

Received: 2007.06.06
Accepted: 2007.07.02
Published: 2007.07.30

Struktura i funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego

Structure and function of the central nervous system

Agnieszka Zabłocka, Maria Janusz

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Ośrodkowy układ nerwowy – mózgowie i rdzeń kręgowy to złożony układ komórek, tworzących system informacyjny. Głównym jego zadaniem jest odbieranie sygnałów za pośrednictwem neuronów, następnie ich analizowanie, przetwarzanie i wysyłanie do narządów efektorowych. Elementem podporowym OUN są komórki glejowe. Nie przekazują one impulsów nerwowych, pełnią w stosunku do neuronów funkcje wspierające i ochronne. Biorą udział w tworzeniu bariery krew–mózg, uczestniczą w procesach związanych z wydzielaniem i wychwytywaniem neuroprzekaźników, w odżywianiu neuronów, w procesach antyoksydacyjnych, pełnią też funkcje obronne. Zaburzenie homeostazy komórkowej w obrębie tkanki mózgowej prowadzi do rozległej degeneracji struktury mózgu oraz poważnych zaburzeń w funkcjonowaniu całego organizmu.

Słowa kluczowe:

neurony • komórki glejowe • kooperacja międzykomórkowa • neurodegeneracja

Summary

The main elements of the central nervous system are the brain and the spinal cord. It contains millions of neurons and glial cells: astrocytes, oligodendrocytes, and microglia. The main role of the CNS is to process information, analyze signals, and activate effector organs. The role of the glial cells is the creation of the blood-brain barrier, the protection and feeding of neuronal cells, antioxidant activity, and immunological control. Unbalanced glial activation may cause neurodegeneration.

Key words:

neurons • glial cells • intercellular cooperation • neurodegeneration

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10896.pdf

Word count:

2486

Tables:

–

Figures:

2

References:

87

Adres autorki:

dr Agnieszka Zabłocka, Laboratorium Immunochemii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: zablocka@iitd.pan.wroc.pl

Ośrodkowy układ nerwowy – mózgowie i rdzeń kręgowy to zbiór komórek, tworzących złożony system informacyjny. Głównym jego zadaniem jest odbieranie sygnałów, a następnie ich analizowanie, przetwarzanie i wysyłanie do narządów efektorowych. Do chwili odkrycia nerwowego czynnika wzrostu (NGF) mózg był uważany za tkankę nieregenerującą się. Dziś wiadomo, że jest tkanką regenerującą się, nie jest on jednak zdolny do w pełni efektywnego kompensowania niekorzystnego wpływu czynników środowiska zewnętrznego lub nieprawidłowości powstałych w obrębie tkanki nerwowej. Uszkodzenie mózgu powstałe na skutek urazu mechanicznego lub wywołane schorzeniami neurodegeneracyjnymi, takimi jak np. choroba Alzheimera czy Parkinsona, prowadzi do poważnych, często nieodwracalnych upośledzeń pamięci i zdolności myślenia. Możliwość zapobiegania lub naprawy „usterek” stanowi wyzwanie dla współczesnej neuropsychologii.

JEDNOSTKI ORGANIZACYJNE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)

Neurony

Komórki nerwowe otoczone są błoną komórkową zbudowaną z podwójnej warstwy lipidowej. Z błoną komórkową neuronu są związane białka pełniące m.in. funkcje receptorów uczestniczących w przenoszeniu informacji do wnętrza komórki. Wyróżnia się receptory jonotropowe i metabotropowe. Pobudzenie receptorów jonotropowych powoduje otwarcie kanału jonowego, co prowadzi do napływu jonów ze środowiska zewnętrznego do wnętrza komórki. Pobudzenie receptorów metabotropowych aktywuje bądź hamuje wtórne przekaźniki, takie jak cAMP czy cGMP.

Ciało neuronu – perykarion, może tworzyć jedną lub wiele krótkich wypustek – dendrytów – które doprowadzają impulsy nerwowe oraz jedną długą wypustkę, tzw. neuryt (akson), odpowiedzialną za przewodzenie impulsów odśrodkowych do drugiego neuronu bądź do narządu efektorowego. Neurony komunikują się ze sobą poprzez synapsy za pośrednictwem neuroprzekaźników, do których zalicza się m.in. acetylocholinę, aminy biogenne, takie jak noradrenalina, dopamina czy serotonina, kwas γ -aminomasłowy oraz tlenek azotu i tlenek węgla. Substancje przekaźnikowe są wytwarzane w ciele komórki nerwowej lub w jej zakończeniu, a magazynowane w pęcherzykach synaptycznych. W odpowiedzi na pobudzenie komórki nerwowej przekaźnik jest uwalniany do szczeliny synaptycznej, następnie łączy się ze swoistym receptorem znajdującym się w błonie postsynaptycznej i uruchamia szlak sygnałowy [23,31,41,66].

Istotną rolę w zapewnieniu prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu nerwowego pełnią neuroprzekaźniki oraz neuroimmunomodulatory. Zaburzenia w systemie neurotransmisji, szczególnie w okresie istotnym dla prawidłowego ukształtowania mózgu, mogą prowadzić do trwałych uszkodzeń. W ośrodkowym układzie nerwowym ssaków rolę najważniejszego neuroprzekaźnika odgrywa glutaminian [40]. Neuroprzekaźniki są usuwane z przestrzeni zewnątrzkomórkowej za pośrednictwem transporterów membranowych. Wchłanianie substancji przekaźnikowej nie tylko kończy proces neurotransmisji, ale pozwala też uzupełnić jej wewnątrzkomórkowy poziom warunkujący kolejne uwolnienie. Stężenie neuroprzekaźników w prze-

strzeni zewnątrzkomórkowej jest kontrolowane przez membranowe białko transportujące obecne w błonie komórkowej neuronów i/lub komórek glejowych [29].

