Rola komórek glejowych w chorobach neurodegeneracyjnych.

Część I. Charakterystyka i funkcje fizjologiczne

Mateusz Maszczyk¹, Sara Lechowska¹, Dorota Wrześniok¹

¹Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Dorota Wrześniok, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Polska; e-mail: dwrzesniok@sum.edu.pl

Źródła finansowania

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, numer grantu: PCN-2-044/N/1/F

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.01.25

Zaakceptowano: 2022.02.23

Opublikowano on-line: 2022.02.25

DOI

10.32383/farmpol/146889

ORCID

Mateusz Maszczyk

(ORCID id: 0000-0003-0468-705X)

Sara Lechowska (ORCID id: 0000-0002-7815-9631)

Dorota Małgorzata Wrześniok

(ORCID id: 0000-0002-6918-3330)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

The role of glial cells in neurodegenerative diseases. Part 1. Characteristics and physiological functions

The nervous system is composed of two dominant types of cells – neurons and glial cells. They differ from each other both morphologically and physiologically. Glia comprises a broad variety of cells, including oligodendrocytes, microglia, and the most heterogenic group of glial cells, which are astrocytes. These groups of cells perform many indispensable roles that are essential for the proper functioning of the nervous system. Astrocytes are involved in the formation of the blood–brain barrier and support synaptogenesis. They also participate in the signal transmission between neural cells and take part in maintaining homeostasis in neural tissue by regulating ion concentration in the intercellular space and water distribution. Other glial cells, oligodendrocytes, form the myelin sheaths surrounding axons, which facilitate signal transmission along neurons. These cells also provide them with metabolic support. In turn, microglial cells are engaged in the removal of the dead cell remains, supporting the rebuilding of connections between nerve cells, and also detection of antigens or damage in neural tissue and hence the activation of the immune system.

A significant problem of public health, in particular of Western societies, is associated with neurodegenerative diseases. They are a group of inherent or acquired nervous system disorders, the risk of which increases with age. Throughout neurodegeneration, there is a progressive decrease in the number of neurons in various regions of the brain. Damage developing over time to specific structures of the central nervous system results in increasing psychological and motor dysfunctions. The possible causes lying behind neurodegenerative diseases are related to the presence of abnormal proteins, oxidative stress, and inflammation.

In the following article, we have outlined the issues associated with glial cells, including their significance, division, and physiological functions, as well as the subject of neurodegenerative diseases.

Keywords: demyelinating diseases, gliosis, neurodegenerative diseases, neuroglia.

© Farm Pol, 2021, 77(12): 745–751

Wprowadzenie

Choroby neurodegeneracyjne są współcześnie jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego, dotyczącym w głównej mierze starzejące się społeczeństwa zachodnie [1]. Postępujący zanik neuronów to główna cecha chorób neurodegeneracyjnych, z którą związane są pogłębiające się zaburzenia neurologiczne, obejmujące między innymi stopniową utratę funkcji motorycznych oraz poznawczych. Pomimo że jednostki chorobowe z tej grupy schorzeń charakteryzują się różnymi objawami, to łączą je podobieństwa w zakresie zmian patologicznych, takie jak na przykład obecność agregatów białkowych czy stanu zapalnego w obrębie układu nerwowego [2].

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci dokonano ogromnego postępu w kierunku wyjaśnienia patogenetycznych chorób neurodegeneracyjnych, lecz pomimo tego wciąż nie są znane dokładne mechanizmy za nią odpowiedzialne. Badania mające na celu ich wskazanie skupiają się głównie na zjawiskach związanych z neuronami, jednakże nie jest to jedyny rodzaj komórek nerwowych zaangażowanych w proces neurodegeneracji [1]. Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) tworzony jest przez dwa główne typy komórek – neurony oraz glej, na który składają się astrocyty, oligodendrocyty oraz komórki mikrogleju [1, 3]. Pełnią one wiele ważnych funkcji obejmujących między innymi zapewnianie neuronom wsparcia metabolicznego, modulowanie sygnałów nerwowych i utrzymywanie homeostazy w tkance nerwowej [1].

