ich reaktívny fenotyp závisí na transkripčných a netranskripčných zmenách (cytokíny, chemokíny, fagocytická aktivita). Tri rôzne príklady zobrazujú (reaktívny fenotyp 1,2,3) diverzitu rôznych odpovedí. Počas celého procesu sa toto správanie môže meniť (reaktívny fenotyp 2.1,3.1) na základe zmeny aktivačných signálov, ale aj ovplyvnením inými bunkami (spätná väzba). Niektoré mikroglie môžu emigrovať do krvi, iné zomrieť alebo sa nie úplne vrátia do odpočinkového stavu, ale postaktivovaného (Hanisch & Kettenmann, 2007; Kettenmann & Hanisch, 2011).

4.3. Demyelinizácia a remyelinizácia

Demyelinizácia je proces straty oligodendrocytov a tým myelínovej pošvy. Táto strata je charakteristická pre mnoho CNS zranení alebo chorôb. Vysoká náročnosť metabolického príjmu robí oligodendrocyty ľahkým terčom pre rôzne príčiny ich smrti. Jednou z najčastejších príčin je oxidatívne poškodenie. Oligodendrocyt využíva mnoho ATP na udržanie svojho chodu, jeho vedľajším produktom je peroxid vodíku (McTigue & Tripathi, 2008). Ak sa tento peroxid vodíku nemetabolizuje, spôsobuje degeneráciu a smrť oligodendrocytov (Mouzannar *et al.*, 2001). Ďalším dôležitým faktorom je aj to, že oligodendrocyt obsahuje málo antioxidantného glutathionu, ktorý by odstraňoval oxidatívne radikály a veľa železa tvoriaceho tieto radikály (Juurlink, 1997). Inými príčinami straty oligodendrocytov sú excitotoxicita - zvýšená hladina glutamátu (McTigue & Tripathi, 2008), ceramidová dráha, ako majoritná zložka myelínovej membrány (Schenck *et al.*, 2007), alebo vystavenie zápalových cytokínov (Bradl & Lassmann, 2010).

Remyelinizácia je obnova myelínových pošiev demyelinizovaných axónov. Tvorbu nových oligodendrocytov zabezpečujú OPCs (NG2 bunky), ktoré sú v celom CNS a tiež bunky v subventrikulárnych zónach (Bradl & Lassmann, 2010). Proliferácia samotných NG2 buniek a ich zmena v oligodendrocyty musí byť indukovaná axónovou degeneráciou alebo inými sekundárnymi signálmi glií. Nie je vyvolávaná samotnou demyelinizáciou (Nielsen *et al.*, 2006). Remyelinizácia prebieha podobne ako proces tvorby myelínu, ale predsa má určité špecifiká. NG2 bunky majú dlhší cyklus a migráciu na miesto poškodenia. Vrstva myelínu je užšia (Bradl & Lassmann, 2010).

5. NEUROGLIE V NEURODEGENERATÍVNYCH PORUCHÁCH

Neurodegenerácia je chronický proces straty funkcie, štruktúry a počtu nervových buniek, čo spôsobuje atrofiu mozgu. Úloha neuroglií v tomto procese nie je doposiaľ úplne známa, ale existuje mnoho dôkazov o tom, že glie sú postihnuté už v ranom štádiu neurodegenerácie a sú teda dôležitým faktorom v patofyziológii týchto chorôb (Verkhatsky *et al.*, 2013).

5.1. Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (AD) bola prvýkrát opísaná v roku 1906 na Mníchovskom kongrese psychiatrom Aloisom Alzheimerom. Patrí medzi neurodegeneratívne choroby s rýchlou stratou pamäti, poklesom kognície a stratou nervových synapsií (Selkoe, 2001). Patologickým znakom sú extracelulárne depozity β amyloidného ($A\beta$) proteínu, nazývané tiež senilné plaky a intraneurónová akumulácia hyperfosforylovaného tau-proteínu, známa ako neurálne kľbká (z anglického *neurofibrillary tangles*). Postihuje najmä frontotemporálnu kôru (Perl, 2010). Rozoznávame dva typy AD, dedičný a sporadický typ. Sú veľmi ťažko od seba fenotypovo rozoznatelné. Dedičný typ sa však môže začať v skoršom veku ako ten sporadický (Selkoe, 2001). Príčinou dedičného typu je mutácia v amyloidnom prekurzorovom proteíne (APP), ktorá spôsobuje zvýšenie produkcie $A\beta$ peptidov. U sporadickej formy sa zdá byť príčinou dysfunkcia v degradácii $A\beta$ peptidov a nie zvýšenie ich produkcie (Mawuenyega *et al.*, 2011). Typickým zvieracím modelom je 3xTg-AD myš (Tab. 1) (Rodríguez *et al.*, 2009).

Tab. 1 Model u Alzheimerovej choroby (Rodríguez *et al.*, 2009).

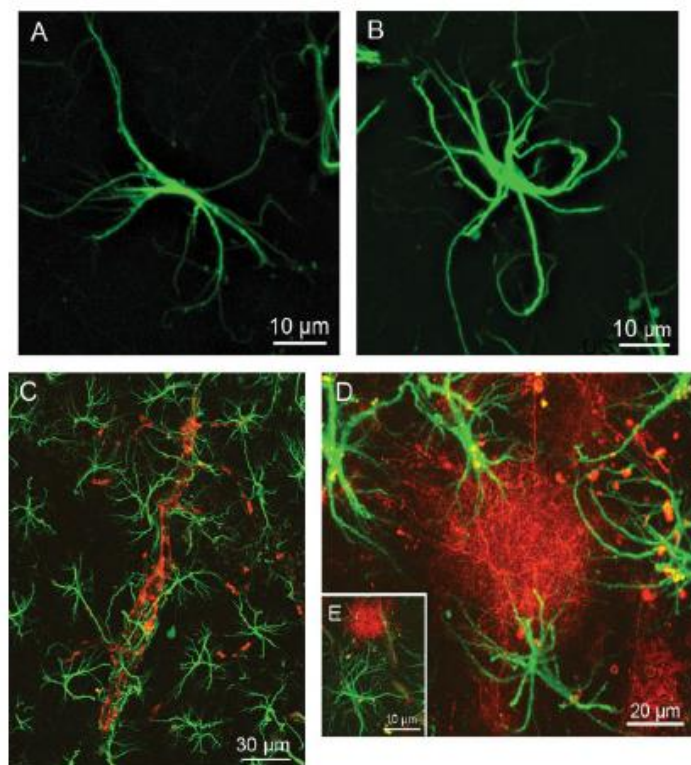
Model AD	Pôsobenie	Neuropatológia	Prvýkrát
3xTg-AD	Mutácie v APP, persenilíne a tau proteíne	Tvorba senilných plakov a neurálnych kľbiok	2003

5.1.1. Astroglie

Za tretí znak AD sa považuje zápalová reakcia, v ktorej figuruje aktivácia astroglií a mikroglií, vylučujúcich pro a protizápalové mediátory. (Heneka & O'Banion, 2007). Úloha astrocytov v tejto chorobe je určitým spôsobom kontroverzná, pretože astrocyty sa považujú za dôležité v degradácii $A\beta$ plakov metaloproteázami (Nagele *et al.*, 2004). Na druhej strane sú jedným z alternatívnych zdrojov β -sekreázy 1, ktorá štepí APP za tvorby $A\beta$ peptidov

a tým teda napomáha k tvorbe senilných plakov (Rossner *et al.*, 2005). Jednou z ďalších odpovedí na prítomnosť A β plakov, ktorá bola dokázaná *in vitro*, v kultúre neurónov, astrocytov a A β peptidov, je Ca⁺ oscilácia. Táto oscilácia spôsobuje neurotoxicitu, smrť astrocytov a neurónov (Abramov *et al.*, 2003). Abnormálna oscilácia Ca⁺ bola dokázaná aj *in vivo*, v mutantných myšiach pre APP a persenilín. Astrocyty asociované s A β plakmi, propagujú radiálne vlny do veľkej vzdialenosti (Kuchibhotla *et al.*, 2009). Astrocyty sú nielen zdrojom cytokínov, ale aj zdrojom indukovateľnej syntázy oxidu dusnatého (iNOS), ktorého produktom je peroxynitrit. U AD peroxynitrit nitruje tyrozín A β peptidu a to zrýchľuje tvorbu plakov (Kummer *et al.*, 2011).

Na astrocyty majú A β plakky rôzny vplyv, a to v závislosti na ich postavení voči nim. Vzdialenejšie astrocyty namiesto aktivácie vykazujú známky atrofie ako zmenšenie objemu, arborizácie výbežkov, levelu GFAP (Obr. 9). Atrofia astrocytov, a tým redukcia krytia synaptických membrán astrogliovými membránami, vedie k nerovnováhe neurotransmisie a narušeniu synaptického spojenia (Olabarria *et al.*, 2010).



Obr. 9 Astrogliová atrofia a astroglióza vo vývoji AD v mozgu 3xTg myší. Konfokálne mikrofotografie hipokampu s dvojitém značením proti GFAP a A β : **A**) Zobrazujú atrofovaný astrocyt vzdialený od A β plakov. **B**) Aktivovaný astrocyt v blízkosti týchto plakov **C-E**) Vzťah medzi astrocytmi (GFAP zelené farbenie), A β plakmi (červené farbenie) a cievou u 3xTg-AD myší. **C**) Astrocyty obklopujúce cievu **D,E**) Astrocyty obklopujúce A β plakky podliehajú astroglióze (Olabarria *et al.*, 2010).