Komórki glejowe

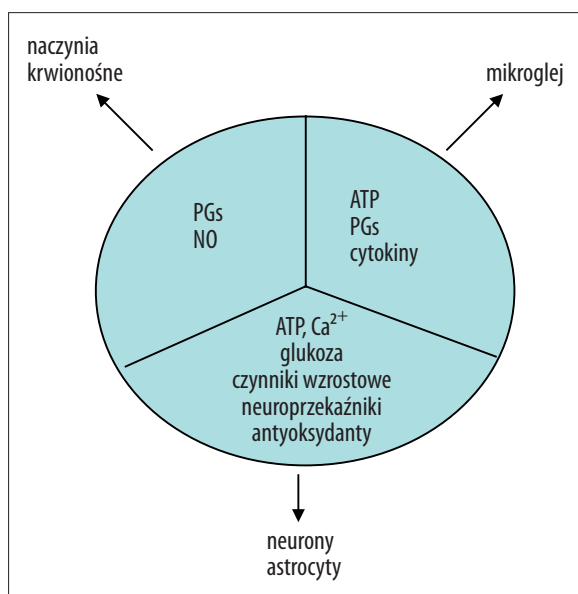
Elementem podporowym OUN są komórki glejowe. Nie przekazują one impulsów nerwowych, pełnią w stosunku do neuronów funkcje wspierające i ochronne. Biorą udział w tworzeniu bariery krew–mózg, w procesach związanych z wydzielaniem i wychwytywaniem neuroprzekaźników, uczestniczą w odżywianiu neuronów oraz pełnią funkcje obronne. Przypisuje się im modyfikujący wpływ na procesy uczenia się i zapamiętywania. Wśród komórek glejowych wyróżnia się mikroglej oraz makroglej – astrocyty i oligodendrocyty [34,56,87].

Astrocyty tworzą sieć komórek. Poprzez miejsca łączenia („gap junctions”) zachodzi wzajemna wymiana jonów i niskocząsteczkowych substancji aktywnych [20]. Jest to proces bardzo dynamiczny pozostający pod kontrolą neuroprzekaźników i cytokin. Astrocyty charakteryzują się dużą odpornością na czynniki stresowe i zapalne, co czyni z nich doskonałych obrońców dla słabych i wrażliwych neuronów. Wydzielają substancje wzrostowe, takie jak nerwowy czynnik wzrostu (NGF), mózgowy czynnik wzrostu (BGF) czy zasadowy fibroblastyczny czynnik wzrostu (bFGF), które odgrywają istotną rolę w procesach naprawczych i wzrostowych neuronów. Astrocyty są zdolne do przekazywania sygnału w obrębie własnej sieci. Wykazano, iż mają one kanały jonowe otwierane m.in. za pośrednictwem glutaminianu, a pobudzenie tych kanałów wywołuje m.in. napływ Ca^{2+} do astrocytu i generowanie sygnału wapniowego w obrębie sieci tych komórek [14,17,56,57,58,62,71,77,80].

Mikroglej należy do grupy jednojądrzastych komórek fagocytyzujących stanowiących populację osiadłych makrofagów mózgowych. Większość z populacji tych komórek to mikroglej osiadły, obecny w mózgu od wczesnych faz rozwoju prenatalnego. Część populacji mikrogleju rekrutuje się z komórek obwodowych: monocytów i makrofagów, które napływają do mózgu w wyniku urazów lub w czasie rozwoju reakcji zapalnej. Mikroglej odgrywa ważną rolę w obronie OUN przed niekorzystnymi czynnikami. Szacuje się, iż liczba komórek mikrogleju przewyższa 50-krotnie liczbę komórek nerwowych. Wyróżnia się trzy morfologiczne typy mikrogleju:

- a) promieniście rozgałęziony mikroglej obecny w istocie szarej (w której są umiejscowione perikariony, dendryty i neuryty neuronów);
- b) mikroglej, którego wypustki zorientowane są zgodnie z kierunkiem przebiegu aksonów (występujący w istocie białej, przez którą przebiegają aksony neuronów);
- c) mikroglej zbity, mający kilka słabo rozgałęzionych wypustek, obecny w strukturach mózgu pozbawionych bariery krew–mózg (w tzw. narządach okołokomorowych).

Głównymi cechami mikrogleju są: słabo wykształcony aparat biosyntetyczny oraz słaba ekspresja antygenów powierzchniowych lub jej brak. Tworzy on warstwę izolacyjną, tzw. mielinę, konieczną do prawidłowego funkcjonowania niektórych typów neuronów, uczestniczy w tworzeniu nieprzenikliwej zapory pomiędzy układem naczyń włos-



Ryc. 1. Kooperacja neuron – astrocyt – mikroglej. Astrocyty uwalniają wiele substancji neuroaktywnych (m.in. neuroprzekazniki czy Ca^{2+}), co pozwala im na czynny udział w procesie generacji i przekazywaniu sygnału. Uwalniając czynniki wazoaktywne (np. NO) kontrolują przepływ krwi przez mózgowe naczynia krwionośne. W stanach zapalnych czy niedotlenieniu astrocyty są źródłem substancji zapalnych, takich jak cytokiny czy prostaglandyny, za pośrednictwem których przekazują informacje znajdującemu się w bliskim sąsiedztwie mikroglejowi

watych i tkanką nerwową – bariery krew-mózg oraz sprawuje kontrolę nad „czystością” układu nerwowego, usuwając z niego obumarłe bądź patologicznie zmienione komórki [41,59,77,87].