Komórki glejowe

Komórki składające się na glej stanowią około 50–90% całkowitej puli komórek występujących w OUN [1, 4]. W dużym stopniu różnią się one od neuronów – komórki glejowe są mniejsze i, w przeciwieństwie do nich, nie posiadają aksonów oraz dendrytów [5]. Glej powstaje w procesie zwanym gliogenezą, który zachodzi w okresie okołoporodowym, w momencie, w którym tempo powstawania neuronów zaczyna gwałtownie się zmniejszać [6]. Ma to miejsce pod koniec rozwoju układu nerwowego, kiedy część neuronalnych komórek macierzystych (ang. *Neural Stem Cells*, NSCs) przechodzi z różnicowania się w komórki nerwowe na różnicowanie w kierunku komórek glejowych [6, 7]. W odróżnieniu od neuronów, komórki glejowe w większości obszarów OUN zachowują swój potencjał proliferacyjny [8]. Neurony uczestniczą głównie w bezpośredniej transmisji sygnałów, glej natomiast bierze udział

w regulowaniu jej szybkości oraz w wychwycie neuroprzekaźników. Komórki glejowe biorą także aktywny udział w utrzymaniu odpowiedniego stężenia jonów w przestrzeni międzykomórkowej tkanki nerwowej, zapewniając odpowiednie warunki dla prawidłowej pracy neuronów [5]. Uczestniczą one także między innymi w specjalizacji komórek nerwowych, jak również wpływają na ich migrację [9].

Podział komórek glejowych

W układzie nerwowym komórki glejowe zostały podzielone na dwie główne grupy: makroglej oraz mikroglej [3]. Podstawowa klasyfikacja pierwszej z nich obejmuje kilka typów komórek, w tym stanowiące 25% gleju astrocyty, nazywane również glejem gwieżdzystym, oraz obejmujące 20% gleju oligodendrocyty, znane także jako glej skąpowypustkowy [9, 10]. W podziale makrogleju wyróżnia się również komórki Schwanna, które występują w obwodowym układzie nerwowym [10].

Astrocyty to grupa najbardziej heterogenicznych komórek glejowych, zlokalizowanych w mózgu oraz rdzeniu kręgowym. Ich podtypy charakteryzują się dużym zróżnicowaniem w zakresie morfologii, miejsca występowania czy cech na poziomie molekularnym [11]. Astrocyty charakteryzują się wysoką ekspresją glejowego kwaśnego białka włókninkowego (ang. *Glial Fibrillary Acidic Protein*, GFAP) [12, 13]. Wyróżniamy cztery główne podtypy tych komórek (**rycina 1**), a zaliczane są do nich między innymi astrocyty międzywarstwowe (ang. *interlaminar astrocytes*), charakteryzujące się drobnym ciałem komórki i dwoma rodzajami wypustek – krótszymi, rozchodzącymi się promieniście, oraz długimi, które rozchodzą się prostopadłe do płaszczyzny warstw kory mózgowej [13]. Kolejnym podtypem komórek jest astroglej protoplazmatyczny, najliczniej występujący rodzaj komórek w mózgu, znajdujący się przede wszystkim w istocie szarej. Komórki te posiadają kilka wypustek o bardzo rozgałęzionej strukturze, które łączą się z synapsami i naczyniami krwionośnymi [14]. Trzeci podtyp astrogleju to astrocyty posiadające żylakowate wypustki (ang. *varicose projection astrocytes*) – mają one od jednej do pięciu długich, odchodzących od ciała komórki, wypustek zawierających zgrubienia [13]. Ostatnim rodzajem astrocytów są znajdujące się w istocie białej OUN włókniste astrocyty, które w porównaniu do najpowszechniej występującego typu astrocytów charakteryzują się dłuższymi, włóknistymi wypustkami i mniejszym stopniem rozgałęzienia [14]. W związku z ich umiejscowieniem, najprawdopodobniej

nie uczestniczą w modulacji sygnałów nerwowych, a jedynie wspomagają aksony i zapewniają wsparcie metaboliczne [13].

Oligodendrocyty to komórki OUN, których największy odsetek znajduje się w mózgowiu [15, 16]. W trakcie rozwoju układu nerwowego oligodendrocyty są ostatnim rodzajem komórek, jaki powstaje w OUN [16]. Ich najważniejszą cechą jest zdolność wytwarzania osłonek mielinowych – struktury składającej się z wielu warstw błony plazmatycznej otaczającej aksony neuronów oraz mieliny, w skład której wchodzi głównie lipidy, w tym cholesterol i galaktozylceramid, oraz różne białka, m.in. glikoproteina związana z mieliną (ang. *Myelin Glycoprotein*, MAG) [17, 18]. Z uwagi na fakt, że w istocie białej znajduje się gęste usieciowanie aksonów, jest to miejsce, w którym oligodendrocyty występują najpowszechniej, jednakże można je znaleźć także w mniejszym stopniu w istocie szarej [16].