5.1.2. Oligodendrocyty

Dlhodobu sa verilo, že AD postihuje najmä neuróny a iné zložky šedej hmoty. S novými zobrazovacími metódami sa zistilo, že abnormality vykazuje aj biela hmota - strata myelínu. Zistilo sa, že A β plaky sa vytvárajú vo vysokej koncentrácii aj v bielej hmote, kde sú príčinou smrti oligodendrocytov a inhibujú tvorbu myelínu. Tento proces môže mať dopad na nervové odpojenie, ktoré vedie k neurodegenerácii (Horiuchi *et al.*, 2012).

5.1.3. NG2 bunky

In vitro experimenty dokazujú, že zvýšená hladina A β peptidov, spôsobuje inhibíciu tvorby neurónov, vďaka β -katenínovej signalizácii. A β peptidy aktivujú glykogen syntázu kinázu 3 (GSK-3 β), ktorá fosforyluje β -katenín, a tým dochádza k jeho degradácii a následnej inhibícii Wnt signálnej kaskády. Táto inhibícia spôsobuje, že NG2 bunky a iné prekurzorové bunky neurónov nemôžu diferencovať (Xu *et al.*, 2011). Dôležitým faktorom je však, že len prechodná dávka A β peptidov môže trvale poškodiť NG2 bunky zvýšenou hladinou GSK-3 β a viesť k zastaveniu transkripcie proneurálnych génov a zabráneniu nervovej indukcie (He & Shen, 2009)

5.1.4. Mikroglie

Neoddeliteľná časť zápalovej reakcie ako tretieho znaku AD je aktivácia mikroglíí. Pri aktivácii mikroglíí sa vylučujú rôzne prozápalové a reaktívne molekuly, neurotoxické a komplementové faktory. Aktivátorom mikroglíózy sú A β peptidy, ale aj jeho prekurzor APP (Heneka & O'Banion, 2007). V raných štádiách AD má mikrogliová aktivácia ochrannú funkciu. Zbavuje sa A β peptidov fagocytózou a degradáciou pred vytvorením senilných plakov. Okrem toho vylučujú GDNF, ktorý je prospešný pre prežitie neurónov. V neskoršej fáze AD mikroglia stále produkuje prozápalové faktory, a tým stráca svoju ochrannú funkciu. Sú dve teórie správania sa mikroglíí: i) neurozápalová hypotéza - nad mieru aktivovaná (z anglického *over activated*) mikroglia vedie k nekontrolovateľnému zápalu a tým k chronickému pokroku AD; ii) hypotéza mikrogliovej dysfunkcie - skôr ako dôjde k zápalu mikroglia stráca svoju ochrannú funkciu (Solito & Sastre, 2012).

5.2. Parkinsonova choroba

Prvý krát túto chorobu opísal ako *Shaking palsy*, s charakteristickými znakmi trasu rúk a nôh, v roku 1817 James Parkinson (Parkinson, 2002). Parkinsonova choroba (PD) je komplexná porucha s motorickými a nemotorickými symptómami sprevádzaná stratou neurónov v mozgu. Rizikovými faktormi sú genetické predpoklady, staroba ale aj samotné

prostredie. Príčina straty neurónov nie je doteraz známa, existujú ale rôzne mechanizmy, ktoré prispievajú k smrti buniek ako mitochondriálna dysfunkcia, oxidatívny stres a zápal (Dexter & Jenner, 2013). Typickým diagnostickými motorickými znakmi sú tras, zníženie telesného pohybu, strnulosť. Medzi nemotorické patria porucha spánku, zmena správania a vnímania (Jankovic, 2008). Molekulárnymi znakmi sú strata dopaminergných neurónov v *substantia nigra* (SN) *pars compacta* s následnou stratou dopamínu a tiež Lewyho telieska. Tieto telieska sú guľaté eozinofilné inklúzie obsahujúce α -synukleín, nachádzajúce sa v tele neurónov (Obr. 10) (Dickson *et al.*, 2009). Podobné znaky sa vyskytujú aj v modele PD choroby (Tab. 2) (Blesa *et al.*, 2012).

Tab. 2 Modely u Parkinsonovej choroby (Blesa *et al.*, 2012).

Model PD	Pôsobenie	Neuropatológia	Prvý krát
6-OHDA	Toxíny spôsobujúce oxidatívny stres	Strata dopaminergných neurónov, bez α -synukleínu	1968
MPTP		Strata dopaminergných neurónov, s α -synukleínu	1983

5.2.1. Astroglie

V prípade PD astrocyty taktiež vylučujú prozápalové aj protizápalové faktory. Prozápalové faktory astrocytov sú dôležité v SN, kde astrocyty pozitívne na intracelulárnu adhéziu molekulu (ICAM-1) priťahujú reaktívne mikroglie. Astrocyty sú stimulované α -synukleínom a tak vylučujú IL-6 a ICAM-1. Dôležitejšou funkciou v PD je ich neuroprotektívna úloha (McGeer & McGeer, 2008). Pomáhajú pri jednej z najúčinnjších liečob levodopou (L-DOPA), ktorá je ale *in vitro* toxická. Po pridaní média obsahujúceho glie, astrocyty zvyšujú percento dopaminergných neurónov *in vitro* a preto táto liečba funguje aj *in vivo* (Mena *et al.*, 1996). Vylučujú neurotrofické faktory ako 3-hydroxymorfinan a valproát sodný, ktoré chránia dopaminergné neuróny pred lipopolysacharidom indukovanou neurotoxicitou a bunkovou smrťou spôsobenou 1-metyl-4-fenylpyridíniom (Chen *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2009). Ako antioxidant pôsobí s NF-E2L2 (z anglického *nuclear factor (erythroid-derived 2) like 2*), ktorý pri nadmernom vylučovaní chráni pred neurotoxínom 6-hydroxydopamínom (6-OHDA) (Jakel *et al.*, 2007).

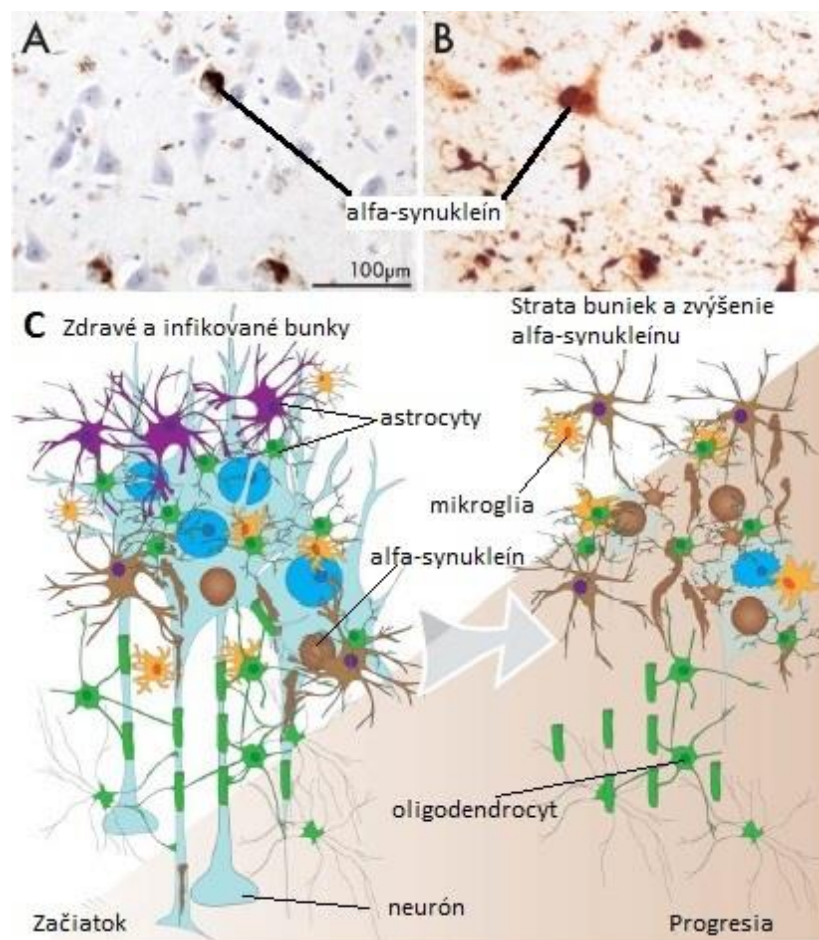
5.2.2. Oligodendrocyty

O úlohe oligodendrocytov v PD nie je veľa známeho a preskúmaného. Vie sa však, že α -synukleínové inklúzie sa nachádzajú aj v oligodendrocytoch v SN (Takahashi, 2000).