KOOPERACJA KOMÓREK OUN

Komórki OUN wykazują silne powiązanie funkcjonalne. Przeżywalność neuronów, ich wzrost oraz zdolność do przekazywania sygnału jest warunkowana występowaniem w ich bliskim sąsiedztwie astrocytów i mikrogleju [8,14,17,25, 43,53,54,59,73] (ryc. 1). Astrocyty sprawują kontrolę nad gospodarką energetyczną neuronów oraz kontrolują równowagę jonową i status prooksydacyjno-antyoksydacyjny [8,14,25,78,79]. Główne funkcje fizjologiczne mikrogleju sprowadzają się do monitorowania mikrośrodowiska tkanki, usuwania obumierających neuronów i reakcji na obecność obcego antygeny. Aktywacja komórek mikrogleju, wywołana np. uszkodzeniem tkanki, jest związana ze wzrostem poziomu czynników o funkcji immunologicznej. W okresie tym dochodzi do indukcji ekspresji wielu różnych receptorów powierzchniowych oraz do wydzielania cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12), chemokin (IL-8, MIP- α 1, MIP-1 β) oraz związków cytotoksycznych, takich jak np. tlenek azotu czy wolne rodniki tlenowe. Do potencjalnych aktywatorów komórek mikrogleju należą złoży amyloidu β – płytki starcze obecne w mózgach chorych na chorobę Alzheimera [24,34,41].

Obecnie przyjęta koncepcja dynamicznego procesu przekazywania sygnałów w mózgu opiera się na przepływie in-

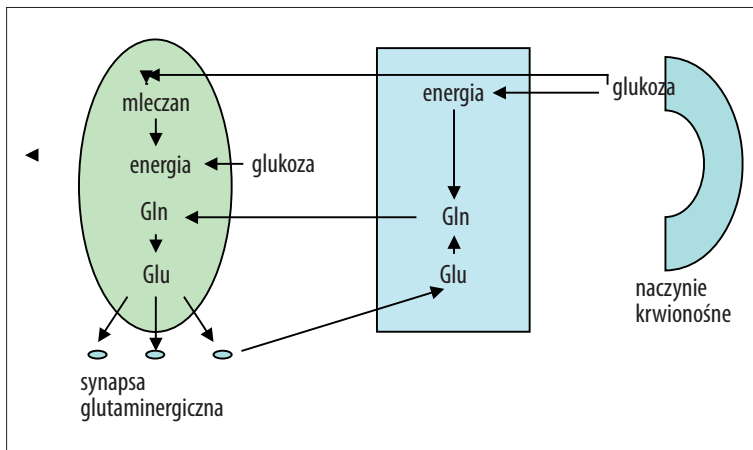
formacji między komórkami nerwowymi umiejscowionymi w „zupie” komórek glejowych. Oddziaływanie to jest możliwe dzięki obecności na neuronach swoistych cząsteczek powierzchniowych, takich jak laminina, fibronektyna czy proteoglikany. Na powierzchni astrocytów obserwuje się występowanie cząsteczek adhezyjnych oraz składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Ich największe zagęszczenie stwierdza się wzdłuż aksonów [49]. Przepływ informacji zachodzący podczas kooperacji neuron-astrocyt wiąże się z uwalnianiem różnorodnych cząsteczek przekazywanych. Należą do nich czynniki pobudzające wzrost i różnicowanie się komórek nerwowych, m.in. NGF, bFGF czy BGF oraz cytokiny i neuroprzekazniki regulujące funkcjonalnie dojrzały układ nerwowy. Astrocyty sprawują kontrolę nad gospodarką energetyczną neuronów oraz kontrolują równowagę jonową i status prooksydacyjno-antyoksydacyjny [8,14,25,76,78,79].

REGULACJA METABOLIZMU GLUTAMINIANU

Glutaminian (Gln) należy do neuroprzekazników pobudzających, uczestniczących w regulacji aktywności neurohormonalnej. Występuje on w dużych stężeniach w OUN. W warunkach fizjologicznych pobudzone komórki nerwowe uwalniają cząsteczki glutaminianu z pęcherzyków synaps glutaminergicznych. Wydzielony przez komórkę nerwową glutaminian usuwany jest ze szczeliny synaptycznej z powrotem do zakończeń nerwowych w wyniku wychwytu zwrotnego albo też wychwytywany przez astrocyty sąsiadujące z przestrzenią synaptyczną [16]. Komórki nerwowe są 100-krotnie bardziej wrażliwe na glutaminian niż astrocyty, stąd udział astrocytów w regulowaniu stężenia Gln jest bardzo istotny. Transport glutaminianu do wnętrza astrocytu zachodzi zgodnie z gradientem stężeń: zewnątrzkomórkowe stężenie Gln kształtuje się na granicy 10 mikromoli, natomiast stężenie wewnątrz komórek glejowych mieści się w granicy 1–10 milimola. Astrocyty wiążą glutaminian uwalniany przez neurony do szczeliny synaptycznej za pośrednictwem występujących na ich powierzchni transporterów. Następnie z wykorzystaniem jonozależnej ATP-azy oraz energii zgromadzonej w ATP przenoszą go do wnętrza komórki. Pochłonięty glutaminian zostaje następnie przekształcony w glutaminę z udziałem syntetazy glutaminowej (enzymu, którego nie mają komórki nerwowe). Powstała glutamina kierowana jest do neuronów za pomocą Na^+ -zależnych transporterów aminokwasów i wchodzi w cykl przemian prowadzących do powstania aktywnego glutaminianu, które zachodzą z udziałem neuronalnej glutaminazy mitochondrialnej [14,26,36,37,49].