Mikroglej to grupa komórek znacznie różniących się od makrogleju. W przeciwieństwie do pozostałych komórek glejowych wywodzą się one z innej linii komórkowej – linii hematopoetycznej, dlatego są również nazywane rezydentnymi

makrofagami OUN [19, 20]. Klasyfikowane są jako jednojądrzaste fagocyty, które jako jedyne komórki odpornościowe są stale obecne w OUN [21]. Pod względem morfologicznym, mikroglej ma dwie postacie – formę spoczynkową, w której komórki mikrogleju posiadają rozgałęzioną budowę oraz formę aktywowaną, w której mają ameboidalną postać [22].

Funkcje fizjologiczne komórek glejowych

Astrocyty posiadają zróżnicowane funkcje, które w znacznym stopniu wpływają na stan fizjologiczny neuronów. Komórki te uczestniczą w zapewnianiu wsparcia strukturalnego oraz metabolicznego w OUN, jak również biorą udział w tworzeniu bariery krew-mózg (ang. *Blood-Brain Barrier*, BBB) [23]. Strukturę tę stanowią ciasno przylegające do siebie komórki śródbłónka, które otoczone są perycytami, błoną podstawną oraz końcami wypustek astrocytów zwanymi stopkami naczyńowymi [14]. Bariera ta zapewnia selektywną wymianę substancji odżywczych, gazów, jonów, produktów przemiany materii, hormonów i wielu innych związków pomiędzy OUN a krwią, a także zabezpiecza

Rycina 1. Lokalizacja poszczególnych rodzajów komórek glejowych w warstwach kory mózgowej (I-VI) i istocie białej. Opracowanie własne na podstawie [13].

Figure 1. The location of particular types of glial cells in the layers (I-VI) of the cerebral cortex and white matter. Own elaboration based on [13].

go przed przenikaniem szkodliwych substancji [24].

Komórki astrogliu uczestniczą również w dystrybucji wody w OUN i utrzymaniu homeostazy w przestrzeni międzykomórkowej tkanki nerwowej [14, 25]. Mogą one wpływać na pobudliwość neuronów poprzez regulację pozakomórkowego stężenia jonów, co ma miejsce w przypadku jonów potasu, które są usuwane z przestrzeni międzykomórkowej, ułatwiając tym samym repolaryzację błony komórkowej neuronów. Astrocyty biorą także czynny udział w procesie synaptogenezy obejmującym formowanie i dojrzewanie synaps, jak również uczestniczą w ich reorganizacji [9]. Synaptogeneza zachodząca bez obecności komórek astrogliu jest o wiele mniej efektywna, a liczba nowych synaps znacznie mniejsza [14]. W procesie tym ważną rolę odgrywa wiele substancji wydzielanych przez astrocyty, do których należą między innymi transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (ang. *Transforming Growth Factor Beta 1*, TGF- $\beta 1$) oraz zaliczane do białek macierzy komórkowych trombospodiny [13, 14]. Ekspresja genów kodujących wspomniane białka pobudzana jest w astrocytach podczas rozwoju organizmu oraz pod wpływem uszkodzenia tkanki mózgowej. Wytworzone w ten sposób synapsy posiadają nieaktywną błonę postsynaptyczną. W celu jej pobudzenia konieczna jest obecność astrocytów, które bezpośrednio stymulują wbudowywanie się w nią receptorów kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izooksazolopropionowego (ang. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*, AMPA), których ligandem jest glutaminian [9, 14].

Astrocyty posiadają także zdolność do regulowania sygnału przekazywanego przez synapsy poprzez wpływ na stężenia neuroprzekazników w szczelinach synaptycznych [25]. Komórki te biorą także czynny udział w przekazywaniu sygnałów w procesie gliotransmisji, który polega na dwukierunkowej sygnalizacji pomiędzy neuronami a astrocytami [14, 26]. Podczas gliotransmisji dochodzi do wydzielania substancji odpowiedzialnych za przekazanie sygnału, tak zwanych gliotransmiterów, do których należy między innymi glutaminian i adenosyno-5'-trifosforan (ang. *Adenosine 5'-Triphosphate*, ATP) [14]. Związki te uwalniane są z astrocytów za pośrednictwem transportu pęcherzykowego związanego z rozpuszczalnymi białkami wiążącymi czynnik wrażliwy na N-etylomaleimid (ang. *Soluble N-ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor*, SNARE), będącymi przekazywanymi zależnymi od jonów Ca^{2+} [26]. Do wyrzutu gliotransmiterów dochodzi,

gdy stężenie jonów wapnia w komórkach astrogliu wzrasta, na przykład pod wpływem sygnału pochodzącego z synapsy [14]. Gliotransmisja ma znaczenie przede wszystkim w modulowaniu aktywności neuronalnej [26].