V podobnej chorobe (mnohopočetná systémová atrofia) nadmerná expresia α -synukleínu vedie k neurodegenerácii, preto by sme sa mohli domnievať, že v PD oligodendrocyty tiež prispievajú k smrti neurónov (Halliday & Stevens, 2011; Ubhi *et al.*, 2010)

5.2.3. NG2 bunky

Úloha NG2 buniek je ešte menej známa ako u oligodendrocytov alebo sa dá povedať, že vôbec nie je preskúmaná. V jednej štúdii, pri ktorej skúmali cytokínový mix (GM-CSF, interleukín 3), ktorý by zamedzil progresii PD, zistili že indukuje ochranné funkcie mikroglíí a tým zamedzuje v neurodegenerácii. NG2 bunky v tomto prípade zvyšujú svoj počet a pripojujú sa k poškodeným dopaminergným neurónom. Je teda na mieste uvažovať o tom, že by mohli tvoriť akúsi ochranu pre tieto neuróny (Choudhury *et al.*, 2011)



Obr. 10 Hlavné fázy Parkinsonovej choroby (PD) a účasť glií. Príčina PD nie je zatiaľ známa, ale jej znakom je postupne sa zvyšujúce intracelulárne ukladanie α -synukleínu, ktoré je spojované so smrťou neurónov. **A)** Kreslyové fialové farbenie. Na začiatku sú len niektoré neuróny infikované α -synukleínom (hnedé peroxidázové farbenie). **B)** Postupné ukladanie α -synukleínu narastá spolu so stratou neurónov. **C)** α -synukleín sa neukladá len v neurónoch, ale aj plazmatických astrocytoch a oligodendrocytoch. S progresiou choroby sa táto

hladina zvyšuje aj u tohto typu buniek. Mikroglie sa zdajú byť účastníkmi deštrukcie tkaniva, fagocytujú neuróny, ale sú aj potencionálnymi ničiteľmi nadbytočného α -synukleínu (Halliday & Stevens, 2011).

5.2.4. Mikroglie

Hlavným faktorom aktivácie mikroglíí je agregovanie α -synukleínu, ktoré vedie k progresii PD (Zhang *et al.*, 2005). Aktiváciu sprevádza vylučovanie zápalových enzýmov ako iNOS, NADPH, cyklooxygenáza 2 a myeloperoxidáza. Tieto enzýmy sa potom nachádzajú vo zvýšenej miere v *post mortem* mozgoch v SN (Halliday & Stevens, 2011). Mikroglie sa na patogenéze PD podieľajú už v jej ranom štádiu. Zvýšenie počtu aktivovaných mikroglíí a vylučovanie prozápalových molekúl na základe α -synukleínu bolo pozorované d'aleko pred tým, ako nastala smrť dopaminergných neurónov (Su *et al.*, 2009). Taký istý výsledok má aj injekcia 6-OHDA. Aktivujú sa mikroglie a NADPH oxidázová (NOX) aktivita ešte pred stratou neurónov v SN (Rodríguez-Pallares *et al.*, 2007). Okrem aktivácie α -synukleínom, dokáže mikroglia spomedzi glií jeho extracelulárnu podobu najúčinnšie degradovať. Po aktivácii mikroglie jej schopnosť degradovať klesá a internalizovaný α -synukleín je degradovaný pomalšie (Lee *et al.*, 2008). V PD má určitú úlohu aj získaná imunita a to konkrétne regulačné T bunky, ktoré potláčajú mikrogliový oxidatívny stres a zápal (Reynolds *et al.*, 2007).

5.3. Amyotrofná laterálna skleróza

Amyotrofná laterálna skleróza (ALS) je neurodegeneratívna choroba, ktorá postihuje horné a dolné motorické neuróny v dreni a kôre. Prvý krát ju opísal francúzsky vedec Jean-Martin Charcot v roku 1870. Choroba začína lokálne a neúprosne postupuje po celom CNS. Typickým znakom choroby je svalová slabosť, ktorá vedie k zlyhaniu dýchania a následnej smrti. Tento priebeh je veľmi rýchly (2 - 3 roky) (Gordon, 2013). Patofyziologickými znakmi sú okrem neurónovej atrofie aj inklúzne telieska obsahujúce cystatín-C, transferínové imunoreaktívne telieska (z anglického *Bunina bodies*) alebo ubikvitinilované inklúzie. Ďalším aspektom je nepravidelný glutamátový metabolizmus, ktorý je cieľom jediného lieku na ALS – riluzole. ALS môže byť dedičná alebo sporadická. Obidve majú ale mutácie v rovnakých génoch ako superoxid dismutáza (SOD1), TDP-43 (z anglického *transactive response DNA binding protein 43kDa*), FUS (z anglického *fused in sarcoma*) (Tab. 3) (Pratt *et al.*, 2012).

Tab. 3 Modely amyotrofnej laterálnej sklerózy (Berthod & Gros-Louis, 2012; Kabashi *et al.*, 2011).

Model ALS	Pôsobenie	Neuropatológia	Prvý krát
SOD1	Mutácie u sporadickej aj dedičnej formy ALS	Strata neurónov, oxidatívny stres, zlá funkcia mitochondrií	1993
TDP43		Strata neurónov, nachádzajú sa ubiquitínované telieska	2008
FUS			2009

5.3.1. Astroglie

Jedným z aspektov ALS je strata EAAT2/GLT1 astrocytických prenášačov pri dedičnej a sporadickej forme ALS a taktiež pri modely myši SOD1. Strata týchto prenášačov spôsobuje zvýšenie hladiny glutamátu a tým nervovú toxicitu. Dôležitý je aj fakt, že sa objavuje ešte pred samotnou stratou motorických neurónov (Howland *et al.*, 2002). Mutanti SOD1 astrocytov vylučujú faktory, ktoré znižujú expresiu podjednotky GluR2 a preto sú AMPA receptory prechodnejšie pre Ca^{2+} , čo má za následok degeneráciu motorických neurónov (Van Damme *et al.*, 2007). Myši model mutantov SOD1 znižuje výskyt aktívnych Kir 4.1 kanálov, tým prispieva k nadmernej stimulácii neurónov K^+ (Kaiser *et al.*, 2006). Astrocyty nevylučujú len podporné faktory, ale aj v tomto prípade sa vyskytujú faktory, ktoré napomáhajú k degenerácii. Jedným z týchto faktorov je rastový faktor neurónov, ktorý spôsobuje smrť motorických neurónov exprimujúcich p75 neurotrofný receptor za patologických podmienok (Pehar *et al.*, 2004). Mitochondriálna dysfunkcia v astrocytoch spôsobuje fenotypové zmeny a vedie neurodegenerácii v ALS. Úprava funkcie mitochondrií a astrocytov je možná dichloracetátom, ktorý spôsobuje zvýšenie reaktivity astrocytov a úpravu redoxných potenciálov (Miquel *et al.*, 2012).

5.3.2. Oligodendrocyty

Je veľmi málo dôkazov o úlohe oligodendrocytov v ALS. Bolo dokázané že, v modelových myšiach SOD1 dochádza k strate kompaktného myelínu a postupnej degenerácii (Niebroj-Dobosz & Rafalowska, 2007). Nedávny výskum ale prišiel s prvými výsledkami úlohy oligodendrocytov v ALS. Monokarboxylátový prenášač 1, ktorý je vo veľkom počte zastúpený v oligodendrocytoch, kde prenáša laktát. U pacientov s ALS a myši SOD1 je tento prenášač redukovaný a prispieva k nervovej degenerácii, pretože laktát hrá dôležitú úlohu v metabolizme neurónov (Lee *et al.*, 2012; Philips *et al.*, 2013).

5.3.3. NG2 bunky

V kontexte ALS boli tieto bunky veľmi málo skúmané. Jediným faktorom by mohlo byť, že pri strate oligodendrocytov v ALS sa nemení ich počet, lebo sú nahradzované novými oligodendrocytmi z NG2 buniek (Philips *et al.*, 2013).

5.3.4. Mikroglie

Aktivácia mikroglíí so zvýšenou hladinou prozápalových cytokínov je prítomná v myších modeloch SOD1 (Hall *et al.*, 1998). TLR2 a CD4 sú receptory, ktoré spúšťajú aktiváciu mikroglíí a boli nájdené vo zvýšenej miere (Lasiene & Yamanaka, 2011). Mikroglie nesúce mutáciu SOD1 vylučujú nitráty a superoxidy, ktoré spôsobujú smrť neurónov. Mikroglie, ktoré túto mutáciu nenesú sú oveľa menej škodlivé a skôr pôsobia ako ochrana pre neuróny (Beers *et al.*, 2006). Aj v prípade mikroglíí v ALS hrajú dôležitú úlohu T bunky, ktoré ovplyvňujú mikroglie a menia ich vlastnosti na ochranné. Zvyšujú vylučovanie IGF-1 a znižujú vylučovanie nežiadúceho IL-6 (Chiu *et al.*, 2008).