METABOLITY POŚREDNIE UWALNIANE PRZES KOMÓRKI GLEJOWE DLA POTRZEB KOMÓREK NERWOWYCH

Metabolizm glukozy oraz procesy fosforylacji w układzie nerwowym zachodzą głównie w komórkach glejowych [47,76,78] (ryc. 2). Glukoza neuronalna jest wykorzystywana głównie w procesie glikolizy oraz w szlaku pentozowym [5]. Nie mniej jednak, substancją preferowaną przez komórki nerwowe, uczestniczącą bezpośrednio w cyklu kwasów trójkarboksylowych (TCA) jest mleczan. Jego metabolizm nie tylko dostarcza komórkom nerwowym energii w postaci ATP, ale również uczestniczy w kontroli procesów przekazywania sygnału. Proces ten prawdopodobnie jest powiązany z glikogenolizą i zachodzi w czasie wzmo-



Ryc. 2. Mechanizm glikolizy glutaminianozależnej. Uwalniany z synapsy glutaminergicznej neuroprzebieżnik – glutaminian (Glu), powoduje depolaryzację błony postsynaptycznej neuronu i generację sygnału w sąsiadującej komórce nerwowej. Gromadzący się w przestrzeni synaptycznej glutaminian ulega resorpcji przez sąsiadujące komórki astrocytarne, gdzie ulega rozkładowi do wolnej glutaminy (Gln). Procesowi resorpcji towarzyszy napływ jonów sodu (Na^+) do wnętrza komórki i aktywacja Na^+/K^+ -zależnej ATP-azy. Aktywna ATP-aza uruchamia proces glikolizy prowadzący do spalania glukozy i wytwarzania mleczanu, który następnie jest transportowany do neuronów i wykorzystywany jako substrat energetyczny. Powstała w astrocytach wolna glutamina jest wykorzystywana przez neurony jako substrat do wytwarzania glutaminianu

zonej aktywności synaptycznej. Pobierana przez astrocyty glukoza jest przetwarzana do mleczanu, który po uwolnieniu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej jest aktywnie pobierany przez komórki nerwowe i włączany w cykl kwasów trójkarboxylowych. Tu z udziałem dehydrogenazy mleczanowej ulega przekształceniu do pirogronianu. Jest to reakcja dostarczająca komórkom nerwowym sporej porcji energii w postaci ATP [7,21,35,47,85].

ASTROCYTY JAKO OBRÓŃCY PRZED WOLNYMI RODNIKAMI TIENOWYMI

Wolne rodniki tlenowe (ROS) uwalniane w ilościach fizjologicznych, bezpiecznych dla komórki, uczestniczą w procesach neuromodulacji, neurotransmisji oraz w kontroli plastyczności synaps. Tlenek azotu (NO), nadtlenoazotan (ONOO^-), rodnik hydroksylowy ($\text{OH}^\cdot$) czy anion ponadtlenkowy ($\text{O}_2^\cdot$), które w procesach patologicznych są wytwarzane w nadmiernych ilościach, stanowią zagrożenie dla organizmu. Z tego względu komórki wykształciły wiele mechanizmów zabezpieczających przed szkodliwym działaniem ROS przez neutralizację bądź usuwanie ich z komórki i jej bliskiego otoczenia. Ponieważ komórki nerwowe cechuje bardzo ograniczony mechanizm samoobrony, główną linię obrony przed ROS stanowią sąsiadujące z nimi astrocyty [6,9,10,65,67,72,76]. Astrocyty wydzielają oraz magazynują związki o właściwościach antyoksydacyjnych, takie jak glutation czy askorbinian [6,14,23,27,61,72]. Glutation wyłapywany przez astrocyty z przestrzeni pozakomórkowej neuronów ulega degradacji kolejno do dwupeptydu Cys-Gly i do wolnej cysteiny. Produkt degradacji wraca do komórek nerwowych, gdzie zostaje wykorzystany jako substrat do syntezy glutationu. Askorbinian bezpośrednio oddziałuje z rodnikami tlenowymi, może również działać jako kofaktor w procesie redukcji glutationu i alfa-tokoferolu. Istnieje wiele dowodów sugerujących istnienie cyklu kwasu askorbinianowego. Sugeruje się, że komórki nerwowe uwalniają do środowiska zewnątrzkomórkowego utleniony askorbinian (dehydroaskorbinian), który następnie jest wyłapywany przez sąsiadujące astrocyty. Te z kolei przekształcają go do zredukowanego askorbinianu będącego wolnym substratem dla neuronów.

Jak wynika z powyższych informacji, wzajemne powiązanie funkcjonalne neuron-komórka glejowa jest istotnym mechanizmem uczestniczącym w kontroli pracy mó-

zgu. Zaburzenie mechanizmów utrzymujących równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną prowadzi do kumulacji toksycznych dla komórek nerwowych ilości ROS, co poważnie zaburza ich prawidłowe funkcjonowanie, a nawet prowadzi do śmierci.

WPLYW SUBSTANCJI IMMUNOLOGICZNIE CZYNNYCH NA FUNKCJONOWANIE KOMÓREK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Głównym zadaniem układu odpornościowego jest obrona organizmu przed patogenami oraz usuwanie uszkodzonych lub transformowanych nowotworowo komórek własnych. Do ważniejszych jego zadań należy również nadzór nad OUN. W nienaruszonym OUN rolę komórek immunologicznie kompetentnych pełnią komórki glejowe – astrocyty i mikroglej [42]. Sugeruje się, iż komórki te są odpowiedzialne za utrzymanie równowagi pomiędzy odpowiedzią typu Th1 i Th2 [1,2,3,85]. Na powierzchni spoczynkowych komórek mikrogleju stwierdzono konstytutywną ekspresję kostymulującej cząsteczki adhezyjnej B7-2 osłabiającej odpowiedź typu Th1 [64]. W obecności IFN- γ czy GM-CSF następuje indukcja ekspresji kostymulującej cząsteczki adhezyjnej B7-1 i nasilenie odpowiedzi typu Th1. Komórki mikrogleju i astrocytów mogą zawierać na swojej powierzchni antygeny zgodności tkankowej (MHC) klasy I i II [12,28,55,63,84]. Aktywowane komórki glejowe są ponadto zdolne do wydzielania wielu czynników wzrostowych i zapalnych, do których należą cytokiny i chemokiny: interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworowej typu alfa ($\text{TNF-}\alpha$) oraz beta ($\text{TNF-}\beta$), czynnik stymulujący kolonie typu 1 (CSF1), interleukina 1 (IL-1) oraz tlenek azotu. IL-1 wydzielana przez mikroglej w warunkach fizjologicznych pobudza astrocyty do syntezy czynników wzrostowych m.in. NGF [19,48,69,70]. Odgrywa ona również ważną rolę w gliogenezie (procesie podziału komórek glejowych) i angiogenezie (w tworzeniu sieci naczyń krwionośnych) [87]. IL-2 promuje wzrost i dojrzewanie oligodendrocytów oraz kontroluje przeżywalność neuronów obwodowego układu nerwowego [33]. IL-6 jest uwalniany konstytutywnie przez komórki OUN w czasie jego roz-

woju [27,48,60]. Doświadczenia *in vitro* wykazały, iż odgrywa ona ważną rolę w kontroli przeżywalności i funkcji neuronów [11,27,32,39,45] oraz w procesie różnicowania neuronów i astrocytów do komórek funkcjonalnie dojrzałych [52]. Myszy z nokautem IL-6 wykazywały osłabioną wrażliwość reagowania na bodźce oraz brak zdolności do regeneracji aksonów [86]. Ponadto, działając synergistycznie z IL-1, IL-6 pobudza astrocyty do wytwarzania czynników wzrostu, tj. NGF czy bFGF [48]. TNF- α , oprócz neurodestrukcyjnego wpływu na neurony w procesie zapalnym, uwalniany w niewielkich stężeniach może działać jako czynnik troficzny dla komórek nerwowych. Wykazano, iż działa on również ochronnie w warunkach stresu oksydacyjnego oraz w obecności peptydów A β . TNF- α chroni komórki przed toksycznym działaniem glutamianu oraz przed kwasicą. Jednocześnie jest potencjalnym aktywatorem czynnika transkrypcyjnego NF- κ B odpowiedzialnego za transkrypcję genów czynników prozapalnych, a także czynników przeżycia [18]. Podwyższony poziom TNF- α w mózgu może wskazywać na jego ochronny wpływ na tkankę mózgową przejawiający się np. neutralizacją szkodliwych czynników [4,15,50,75,81]. W doświadczeniach *in vitro* wykazano również, iż astrocyty w obecności LPS są zdolne do wydzielania dużych ilości IL-10, hamującej wydzielanie czynników prozapalnych, w tym IL-6 czy NO [28]. Również komórki glejowe wydzielają czynniki o właściwościach przeciwzapalnych, takie jak interleukina 4 (IL-4), interleukina 10 (IL-10), interleukina 13 (IL-13), antagonistę receptora IL-1 (IL-1ra), transformujący czynnik wzrostu typu beta (TGF- β) [82]. W mieszanej hodowli komórek glejowych IL-4 wykazuje regulatoryny wpływ na wydzielanie mediatorów stanu zapalnego IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO. Obserwowane przeciwzapalne działanie IL-4 w obrębie CNS wydaje się uwarunkowane wpływem na wydzielanie innych cytokin, np. IL-1 β , zależny od warunków mikrośrodowiska komórek, proporcji komórek mikrogleju i astrocytów [12].

NEURODEGENERACJA JAKO SKUTEK PERMANENTNEJ AKTYWACJI KOMÓREK OUN

W warunkach fizjologicznych komórki glejowe zapewniają utrzymanie homeostazy jonowej, kontrolują działanie neuroprzekazników, pełnią rolę mechanizmu nadzorującego przeżywalność neuronów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Pierwszą linię obrony przed patogenami i uszkodzeniem neuronów stanowią komórki mikrogleju. Uszkodzenie bądź stymulacja immunologiczna powoduje szybką aktywację komórek mikrogleju, wykazującą związek z patogenezą chorób neurodegeneracyjnych, takich jak np. choroba Alzheimera, choroba Parkinsona czy stwardnienie rozsiane. W czasie aktywacji zachodzą zmiany w morfologii i funkcji komórek, co może prowadzić nawet do śmierci mikrogleju w procesie apoptozy

[44]. Neurodegeneracja jest postępującym procesem zwyrodnienia komórek nerwowych prowadzącym do ich obumierania. Postępująca atrofia neuronów pociąga za sobą uszkodzenie szlaków przekazywania sygnałów, a miejsce zanikających neuronów zajmują komórki glejowe. Jedną z podstawowych przyczyn procesu neurodegeneracji jest tworzenie się w neuronach agregatów białek o konformacji tzw. beta-harmonijki. Są one odporne na działanie enzymów proteolitycznych i wykazują efekty toksyczne. Nie spełniają one prawidłowych funkcji fizjologicznych, wywołują zaburzenie homeostazy komórkowej, co prowadzi do obumierania komórek w wyniku nekrozy lub apoptozy [13,22,42,46,51,68,74]. Agregaty białek mogą różnić się umiejscowieniem w komórce nerwowej oraz składem. I tak, obserwuje się tworzenie blaszek starczych zbudowanych m.in. z beta-amyloidu (choroba Alzheimera), powstawanie tzw. ciałek Picka czy ciałek Lewy'ego, zawierających alfa-synukleinę (choroba Parkinsona), powstawanie agregatów białkowych zawierających liczne reszty glutaminowe (choroba Huntingtona) oraz tworzenie splątków neurofibrilarnych zbudowanych głównie z hiperfosforylowanego białka tau (choroba Alzheimera). Choroby neurodegeneracyjne można zatem traktować jako procesy ogólnego zwyrodnienia mózgu, w których wspólnym ogniwem jest agregacja zmodyfikowanych białek. Ich obecność wywołuje trwający chronicznie stan zapalny przyczyniający się do destrukcji komórek nerwowych.