5.4. Skleróza multiplex (Roztrúsená mozgovomiechová skleróza)

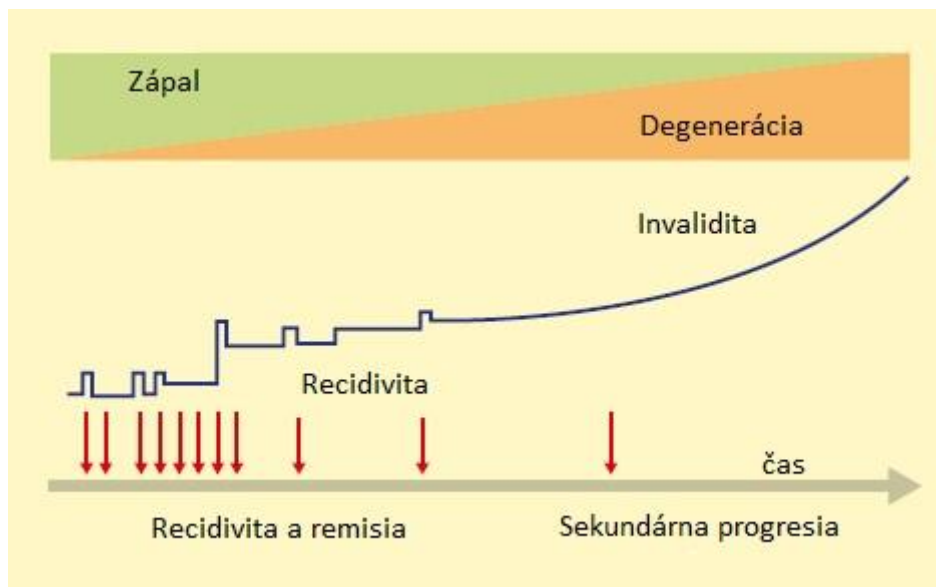
Skleróza multiplex (MS) je autoimunitná choroba CNS vyvíjajúca sa už v mladom veku. Pre túto chorobu nie je zatiaľ známa etiológia. Genetické, ale aj environmentálne faktory ovplyvňujú rozvoj choroby. Imunitný mechanizmus hrá v MS veľkú rolu (Lassmann & Horssen, 2011). Veľká debata sa rozhostila o tom, či je táto choroba primárne autoimunitná alebo neurodegeneratívna. Pretože neboli nájdené žiadne cieľové antigény, protilátky a pri mikrogliovej aktivácii absentujú lymfocyty a aktivácia makrofágov. Demyelinizácia, degenerácia axónov a ich následná strata je evidentná od začiatku choroby (Chaudhuri, 2013). Veľká podpora autoimunitnej hypotézy je hlavne vo výskume, ktorý sa robí na zvieracej autoimunitnej encefalomyelitíde (EAE) (Tab. 4), ktorá sa považuje za formu MS u zvierat. Na uvedenom modeli je ukázaný prechod lymfocytov cez žilky do perivaskulárneho priestoru a miesta, kde začína samotný zápal. Ďalším patologickým znakom, dôležitým aj pre diagnózu, je demyelinizácia. Začína sa tvoriť primárne v bielej hmote a ku koncu tejto choroby postihuje aj šedú hmotu (Lassmann & Horssen, 2011). Medzi klinické symptómy patrí slabosť v končatinách, zápal očného nervu, poruchy chôdze a videnia, závraty. Priebeh choroby má charakteristické fázy zhoršenia a zlepšenia (Obr. 11) (Wakerley *et al.*, 2012).

Tab. 4 Model sklerózy multiplex (Constantinescu *et al.*, 2011).

Model MS	Pôsobenie	Neuropatológia	Prvý krát
EAE	Autoimunitná zápalová choroba CNS u zvierat	Zápal, demyelinizácia, strata axónov a glióza	1933

5.4.1. Astroglie

Hypertrofia, aktivácia astrocytov a vytvorenie jazvy hrá dôležitú úlohu, ktorá sa ale považuje za druhotnú. V ich úlohe je však veľa otáznikov a kontroverzných výskumov (Brosnan & Raine, 2013). Príkladom protichodných štúdií je strata hematoencefalickej bariéry a podiel astrocytov na nej. Jedna preukázala zvýšenie hladiny Shh v astrocytoch pri zápale, ktorý sa stará o opravu hematoencefalickej bariéry (Alvarez *et al.*, 2011). Naopak, iný tím preukázal, že zápalový IL-1 β indukuje vylučovanie hypoxiou indukovaného faktoru a vaskulárneho endotelového rastového faktoru, ktoré spôsobujú permeabilitu hematoencefalickej bariéry (Argaw *et al.*, 2006). Deštruktívne vlastnosti majú hlavne faktor TNF α a interferón γ (IFN γ), ktoré aktivuje NF- κ B dráha. Inhibícia NF- κ B má neuroprotektívne účinky (Brambilla *et al.*, 2009). Typickým toxickým faktorom pre neuróny je astrocytmi vylučovaný oxid dusnatý. Stimuláciu astrocytov v tomto prípade zaisťuje receptor TrkB, agonista neurotrofického faktoru (BDNF), čo je ale protichodné s ďalšími výskumami, ktoré tvrdia že má neuroprotektívne účinky (Brosnan & Raine, 2013).



Obr. 11 Znáozornenie typických fáz sklerózy multiplex (MS) (Relaps-remitujúca forma). Táto forma MS je najčastejšou formou u tejto choroby. Relapsy predstavujú zhoršenie stavu pacienta s možným objavením nových ťažkostí. Potom nastáva obdobie remisie, kedy sa príznaky zmiernia alebo vymiznú. Po čase sú takéto ataky choroby síce menej časté, ale zotavenie je nekompletné a vyúsťuje do sekundárnej progresie (Wakerley *et al.*, 2012).

5.4.2. Oligodendrocyty

Oligodendrocyty sú v MS hlavne obeťou. Po strate oligodendrocytov sa o deštrukciu myelínu starajú IgG⁺ makrofágy. Príčinou tejto straty boli navrhnuté rôzne mechanizmy, ako deštrukcia mikrogliami a makrofágmi, toxickými cytokýnmi alebo protilátkami, CD8 T-bunkami, oxidatívnym poškodením alebo usmrtenie komplementom (Prineas & Parratt, 2012). Poškodenie mitochondrií vedie k vylúčeniu apoptotických faktorov, ktoré tiež spôsobujú smrť oligodendrocytov (Veto *et al.*, 2010). Mitochondria môže byť poškodená aj reaktívnym kyslíkom alebo oxidom dusnatým. Vážne oxidatívne poškodenie hrá aktívnu úlohu v demyelinizácii a poškodení neurónov u MS (Haider *et al.*, 2011).

5.4.3. NG2 bunky

NG2 bunky hrajú dôležitú rolu v remyelinizácii v MS. V demyelinizovaných pásoch tzv. „*periplaque*“ sa nachádza zvýšené percento NG2 buniek, ale u ranej fázy tento počet klesá, čo môže byť spôsobené samotnou chorobou. Lingo-1 (z anglického *leucine rich repeat and Ig domain containing 1*) a polysialová adhézna molekula neurónu (PSA-NCAM) zabraňujú schopnosti remyelinizácie. Strata rôznych podporných faktorov (IGF-1, TGF-β1, GGF-2) môže zaväziť pri remyelinizácii (Kuhlmann *et al.*, 2008). Okrem toho sú dve dôležité dráhy, ktoré ovplyvňujú vývoj myelínu a to Notch-1 dráha ako negatívny regulátor a tiež Wnt signalizácia ako pozitívny regulátor (Münzel & Williams, 2013).

5.4.4. Mikroglie

Ničenie tkaniva v mozgu je asociované s aktiváciou mikroglíí a infiltrovanými makrofágmi. Aktivácia mikroglíí začína po infiltrovaní T-buniek. Mikroglie sa podieľajú na oxidatívnom ničení už počas raného štádia MS a to preto, lebo sú jedným zo zdrojov reaktívneho kyslíka a dusíka pri ich oxidatívnom vzplanutí (Lassmann & van Horssen, 2011). Oxidatívne vzplanutie je regulované NOX a celá táto kaskáda spôsobuje stratu myelínu a neurónov (Chéret *et al.*, 2008). S oxidatívnym ničením je spojené ukladanie mikrogliami prebytočného železa zo zničených oligodendrocytov, ktorý neskôr môže vytvoriť nežiadúce hydroxylové radikály (Lassmann & van Horssen, 2011). Okrem toho vylučuje prozápalové faktory TNFα a IL-6, ktoré sú implikované v tejto chorobe (Jack *et al.*, 2005). Mikroglie plnia aj stále opomínanú ochrannú funkciu. Vylučujú neuroprotektívne faktory ako interleukín 4, ktorý indukuje tvorbu neurónov a oligodendrocytov, ale aj prvotne prozápalové faktory (TNFα a IL-1β), ktoré sú dôležité pre efektívnu remyelinizáciu (Napoli & Neumann, 2010).

5.5. Wernikeova encefalopatia

Wernikeova encefalopatia (WE) je neuropsychiatrický syndróm spôsobený deficitom tyamínu (vitamín B1). Tyamín, ktorý je premenený na tyamín pyrofosfát, je dôležitý v rôznych biochemických procesoch – produkcia ATP, myelínu, aminokyselín, neurotransmiterov; podieľa sa na synaptickom prechode a axónovom vedení. WE spôsobuje stratu neurónov, pokles myelínu a atrofiu astrocytov v talame a kôrovej oblasti. Charakteristickými znakmi sú nystagmus, oftalmoplegia, mentálne zmeny a nekoordinovanosť postoja a chôdze. Faktory, ktoré túto chorobu môžu spustiť sú alkoholizmus, zlé stravovanie, rakovina, gastrointestinálne operácie a iné (Sechi & Serra, 2007).

5.5.1. Glie

Pravdepodobnou príčinou degenerácie neurónov je strata homeostatickej stability astrocytov. Túto stratu spôsobuje pokles (60 - 70 %) expresie EAAT1/EAAT2 prenášačov na astrogliovej membráne, a tým zlyhanie vychytávania glutamátu, čo spôsobuje neurónovú excitotoxicitu. Ďalšími znakmi atrofie astrocytov sú pokles GFAP, glutamín syntázy a GAT-3 (Hazell, 2009; Hazell *et al.*, 2009). Má sa za to, že mikrogliová aktivácia by mohla hrať úlohu v neurodegenerácii u WE, pretože bola nájdená v myšom modeli (tyamínovej nedostatočnosti) pre WE (Wang & Hazell, 2010).