Pojawianie się w mózgu patologicznych postaci białek zdolnych do agregacji zaburza funkcje neuronów oraz pobudza rezydujące w nim komórki mikrogleju i astrocytów, które starają się przywrócić równowagę w otaczającym je środowisku [13,51,68]. Pobudzone astrocyty dzielą się, a komórki mikrogleju przekształcają się w dojrzałe funkcjonalnie makrofagi mózgowe. Jako kompetentne komórki układu odpornościowego prezentują obce antygeny na swojej powierzchni oraz stają się aktywnymi fagocytami. Dochodzi do uwalniania wielu czynników zapalnych: cytokin, reaktywnych rodników tlenowych czy tlenu azotu. Permanentna aktywacja mikrogleju i astrocytów może prowadzić wtórnie do niszczenia komórek nerwowych oraz do uszkodzenia bariery krew-mózg warunkującej integralność OUN. Rezultatem tego działania jest wzmożony napływ elementów krwiopochodnych z krwi obwodowej, takich jak kolejna fala monocytów i makrofagów, limfocytów T i B oraz neutrofilów. W pierwszym etapie odpowiedzi immunologicznej inicjowanej przez takie cytokiny jak IL-1, IL-6 czy TNF dochodzi do synergistycznej reakcji monocytów, makrofagów i mikrogleju. To z kolei powoduje napływ komórek odpornościowych z obwodu i ich aktywny udział w lokalnym odczynie zapalnym [38,83]. Zaburzenie mechanizmów kontroli procesu zapalnego prowadzi do rozległej degeneracji struktury mózgu oraz poważnych zaburzeń w funkcjonowaniu całego organizmu.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aloisi F., Ria F., Adorini L.: Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol. Today*, 2000; 21: 141-147
- [2] Aloisi F., Ria F., Penna G., Adorini L.: Microglia are more efficient than astrocytes in antigen processing and in Th1 but not Th2 cell activation. *J. Immunol.*, 1998; 160: 4671-4680

- [3] Aloisi F., Serafini B., Adorini L.: Glia – T cell dialogue. *J. Neuroimmunol.*, 2000; 107: 111-117
- [4] Barger S.W., Horster D., Furukawa K., Goodman Y., Kriegstein J., Mattson M.P.: Tumor necrosis factor α and β protect neurons against amyloid β -peptide toxicity: evidence for involvement of a κ B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca^{2+} accumulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 9328-9332

- [5] Bartnik B.L., Sutton R.L., Fukushima M., Harris N.G., Hovda D.A., Lee S.M.: Upregulation of pentose phosphate pathway and preservation of tricarboxylic acid cycle flux after experimental brain injury. *J. Neurotrauma*, 2005; 22: 1052–1065
- [6] Bartosz G.: *Medycyna pisana na nowo*. W: *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*. Wyd. PWN, 2003; 255–257
- [7] Blüml S., Moreno-Torres A., Shic F., Nguy C.H., Ross B.D.: Tricarboxylic acid cycle of glia in the *in vivo* human brain. *NMR Biomed.*, 2002; 15: 1–5
- [8] Bouzier-Sore A.K., Merle M., Magistretti P.J., Pellerin L.: Feeding active neurons: (re)emergence of a nursing role for astrocytes. *J. Physiol. Paris*, 2002; 96: 273–282
- [9] Calabrese V., Bates T.E., Stella A.M.: NO synthase and NO-dependent signal pathways in brain aging and neurodegenerative disorders: the role of oxidant/antioxidant balance. *Neurochem. Res.*, 2000; 25: 1315–1341
- [10] Calabrese V., Guagliano E., Sapienza M., Mancuso C., Butterfield D.A., Stella A.M.: Redox regulation of cellular stress response in neurodegenerative disorders. *Ital. J. Biochem.*, 2006; 55: 263–282
- [11] Campbell I.L.: Transgenic mice and cytokine actions in the brain: bridging the gap between structure and functional neuropathology. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 1998; 26: 327–336
- [12] Cao L., Fei L., Chang T.T., DeLeo J.A.: Induction of interleukin-1 β by interleukin-4 in lipopolysaccharide-treated mixed glial cultures: microglial-dependent effects. *J. Neurochem.*, 2007; 102: 408–419
- [13] Carrell R.W., Lomas D.A.: Conformational disease. *Lancet*, 1997; 350: 134–138
- [14] Chen Y., Swanson R.A.: Astrocytes and brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2003; 23: 137–149
- [15] Cheng B., Christakos S., Mattson M.P.: Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron*, 1994; 12: 139–153
- [16] Danbolt N.C.: Glutamate uptake. *Prog. Neurobiol.*, 2001; 65: 1–105
- [17] Deitmer J.W.: Strategies for metabolic exchange between glial cells and neurons. *Respir. Physiol.*, 2001; 129: 71–81
- [18] Denk A., Wirth T., Baumann B.: NF- κ B transcription factors: critical regulators of hematopoiesis and neuronal survival. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2000; 11: 303–320
- [19] Depino A.M., Alonso M., Ferrari C., del Rey A., Anthony D., Besedovsky H., Medina J.H., Pitossi F.: Learning modulation by endogenous hippocampal IL-1: blockade of endogenous IL-1 facilitates memory formation. *Hippocampus*, 2004; 14: 526–535
- [20] Dermietzel R., Spray D.C.: Gap junctions in the brain: where, what type, how many and why? *Trends Neurosci.*, 1993; 16: 186–192
- [21] Dienel G.A., Hertz L.: Glucose and lactate metabolism during brain activation. *J. Neurosci. Res.*, 2001; 66: 824–838
- [22] Dobryszczycka W., Leszek J., Rymaszewska J.: *Blaszkę starcze*. W: *Choroba Alzheimera. Patogeneza, diagnostyka, leczenie*. Wyd. Continuo, 2002; 13–25
- [23] Dringen R.: Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog. Neurobiol.*, 2000; 62: 649–671
- [24] Farber K., Kettenmann H.: Physiology of microglial cells. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 2005; 48: 133–143
- [25] Fellin T., Carmignoto G.: Neurone-to-astrocyte signalling in the brain represents a distinct multifunctional unit. *J. Physiol.*, 2004; 559: 3–15
- [26] Fellin T., Sul J.Y., D'Ascenzo M., Takano H., Pascual O., Haydon P.G.: Bidirectional astrocyte-neuron communication: the many roles of glutamate and ATP. *Novartis Found. Symp.*, 2006; 276: 208–217
- [27] Gadiant R.A., Otten U.H.: Interleukin-6 (IL-6) – a molecule with both beneficial and destructive potentials. *Prog. Neurobiol.*, 1997; 52: 379–390
- [28] Gebicke-Haerter P.J.: Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. *Microsc. Res. Tech.*, 2001; 54: 47–58
- [29] Gether U., Andersen P.H., Larsson O.M., Schousboe A.: Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006; 27: 375–383
- [30] Gołab J., Jakóbiński M., Lasek W.: *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2002; 258–289
- [31] Górská T., Grabowska A., Zagrodzka J.: *Mózg a zachowanie*. PWN, 2005; 9–98
- [32] Gruol D.L., Nelson T.E.: Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. *Mol. Neurobiol.*, 1997; 15: 307–339
- [33] Haugen P.K., Letourneau P.C.: Interleukin-2 enhances chick and rat sympathetic, but not sensory, neurite outgrowth. *J. Neurosci. Res.*, 1990; 25: 443–452
- [34] Haydon P.G.: GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001; 2: 185–193
- [35] Hertz L., Dienel G.A.: Energy metabolism in the brain. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2002; 51: 1–102
- [36] Hertz L., Dringen R., Schousboe A., Robinson S.R.: Astrocytes: glutamate producers for neurons. *J. Neurosci. Res.*, 1999; 57: 417–428
- [37] Hertz L., Zielke H.R.: Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show. *Trends Neurosci.*, 2004; 27: 735–743
- [38] Hickey W.F., Hsu B.L., Kimura H.: T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J. Neurosci. Res.*, 1991; 28: 254–260
- [39] Juttler E., Tarabin V., Schwanninger M.: Interleukin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neuronal activity. *Neuroscientist*, 2000; 8: 268–275
- [40] Kaindl A.M., Ikonomidou C.: Glutamate antagonists are neurotoxins for the developing brain. *Neurotox. Res.*, 2007; 11: 203–218
- [41] Kilarski W.: *Podstawowe typy komórek i tkanek*. W: *Strukturalne podstawy biologii komórki*. PWN, 2003; 55–60
- [42] Kim J., Schafer J., Ming G.L.: New directions in neuroregeneration. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2006; 6: 735–738
- [43] Lindberg C., Selenica M.L., Westlind-Danielsson A., Schultzberg M.: Beta-amyloid protein structure determines the nature of cytokine release from rat microglia. *J. Mol. Neurosci.*, 2005; 27: 1–12
- [44] Liu B., Wang K., Gao H.M., Mandavilli B., Wang J.Y., Hong J.S.: Molecular consequences of activated microglia in the brain: overactivation induces apoptosis. *J. Neurochem.*, 2001; 77: 182–189
- [45] Loddick S.A., Turnbull A.V., Rothwell N.J.: Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1998; 18: 176–179
- [46] Maccioni R.B., Munoz J.P., Barbeito L.: The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch. Med. Res.*, 2001; 32: 367–381
- [47] Magistretti P.J., Pellerin L.: Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 1999; 354: 1155–1163
- [48] Mallat M., Chamak B.: Brain macrophages: neurotoxic or neurotrophic effector cells? *J. Leukoc. Biol.*, 1994; 56: 416–422
- [49] Marchetti B.: Cross-talk signals in the CNS: role of neurotrophic and hormonal factors, adhesion molecules and intercellular signaling agents in luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-astroglial interactive network. *Front. Biosci.*, 1997; 2: d88–d125
- [50] Marchetti L., Klein M., Schlett K., Pfizenmaier K., Eisel U.L.: Tumor necrosis factor (TNF)-mediated neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity is enhanced by N-methyl-D-aspartate receptor activation. Essential role of a TNF receptor 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF- κ B pathways. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 32869–32881
- [51] Murphy R.M.: Peptide aggregation in neurodegenerative disease. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2002; 4: 155–174
- [52] Nakashima M., Wiese S., Yanagisawa M., Arakawa H., Kimura N., Hisatsune T., Yoshida K., Kishimoto T., Sendtner M., Taga T.: Developmental requirement of gp130 signaling in neuronal survival and astrocyte differentiation. *J. Neurosci.*, 1999; 19: 5429–5434
- [53] Newman E.A.: Glial cell inhibition of neurons by release of ATP. *J. Neurosci.*, 2003; 23: 1659–1666
- [54] Park J.S., Woo M.S., Kim D.H., Hyun J.W., Kim W.K., Lee J.C., Kim H.S.: Anti-inflammatory mechanisms of isoflavone metabolites in lipopolysaccharide-stimulated microglial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 320: 1237–1245
- [55] Pazmany T., Kosa J.P., Tomasi T.B., Mechtler L., Turoczy A., Lehotzky A.: Effect of transforming growth factor- β 1 on microglial MHC-class II expression. *J. Neuroimmunol.*, 2000; 103: 122–130
- [56] Perea G., Araque A.: New information pathways in the nervous system: communication between astrocytes and neurones. *Rev. Neurol.*, 2003; 36: 137–144
- [57] Perea G., Araque A.: Synaptic information processing by astrocytes. *J. Physiol. Paris*, 2006; 99: 92–97
- [58] Perea G., Araque A.: Synaptic regulation of the astrocyte calcium signal. *J. Neural Transm.*, 2005; 112: 127–135
- [59] Peters A., Palay S.L., Webster H.D.: *Microglia*. W: *The fine structure of the nervous system: the neurons and supporting cells*. Oxford University Press, 1991; 304–311