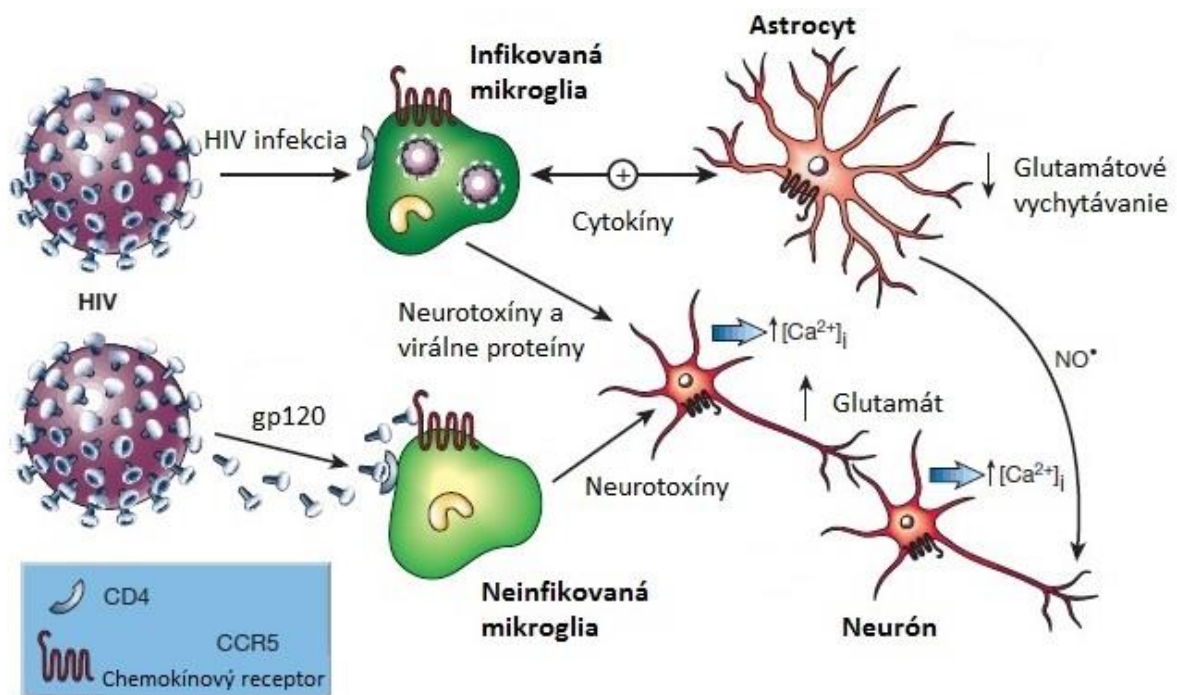
5.6. Demencia asociovaná s HIV

Demencia asociovaná s HIV (HAD) je jedna z komplikácií, ktorú zapríčiňuje HIV infekcia. Postihuje 60 % HIV pacientov, u ktorých spôsobuje motorickú, kognitívnu dysfunkciu a poruchy správania (Ghafouri *et al.*, 2006). Klasickými symptómami sú tras, strata koordinácie, zábudlivosť, zlá koncentrácia, apatia a emočná labilita (Minagar *et al.*, 2002). HAD je charakterizovaná infiltráciou makrofágov do CNS, neurónovou stratou v hipokampe a bazálnych gangliách, poškodením myelínu a aktiváciou astrocytov. Typické je tiež vytváranie mnohojadrových obrovských buniek a mikrogliových uzlov (Ghafouri *et al.*, 2006).

5.6.1. Glie

Mikroglie sú považované za hlavný zdroj infekcie vírusom v mozgu, ktorý sa do nich dostáva cez chemokínové receptory ako CCR5 (Obr. 12) (Ghafouri *et al.*, 2006). U astrocytov

sa vedelo, že sú postihnuté vírusom ale bolo dokázané, že oveľa viac ako sa predpokladalo (Churchill *et al.*, 2009). Oligodendrocyty a ich infekcia vírusom je zatiaľ kontroverzná a nejasná (Ghafouri *et al.*, 2006). Neurotoxicitu a poškodenie spôsobujú mikroglie vylúčením látky, ktorá spôsobuje nadmernú aktiváciu glutamátových receptorov (NMDAR). Nepriamo toto poškodenie zapríčiňuje vylučovaním TNF- α a IL-1 β . Chemokýnmi a cytokýnmi je tiež spustená p38 MAPK signálna kaskáda, ktorá indukuje tvorbu TNF- α a iNOS (Kaul *et al.*, 2001). Bunky infikované HIV sú schopné spustiť p53 aktiváciu v astrocytoch a mikroglíách. Mikroglie sú ďalej schopné indukovať p53 aktiváciu a následnú apoptózu v neurónoch (Garden *et al.*, 2004). V prípade astrocytov HIV proteín Tat indukuje expresiu β -chemokínového receptora MCP-1 (z anglického *monocyte chemoattractant protein-1*), ktorý je chemoatraktantom pre mikroglie. V druhom prípade proteíny HIV indukujú tvorbu iNOS, ktorý poškodzuje neuróny (Kaul *et al.*, 2001).



Obr. 12 Model poškodenia neurónov súvisiaci s HIV. Mozog u HIV asociovanej demencie (HAD) je napadnutý infikovanými makrofágmi/mikrogliami, ktoré ďalej svojimi vírovými (gp120) proteínmi infikujú ďalšie mikroglie (CD4). Okrem mikroglíí môžu byť priamo infikované aj neuróny a astrocyty cez receptor CCR5. Takto aktivované mikroglie vylučujú potenciálne neurotoxické látky (glutamát, kyselina arachidonová, L-cystein, TNF- α , IL-1 β a voľné radikály), ktoré spôsobujú poškodenie neurónov. Infikované mikroglie stimulujú (TNF- α , IL-1 β) aktiváciu astrocytov, ktoré vylučujú nebezpečný oxid dusnatý. Kyselina arachidonová zabraňuje astrocytom vychytávanie glutamátu, čím vzniká excitotoxicita. U neurónov je poškodenie spôsobené najmä nadmernou aktiváciou NMDAR kanálov a veľkým prílevom Ca⁺. Ten spúšťa uvoľnenie glutamátu, ktorý aktivuje ďalšie NMDAR kanály a celú kaskádu poškodenia (Kaul *et al.*, 2001).

5.7. Frontotemporálna demencia

Frontotemporálna lobárna degenerácia (FTLD) je spoločným znakom všetkých subtypov frontotemporálnej demencie (FTD), čo znamená selektívna atrofia temporálnej a frontálnej kôry, strata neurónov, glióza a spongióza vrchných vrstiev. Od jej prvého opisu v roku 1892 Arnoldom Pickom jej nomenklatúra prešla rôznymi fázami. V súčasnosti sa rozdeľuje na dva subtypy: i) FTLD s inklúziami tau proteínu, ii) FTLD s inklúziami pozitívnymi na ubikvitín a TDP-43. Tieto subtypy obsahujú ďalšie podskupiny, medzi ktorými sa nachádza aj pôvodný názov podľa autora - Pickova choroba. FTD patrí medzi demencie, ktoré sa objavujú v skorom veku, od 45 rokov. Klinická manifestácia jednotlivých typov sa líši, ale spoločné znaky sú porucha správania, postihnutie exekutívnych funkcií, porucha reči (Seelaar *et al.*, 2011; Šutovský *et al.*, 2013).

5.7.1. Glie

Atrofia astrocytov bola pozorovaná v skorom štádiu FTD a súvisí so stupňom atrofie a straty neurónov (Broe *et al.*, 2004). V ďalšej štúdií odhalili v *post mortem* mozgoch silnú astrogliózu v temporálnej a frontálnej kôre (Kersaitis *et al.*, 2004), ktorá by mohla byť primárnou príčinou neurodegenerácie u FTD (Forman *et al.*, 2005). U myši s mutantným TDP-43 sa tento proteín ukladá preferenčne nielen do neurónov, ale aj astrocytov, kde spôsobuje zníženie počtu GLT1 a vylučovanie neurotoxických látok (Yan *et al.*, 2013). Oligodendrocyty sa zdajú byť zapletené do mutácie TDP-43, kde podliehajú apoptóze a napomáhajú axónovej degenerácii (Zehr *et al.*, 2004). Mikrogliová aktivácia bola taktiež dokázaná v oblastiach postihnutých FTLD, hlavne v bielej hmote v subkortikálnej oblasti (Cagnin *et al.*, 2004; Lant *et al.*, 2013).

5.8. Vaskulárna demencia

Vaskulárna demencia (VaD) je po AD jednou z najčastejších príčin demencie u ľudí. VaD a AD majú aditívne efekty a pravdepodobne úzko spolu súvisia, ale zatiaľ sa nevie v akom rozsahu. Typickým znakom je strata kognitívnych funkcií – dysfunkcia plánovania, riešenia zložitých situácií, zmena správania. Patologickými znakmi sú vaskulárne poškodenia v starnúcom mozgu, ktoré spôsobujú lézie, hemoragie, infarkty poškodenie bielej hmoty a straty myelínu a nakoniec aj neurónov (Korczyn *et al.*, 2012).