- [60] Pousset F.: Cytokines and the brain. *Eur. Cyt. Netw.*, 1993; 4: 57–61
- [61] Rice M.E.: Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci.*, 2000; 23: 209–216
- [62] Ridet J.L., Malhotra S.K., Privat A., Gage F.H.: Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *Trends Neurosci.*, 1997; 20: 570–577
- [63] Rogers J., Strohmeier R., Kovelowski C.J., Li R: Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid β peptide. *Glia*, 2002; 40: 260–269
- [64] Satoh J., Lee Y.B., Kim S.U.: T-cell costimulatory molecules B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) are expressed in human microglia but not in astrocytes in culture. *Brain Res.*, 1995; 704: 92–96
- [65] Sayre L.M., Smith M.A., Perry G.: Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr. Med. Chem.*, 2001; 8: 721–738
- [66] Siegal G.J., Alberts R.W., Brady S.T., Price D.L.: *Neurocellular anatomy. W: Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* Elsevier Academic Press, 2006; 3–19
- [67] Simonian N.A., Coyle J.T.: Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1996; 36: 83–106
- [68] Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Jakes R., Goedert M.: α -synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997; 388: 839–840
- [69] Spranger M., Lindholm D., Bandtlow C., Heumann R., Gnahn H., Naher-Noe M., Thoenen H.: Regulation of nerve growth factor (NGF) synthesis in the rat central nervous system: comparison between the effects of IL-1 and various growth factors in astrocyte cultures. *Eur. J. Neurosci.*, 1990; 2: 69–76
- [70] Srinivasan D., Yen J.H., Joseph D.J., Friedman W.: Cell type-specific interleukin-1 α signaling in the CNS. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 6482–6488
- [71] Sul J.Y., Orosz G., Givens R.S., Haydon P.G.: Astrocytic connectivity in the hippocampus. *Neuron Glia Biol.*, 2004; 1: 3–11
- [72] Sun A.Y., Chen Y.M.: Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *J. Biomed. Sci.*, 1998; 5: 401–414
- [73] Szczepanik A.M., Funes S., Petko W., Ringheim G.E: IL-4, IL-10 and IL-13 modulate A β (1-42) induced cytokine and chemokine production in primary murine microglia and a human monocyte cell line. *J. Neuroimmunol.*, 2001; 113: 49–62
- [74] Szczyrbowska M., Leszek J.: Wybrane zagadnienia immunologiczne u pacjentów w podeszłym wieku. W: *Choroby Otepienne. Teoria i praktyka.* (red. J. Leszek) Wyd. Continuo, 2003; 243–257
- [75] Tamatani M., Che Y.H., Matsuzaki H., Ogawa S., Okado H., Miyake S., Mizuno T., Tohyama M.: Tumor necrosis factor induces Bcl-2 and Bcl-x expression through NF κ B activation in primary hippocampal neurons. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 8531–8538
- [76] Tanaka J., Toku K., Zhang B., Ishihara K., Sakanaka M., Maeda N.: Astrocytes prevent neuronal death induced by reactive oxygen and nitrogen species. *Glia*, 1999; 28: 85–96
- [77] Tokita Y., Keino H., Matsui F., Aono S., Ishiguro H., Higashiyama S., Oohira A.: Regulation of neuregulin expression in the injured rat brain and cultured astrocytes. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 1257–1264
- [78] Tsacopoulos M., Magistretti P.J.: Metabolic coupling between glia and neurons. *J. Neurosci.*, 1996; 16: 877–885
- [79] Vernadakis A.: Glia-neuron intercommunications and synaptic plasticity. *Prog. Neurobiol.*, 1996; 49: 185–214
- [80] Vesce S., Bezzi P., Volterra A.: The active role of astrocytes in synaptic transmission. *Cell Mol. Life Sci.*, 1999; 56: 991–1000
- [81] Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C.: „Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *J. Neurochem.*, 2000; 74: 457–471
- [82] Vitkovic L., Maeda S., Sternberg E.: Anti-inflammatory cytokines: expression and action in the brain. *Neuroimmunomodulation*, 2001; 9: 295–312
- [83] Walker P.R., Calzascia T., de Tribolet N., Dietrich P.Y.: T-cell immune responses in the brain and their relevance for cerebral malignancies. *Brain Res. Rev.*, 2003; 42: 97–122
- [84] Wojtera M., Sikorska B., Sobow T., Liberski P.P.: Microglial cells in neurodegenerative disorders. *Folia Neuropathol.*, 2005; 43: 311–321
- [85] Xiao B.G., Link H.: Is there a balance between microglia and astrocytes in regulating Th1/Th2-cell responses and neuropathologies? *Immunol. Today*, 1999; 20: 477–479
- [86] Zhong J., Dietzel I.D., Wahle P., Kopf M., Heumann R.: Sensory impairments and delayed regeneration of sensory axons in IL-6-deficient mice. *J. Neurosci.*, 1999; 19: 4305–4313
- [87] Ziája M.: Mikroglej: makrofagi ośrodkowego układu nerwowego. *Post. Biol. Kom.*, 1995; 22: 179–194