5.8.1. Glie

Poškodenie bielej hmoty je spôsobené oxidatívnym stresom, ktorý indukuje endotelovú dysfunkciu. Tá má za následok zníženie prietoku krvi v mozgu a zvýšenie

permeabilitu hematoencefalickej bariéry, ktorá prepúšťa albumín, fibrinogén a tie sa ukladajú v astrocytoch. Extravázacia fibrinogénu cez integrínové receptory spúšťa zápalovú reakciu a tým aktivuje mikroglie a astrocyty. To isté spôsobuje oxidatívny stres a hypoxia cez NF- κ B závislú transkripciu, ktorá taktiež aktivuje astrocyty a mikroglie. Okrem toho ničí oligodendrocyty, čo vedie k demyelinizácii a následnej remyelinizácii OPCs. OPCs maturácia môže byť však pozastavená štiepením hyalorunanu v léziách bielej hmoty a tým aj samotná remyelinizácia (Iadecola, 2013). Akumulované OPCs produkujú matrix metalopeptidázu 9, ktorá poškodzuje hematoencefalickú bariéru (Seo & Miyamoto, 2013).

6. ZÁVER

Pokroky v gliovej neurobiológii presvedčili vedcov o ich dôležitej úlohe v mozgu. Všetky štyri typy (astrocyty, oligodendrocyty, mikroglie a NG2 bunky) majú rôzne funkcie, ako podpora metabolizmu, rastu a synaptického prenosu u neurónov, tvorba myelínu, obrana proti infekčným agens, odstránenie bunkového odpadu alebo môžu byť prekursorom iným gliám a neurónom. Spoločne sa však podieľajú na vytváraní homeostázy v nervovom systéme, preto akákoľvek porucha môže viesť k rozvinutiu rôznych typov neurodegeneratívnych chorôb.

Počas neurodegeneratívneho procesu neuroglie podstupujú rozličné zmeny v štruktúre a funkcii. Medzi ne patrí aktivácia astroglií, mikroglíí, demyelinizácia, atrofia alebo strata premeny prekursorov v iný typ buniek. Tieto zmeny so sebou prinášajú neurotoxické, ale aj neuroprotektívne účinky.

Výskum v oblasti neuroglií v poruchách nervového systému má obrovský potenciál. Žiaľ, pred dvomi desiatkami rokov bol skoro úplne opomínaný a venoval sa hlavne zmenám a poruchám neurónov. Verilo sa, že sú hlavným cieľom degenerácie. Tento trend sa v poslednej dekáde zmenil a úloha neuroglií v degenerácii sa dostala do popredia. Mnoho sa už zistilo o ich funkcii a účasti na tomto procese, ale stále sú to len základné poznatky. Preto je dôležité prehĺbiť informácie o patofyziologických stavoch neuroglií, lepšie pochopiť ich samotnú atrofiu a podiel na procese neurodegenerácie (možno primárny). V budúcnosti by tak mohli predstavovať nový terapeutický smer v liečení degeneratívnych chorôb nervového systému.

- Abbott, N. J. (2005). Dynamics of CNS Barriers: Evolution, Differentiation, and Modulation. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 25(1), 5–23.
- Abbott, N. J., Rönnbäck, L., & Hansson, E. (2006). Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(1), 41–53.
- Abramov, A. Y., Canevari, L., & Duchen, M. R. (2003). Changes in intracellular calcium and glutathione in astrocytes as the primary mechanism of amyloid neurotoxicity. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(12), 5088–95.
- Alvarez, J. I., Dodelet-Devillers, A., Kebir, H., Ifergan, I., Fabre, P. J., Terouz, S., ... Prat, A. (2011). The Hedgehog pathway promotes blood-brain barrier integrity and CNS immune quiescence. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6063), 1727–31.
- Argaw, A. T., Zhang, Y., Snyder, B. J., Zhao, M., Kopp, N., Lee, S. C., ... Raine, C. S. (2006). IL-1 β Regulates Blood-Brain Barrier Permeability via Reactivation of the Hypoxia-Angiogenesis Program.
- Bacaj, T., Tevlin, M., Lu, Y., S. S. (2008). Glia Are Essential for Sensory Organ. *Science*, 322(October), 744–747.
- Ballabh, P., Braun, A., & Nedergaard, M. (2004). The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease*, 16(1), 1–13.
- Beers, D. R., Henkel, J. S., Xiao, Q., Zhao, W., Wang, J., Yen, A. a, ... Appel, S. H. (2006). Wild-type microglia extend survival in PU.1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(43), 16021–6.
- Berthod, F., & Gros-Louis, F. (2012). In Vivo and In Vitro Models to Study Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis. Intech ...*, 3.
- Blesa, J., Phani, S., Jackson-Lewis, V., & Przedborski, S. (2012). Classic and new animal models of Parkinson's disease. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2012, 845618.
- Bradl, M., & Lassmann, H. (2010). Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 37–53.
- Brambilla, R., Persaud, T., Hu, X., Karmally, S., Shestopalov, V. I., Dvorianchikova, G., ... Bethea, J. R. (2009). Transgenic inhibition of astroglial NF-kappa B improves functional outcome in experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing chronic central nervous system inflammation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 182(5), 2628–40.
- Broe, M., Kril, J., & Halliday, G. M. (2004). Astrocytic degeneration relates to the severity of disease in frontotemporal dementia. *Brain : A Journal of Neurology*, 127(Pt 10), 2214–20.
- Brosnan, C. F., & Raine, C. S. (2013). The astrocyte in multiple sclerosis revisited. *Glia*, 61(4), 453–65.
- Bushong, E. a, Martone, M. E., & Ellisman, M. H. (2004). Maturation of astrocyte morphology and the establishment of astrocyte domains during postnatal hippocampal

- development. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 22(2), 73–86.
- Bushong, E. a, Martone, M. E., Jones, Y. Z., & Ellisman, M. H. (2002). Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(1), 183–92.
- Butt, A. M., Hamilton, N., Hubbard, P., Pugh, M., & Ibrahim, M. (2005). Synantocytes: the fifth element. *Journal of Anatomy*, 207(6), 695–706.
- Butt, A. M., Ibrahim, M., & Berry, M. (1998). Axon-myelin sheath relations of oligodendrocyte unit phenotypes in the adult rat anterior medullary velum. *Journal of Neurocytology*, 27(4), 259–69.
- Cagnin, A., Rossor, M., Sampson, E. L., Mackinnon, T., & Banati, R. B. (2004). In vivo detection of microglial activation in frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*, 56(6), 894–7.
- Cahoy, J. D., Emery, B., Kaushal, A., Foo, L. C., Zamanian, J. L., Christopherson, K. S., ... Barres, B. a. (2008). A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(1), 264–78.
- Constantinescu, C. S., Farooqi, N., O'Brien, K., & Gran, B. (2011). Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1079–106.
- DeFelipe, J., Alonso-Nanclares, L., & Arellano, J. I. (2002). Microstructure of the neocortex: comparative aspects. *Journal of Neurocytology*, 31(3-5), 299–316.
- Dexter, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biology & Medicine*, 62, 132–44.
- Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., ... Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurology*, 8(12), 1150–7.
- Forman, M. S., Lal, D., Zhang, B., Dabir, D. V, Swanson, E., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2005). Transgenic mouse model of tau pathology in astrocytes leading to nervous system degeneration. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(14), 3539–50.
- Fröhlich, N., Nagy, B., Hovhannisyan, A., & Kukley, M. (2011). Fate of neuron-glia synapses during proliferation and differentiation of NG2 cells. *Journal of Anatomy*, 219(1), 18–32.
- Garden, G. a, Guo, W., Jayadev, S., Tun, C., Balcaitis, S., Choi, J., ... Morrison, R. S. (2004). HIV associated neurodegeneration requires p53 in neurons and microglia. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(10), 1141–3.
- Gehrmann, J., Matsumoto, Y., & Kreutzberg, G. W. (1995). Microglia: Intrinsic immune effector cell of the brain. *Brain Research Reviews*, 20(3), 269–287.

- Ghafouri, M., Amini, S., Khalili, K., & Sawaya, B. E. (2006). HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology*, 3, 28.
- Gordon, P. H. (2013). Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging and Disease*, 4(5), 295–310.
- Haider, L., Fischer, M. T., Frischer, J. M., Bauer, J., Höftberger, R., Botond, G., ... Lassmann, H. (2011). Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain : A Journal of Neurology*, 134(Pt 7), 1914–24.
- Hall, E. D., Oostveen, J. a, & Gurney, M. E. (1998). Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia*, 23(3), 249–56.
- Halliday, G., & Stevens, C. (2011). Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(1), 6–17.
- Hanisch, U.-K., & Kettenmann, H. (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature Neuroscience*, 10(11), 1387–94.
- Hartline, D. K. (2008). What is myelin? *Neuron Glia Biology*, 4(2), 153–63.
- Hazell, A. S. (2009). Astrocytes are a major target in thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy. *Neurochemistry International*, 55(1-3), 129–35.
- Hazell, A. S., Sheedy, D., Oanea, R., Aghourian, M., Sun, S., Jung, J. Y., ... Wang, C. (2009). Loss of astrocytic glutamate transporters in Wernicke encephalopathy. *Glia*, 58(2), 148–56.
- He, P., & Shen, Y. (2009). Interruption of β -catenin signaling reduces neurogenesis in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 29(20), 6545–6557.
- Heneka, M. T., & O'Banion, M. K. (2007). Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 184(1-2), 69–91.
- Heneka, M. T., Rodríguez, J. J., & Verkhratsky, A. (2010). Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Research Reviews*, 63(1-2), 189–211.
- Horiuchi, M., Maezawa, I., Itoh, A., & Wakayama, K. (2012). Amyloid β 1–42 oligomer inhibits myelin sheet formation in vitro. *Neurobiology of ...*, 33(3), 499–509.
- Howland, D. S., Liu, J., She, Y., Goad, B., Maragakis, N. J., Kim, B., ... Rothstein, J. D. (2002). Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(3), 1604–9.
- Chan, W. Y., Kohsaka, S., & Rezaie, P. (2007). The origin and cell lineage of microglia: new concepts. *Brain Research Reviews*, 53(2), 344–54. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.11.002
- Chaudhuri, A. (2013). Multiple sclerosis is primarily a neurodegenerative disease. *Journal of Neural Transmission*, 2008.
- Chen, P.-S., Peng, G.-S., Li, G., Yang, S., Wu, X., Wang, C.-C., ... Hong, J.-S. (2006). Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating

- the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Molecular Psychiatry*, 11(12), 1116–25.
- Chéret, C., Gervais, A., Lelli, A., Colin, C., Amar, L., Ravassard, P., ... Mallat, M. (2008). Neurotoxic activation of microglia is promoted by a nox1-dependent NADPH oxidase. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(46), 12039–51.
- Chiu, I. M., Chen, A., Zheng, Y., Kosaras, B., Tsiftoglou, S. a, Vartanian, T. K., ... Carroll, M. C. (2008). T lymphocytes potentiate endogenous neuroprotective inflammation in a mouse model of ALS. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 17913–8.
- Choudhury, M. E., Sugimoto, K., Kubo, M., Nagai, M., Nomoto, M., Takahashi, H., ... Tanaka, J. (2011). A cytokine mixture of GM-CSF and IL-3 that induces a neuroprotective phenotype of microglia leading to amelioration of (6-OHDA)-induced Parkinsonism of rats. *Brain and Behavior*, 1(1), 26–43.
- Christopherson, K. S., Ullian, E. M., Stokes, C. C. a, Mallowney, C. E., Hell, J. W., Agah, A., ... Barres, B. a. (2005). Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell*, 120(3), 421–33.
- Churchill, M. J., Wesselingh, S. L., Cowley, D., Pardo, C. a, McArthur, J. C., Brew, B. J., & Gorry, P. R. (2009). Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Annals of Neurology*, 66(2), 253–8.
- Iadecola, C. (2013). The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, 80(4), 844–866.
- Iadecola, C., & Nedergaard, M. (2007). Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nature Neuroscience*, 10(11), 1369–76.
- Jack, C., Ruffini, F., Bar-Or, A., & Antel, J. P. (2005). Microglia and multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Research*, 81(3), 363–73.
- Jakel, R., Townsend, J., Kraft, A., & Johnson, J. (2007). Nrf2-mediated protection against 6-hydroxydopamine. *Brain Research*, (608), 192–201.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(4), 368–76.
- Juurlink, B. H. (1997). Response of glial cells to ischemia: roles of reactive oxygen species and glutathione. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21(2), 151–66.
- Kabashi, E., Bercier, V., Lissouba, A., Liao, M., Brustein, E., Rouleau, G. a, & Drapeau, P. (2011). FUS and TARDBP but not SOD1 interact in genetic models of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS Genetics*, 7(8), e1002214.
- Kaiser, M., Maletzki, I., Hülsmann, S., Holtmann, B., Schulz-Schaeffer, W., Kirchhoff, F., ... Neusch, C. (2006). Progressive loss of a glial potassium channel (KCNJ10) in the spinal cord of the SOD1 (G93A) transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 99(3), 900–12.
- Kaul, M., Garden, G. a, & Lipton, S. a. (2001). Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature*, 410(6831), 988–94.

- Kersaitis, C., Halliday, G. M., & Kril, J. J. (2004). Regional and cellular pathology in frontotemporal dementia: relationship to stage of disease in cases with and without Pick bodies. *Acta Neuropathologica*, *108*(6), 515–23.
- Kettenmann, H., & Hanisch, U. (2011). Physiology of microglia. *Physiological ...*, 461–553.
- Kettenmann, H., & Ransom, B. R. (2013). *Neuroglia* (p. 930). Oxford University Press.
- Kofuji, P., & Newman, E. a. (2004). Potassium buffering in the central nervous system. *Neuroscience*, *129*(4), 1045–56.
- Korczyn, A. D., Vakhapova, V., & Grinberg, L. T. (2012). Vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *322*(1-2), 2–10.
- Kuhlmann, T., Miron, V., Cui, Q., Cuo, Q., Wegner, C., Antel, J., & Brück, W. (2008). Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, *131*(Pt 7), 1749–58.
- Kuchibhotla, K., Lattarulo, C., Hyman, B., & Bacskai, B. (2009). Synchronous hyperactivity and intercellular calcium waves in astrocytes in Alzheimer mice. *Science*, *868*(February), 1211–1215.
- Kukley, M., Nishiyama, A., & Dietrich, D. (2010). The fate of synaptic input to NG2 glial cells: neurons specifically downregulate transmitter release onto differentiating oligodendroglial cells. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(24), 8320–31.
- Kummer, M. P., Hermes, M., Delekarte, A., Hammerschmidt, T., Kumar, S., Terwel, D., ... Heneka, M. T. (2011). Nitration of tyrosine 10 critically enhances amyloid β aggregation and plaque formation. *Neuron*, *71*(5), 833–44.
- Lant, S. B., Robinson, A. C., Thompson, J. C., Rollinson, S., Pickering-Brown, S., Snowden, J. S., ... Mann, D. M. a. (2013). Patterns of Microglial Cell Activation in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *44*(0), 1–32.
- Lasiene, J., & Yamanaka, K. (2011). Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology Research International*, *2011*, 718987.
- Lassmann, H., & van Horssen, J. (2011). The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Letters*, *585*(23), 3715–23.
- Lee, H.-J., Suk, J.-E., Bae, E.-J., & Lee, S.-J. (2008). Clearance and deposition of extracellular alpha-synuclein aggregates in microglia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *372*(3), 423–8.
- Lee, Y., Morrison, B., Li, Y., & Lengacher, S. (2012). Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature*, *487*(7408), 443–448.
- Lenhossék, M. (1893). Der feinere Bau des Nervensystems: im Lichte neuester Forschungen.
- Magistretti, P. J. (2006). Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *The Journal of Experimental Biology*, *209*(Pt 12), 2304–11.

- Magistretti, P. J., & Pellerin, L. (1999). Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 354(1387), 1155–63.
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., ... Bateman, R. J. (2011). Decreased Clearance of CNS Amyloid- β in Alzheimer's Disease, 330(6012), 1–4.
- McGeer, P. L., & McGeer, E. G. (2008). Glial reactions in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(4), 474–83.
- McTigue, D. M., & Tripathi, R. B. (2008). The life, death, and replacement of oligodendrocytes in the adult CNS. *Journal of Neurochemistry*, 107(1), 1–19.
- Mena, M., Casarejos, M., & Carazo, A. (1996). Glia conditioned medium protects fetal rat midbrain neurones in culture from L-DOPA toxicity.
- Middeldorp, J., & Hol, E. M. (2011). GFAP in health and disease. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 421–43.
- Miller, R., & Raff, M. (1984). Fibrous and protoplasmic astrocytes are biochemically and developmentally distinct. *The Journal of Neuroscience*, 4(2), 585–592.
- Minagar, A., Shapshak, P., Fujimura, R., Ownby, R., Heyes, M., & Eisdorfer, C. (2002). The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 202(1-2), 13–23.
- Miquel, E., Cassina, A., Martínez-Palma, L., Bolatto, C., Trías, E., Gandelman, M., ... Cassina, P. (2012). Modulation of astrocytic mitochondrial function by dichloroacetate improves survival and motor performance in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*, 7(4), e34776.
- Mouzannar, R., Miric, S. J., Wiggins, R. C., & Konat, G. W. (2001). Hydrogen peroxide induces rapid digestion of oligodendrocyte chromatin into high molecular weight fragments. *Neurochemistry International*, 38(1), 9–15.
- Münzel, E. J., & Williams, A. (2013). Promoting remyelination in multiple sclerosis-recent advances. *Drugs*, 73(18), 2017–29.
- Nagele, R. G., Wegiel, J., Venkataraman, V., Imaki, H., Wang, K.-C., & Wegiel, J. (2004). Contribution of glial cells to the development of amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 25(5), 663–74.
- Nakamura, Y. (2002). Regulating factors for microglial activation. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 25(8), 945–53.
- Napoli, I., & Neumann, H. (2010). Protective effects of microglia in multiple sclerosis. *Experimental Neurology*, 225(1), 24–8.
- Nave, K.-A. (2010). Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature*, 468(7321), 244–52.
- Nedergaard, M., & Dirnagl, U. (2005). Role of glial cells in cerebral ischemia. *Glia*, 50(4), 281–6.

- Niebroj-Dobosz, I., & Rafalowska, J. (2007). Myelin composition of spinal cord in a model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in SOD1^{G^{9^3^}A} transgenic rats. *Folia ...*, 236–241.
- Nielsen, H., Ladeby, R., & Drøjdahl, N. (2006). Axonal degeneration stimulates the formation of NG2⁺ cells and oligodendrocytes in the mouse. *Glia*, 115(August 2005), 105–115.
- Nishiyama, A. (2007). Polydendrocytes: NG2 cells with many roles in development and repair of the CNS. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 13(1), 62–76.
- Oberheim, N., Takano, T., & Han, X. (2009). Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *The Journal of ...*, 29(10).
- Olabarria, M., Noristani, H. N., Verkhratsky, A., & Rodríguez, J. J. (2010). Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer's disease. *Glia*, 58(7), 831–8.
- Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., ... Gross, C. T. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science (New York, N.Y.)*, 333(6048), 1456–8.
- Parakalan, R., Jiang, B., Nimmi, B., Janani, M., Jayapal, M., Lu, J., ... Dheen, S. T. (2012). Transcriptome analysis of amoeboid and ramified microglia isolated from the corpus callosum of rat brain. *BMC Neuroscience*, 13(1), 64.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223–36; discussion 222.
- Parpura, V., & Heneka, M. (2012). Glial cells in (patho) physiology. *Journal of ...*, 121(1), 4–27.
- Parpura, V., & Verkhratsky, A. (2012a). Astrocytes revisited: concise historic outlook on glutamate homeostasis and signaling. *Croatian Medical Journal*, 53(6), 518–528.
- Parpura, V., & Verkhratsky, A. (2012b). Neuroglia at the crossroads of homeostasis, metabolism and signalling: evolution of the concept. *ASN Neuro*, 4(4), 201–5.
- Parpura, V., & Zorec, R. (2010). Gliotransmission: Exocytotic release from astrocytes. *Brain Research Reviews*, 63(1-2), 83–92.
- Pehar, M., Cassina, P., Vargas, M. R., Castellanos, R., Viera, L., Beckman, J. S., ... Barbeito, L. (2004). Astrocytic production of nerve growth factor in motor neuron apoptosis: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 89(2), 464–73.
- Pekny, M., & Nilsson, M. (2005). Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia*, 50(4), 427–34.
- Perl, D. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of ...*, 77(1), 32–42.
- Pfriefer, F. W. (2010). Role of glial cells in the formation and maintenance of synapses. *Brain Research Reviews*, 63(1-2), 39–46.

- Philips, T., Bento-Abreu, A., Nonneman, A., Haeck, W., Staats, K., Geelen, V., ... Robberecht, W. (2013). Oligodendrocyte dysfunction in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, 136(Pt 2), 471–82.
- Pratt, A., Getzoff, E., & Perry, J. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degenerative Neurological and ...*, 1–22.
- Prineas, J. W., & Parratt, J. D. E. (2012). Oligodendrocytes and the early multiple sclerosis lesion. *Annals of Neurology*, 72(1), 18–31.
- Reynolds, A. D., Banerjee, R., Liu, J., Gendelman, H. E., & Mosley, R. L. (2007). Neuroprotective activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *Journal of Leukocyte Biology*, 82(5), 1083–94.
- Richardson, W., Young, K., Tripathi, R., & McKenzie, I. (2011). NG2-glia as multipotent neural stem cells: fact or fantasy? *Neuron*, 70(4), 661–673.
- Río Hortega, P. (1921). Estudios sobre la neuroglia. La glia de escasa radiaciones oligodendroglia., (1).
- Río-Hortega, P. del. (1928). Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglia, 163–280.
- Rodríguez, J. J., Olabarria, M., Chvatal, a, & Verkhratsky, a. (2009). Astroglia in dementia and Alzheimer's disease. *Cell Death and Differentiation*, 16(3), 378–85.
- Rodriguez-Pallares, J., Parga, J. a, Muñoz, a, Rey, P., Guerra, M. J., & Labandeira-Garcia, J. L. (2007). Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity: the role of NADPH oxidase and microglial activation in 6-hydroxydopamine-induced degeneration of dopaminergic neurons. *Journal of Neurochemistry*, 103(1), 145–56.
- Rossner, S., Lange-Dohna, C., Zeitschel, U., & Perez-Polo, J. R. (2005). Alzheimer's disease beta-secretase BACE1 is not a neuron-specific enzyme. *Journal of Neurochemistry*, 92(2), 226–34.
- Seelaar, H., Rohrer, J. D., Pijnenburg, Y. a L., Fox, N. C., & van Swieten, J. C. (2011). Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(5), 476–86.
- Sechi, G., & Serra, A. (2007). Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 6(May).
- Selkoe, D. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews*, 81(2), 741–767.
- Seo, J., & Miyamoto, N. (2013). Oligodendrocyte precursors induce early blood-brain barrier opening after white matter injury. *The Journal of Clinical ...*, 2–6.
- Shen, J. (2013). Modeling the glutamate-glutamine neurotransmitter cycle. *Frontiers in Neuroenergetics*, 5(January), 1.
- Schenck, M., Carpinteiro, A., Grassmé, H., Lang, F., & Gulbins, E. (2007). Ceramide: physiological and pathophysiological aspects. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 462(2), 171–5.

- Sierra, A., Encinas, J. M., Deudero, J. J. P., Chancey, J. H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L. S., ... Maletic-Savatic, M. (2010). Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell*, 7(4), 483–95.
- Simard, M., & Nedergaard, M. (2004). The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience*, 129(4), 877–96.
- Simons, M., & Trajkovic, K. (2006). Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. *Journal of Cell Science*, 119(Pt 21), 4381–9.
- Sofroniew, M. V. (2009). Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends in Neurosciences*, 32(12), 638–47.
- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 7–35.
- Solito, E., & Sastre, M. (2012). Microglia function in Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 3(February), 14.
- Streit, W. J., Walter, S. a., & Pennell, N. a. (1999). Reactive microgliosis. *Progress in Neurobiology*, 57(6), 563–81.
- Su, X., Federoff, H., & Maguire-Zeiss, K. (2009). Mutant α -synuclein overexpression mediates early proinflammatory activity. *Neurotoxicity Research*, 16(3), 238–254.
- Šutovský, S., Králová, M., Kollár, B., Šiarnik, P., Dragašek, J., Izáková, E., & Turčáni, P. (2013). Frontotemporálna lobárna degenerácia z pohľadu nových klinicko-patologických korelácií. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 76/109(6), 679–689.
- Takahashi, H. (2000). NACP / α -synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains, 14–20.
- Ubhi, K., Rockenstein, E., Mante, M., Inglis, C., Adame, A., Patrick, C., ... Masliah, E. (2010). Neurodegeneration in a transgenic mouse model of multiple system atrophy is associated with altered expression of oligodendroglial-derived neurotrophic factors. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(18), 6236–46.
- Van Damme, P., Bogaert, E., Dewil, M., Hersmus, N., Kiraly, D., Scheveneels, W., ... Robberecht, W. (2007). Astrocytes regulate GluR2 expression in motor neurons and their vulnerability to excitotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(37), 14825–30.
- Verkhatsky, A., & Butt, A. M. (2013). Neuroglia: Definition, Classification, Evolution, Numbers, Development 3.1. *Glial Physiology an Pathophysiology*, 73–104.
- Verkhatsky, A., Parpura, V., & Rodríguez, J. J. (2011). Where the thoughts dwell: the physiology of neuronal-glia “diffuse neural net”. *Brain Research Reviews*, 66(1-2), 133–51.
- Verkhatsky, A., Rodríguez, J., & Parpura, V. (2013). Astroglia in neurological diseases. *Future Neurology*, 8(2), 149–158.

- Veto, S., Acs, P., Bauer, J., & Lassmann, H. (2010). Inhibiting poly (ADP-ribose) polymerase: a potential therapy against oligodendrocyte death. *Brain*, 133(Pt 3), 822–834.
- Virchow, R. (1871). *Die Cellularpathologie: in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*.
- Wake, H., Moorhouse, A. J., Jinno, S., Kohsaka, S., & Nabekura, J. (2009). Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(13), 3974–80.
- Wakerley, B., Nicholas, R., & Malik, O. (2012). Multiple sclerosis. *Medicine*, 40(10), 523–528.
- Walton, N., Sutter, B., & Laywell, E. (2006). Microglia instruct subventricular zone neurogenesis. *Glia*, 825(August), 815–825.
- Wang, D., & Hazell, A. S. (2010). Microglial activation is a major contributor to neurologic dysfunction in thiamine deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 402(1), 123–8.
- Xu, J.-P., Zhao, J., & Li, S. (2011). Roles of NG2 glial cells in diseases of the central nervous system. *Neuroscience Bulletin*, 27(6), 413–21.
- Yan, S., Wang, C.-E., Wei, W., Gaertig, M. a, Lai, L., Li, S., & Li, X.-J. (2013). TDP-43 causes differential pathology in neuronal versus glial cells in the mouse brain. *Human Molecular Genetics*, 1–16.
- Zehr, C., Lewis, J., McGowan, E., Crook, J., Lin, W.-L., Godwin, K., ... Hutton, M. (2004). Apoptosis in oligodendrocytes is associated with axonal degeneration in P301L tau mice. *Neurobiology of Disease*, 15(3), 553–62.
- Zhang, P., Wong, T., & Lokuta, K. (2009). Microglia enhance manganese chloride-induced dopaminergic neurodegeneration: role of free radical generation. *Experimental ...*, 217(1), 219–230.
- Zhang, W., Wang, T., Pei, Z., Miller, D. S., Wu, X., Block, M. L., ... Zhang, J. (2005). Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19(6), 533–42. Zhu, X., Bergles, D. E., & Nishiyama, A. (2008). NG2 cells generate both oligodendrocytes and gray matter astrocytes. *Development (Cambridge, England)*, 135(1), 145–57.