Kolejnym typem komórek glejowych istotnymi dla prawidłowej funkcji układu nerwowego są oligodendrocyty – ich głównym zadaniem jest zapewnienie aksonom izolacji oraz wydajnego przewodnictwa impulsów nerwowych [27]. Pojedynczy oligodendrocyt jest w stanie zapewnić osłonki mielinowe nawet 50 aksonom, które odnawia aż trzykrotnie w ciągu doby [28]. Mielinizacja to niezwykle istotny proces, dzięki któremu możliwe jest również ograniczenie zużycia energii przez neurony. Wynika to ze zredukowania potencjału czynnościowego błon aksonów osłanianych przez otoczki, dzięki czemu zmniejszona jest aktywność neuronalnych kanałów jonowych dla Na^+ i K^+ zależnych od ATP. Dodatkowo, oligodendrocyty zapewniają aksonom wsparcie troficzne [29]. Komórki te z uwagi na ich intensywny metabolizm oraz względnie małą zawartość enzymów przeciwutleniających są bardzo wrażliwe na stres endoplazmatyczny i oksydacyjny, dlatego demielinizacja w OUN jest częstym zjawiskiem w przebiegu wielu schorzeń neurodegeneracyjnych [28]. Ma ono duże znaczenie dla funkcji neuronów, dlatego że aksony, które nie tylko utraciły osłonki mielinowe, ale również kontakt z oligodendrocytami, mogą ulec degeneracji [30].

Komórki mikrogleju pełnią kluczową rolę podczas rozwoju mózgu oraz w utrzymaniu homeostazy w OUN, między innymi poprzez fagocytowanie ciałek apoptotycznych obumarłych komórek nerwowych i wykrywanie antygenów lub uszkodzeń w obrębie tkanki nerwowej [21]. Biorą one udział we wspomaganiu funkcji neuronów oraz w ich regeneracji [25]. Interakcje pomiędzy komórkami mikrogleju a neuronami leżą u podstaw ciągłej przebudowy sieci neuronalnej i plastyczności połączeń synaptycznych, co ma znaczenie między innymi w procesach uczenia się [21]. Mikroglej jest również odpowiedzialny za eliminację zbędnych synaps, agregatów białkowych i rozpuszczalnych antygenów. Jedną z najważniejszych funkcji tych komórek jest inicjowanie odpowiedzi immunologicznej w OUN. Gdy komórki mikrogleju zostaną aktywowane, nabywają zdolność do wydzielania neurotoksycznych białek oraz cytokin, przyczyniając się tym samym do powstania stanu zapalnego [25]. W jego trakcie, komórki te uczestniczą w indukcji i modulacji odpowiedzi komórkowej ze strony układu odpornościowego [31].

Choroby neurodegeneracyjne

Choroby neurodegeneracyjne to grupa, wrodzonych lub nabytych, przewlekłych zaburzeń układu nerwowego, do których zalicza się między innymi chorobę Parkinsona, chorobę Alzheimera, stwardnienie zanikowe boczne (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, ALS), chorobę Huntingtona oraz wiele innych schorzeń, w tym, zaliczane jednocześnie do chorób autoimmunologicznych, stwardnienie rozsiane [32, 33]. Silna korelacja pomiędzy zapadalnością na choroby z tej grupy a wiekiem sprawia, że są one najczęściej rozpoznane w starzejących się społeczeństwach [1]. Choroby neurodegeneracyjne charakteryzują się trwałym uszkodzeniem oraz degradacją neuronów w określonych obszarach OUN, co w konsekwencji powoduje utratę zdolności poznawczych oraz koordynacji ruchowej [2, 32]. Ponadto, schorzenia z tej grupy charakteryzują się różnicowanymi symptomami i przebiegiem klinicznym, co spowodowane jest uszkodzeniem różnych regionów mózgu [2, 34]. Zaburzenia neurodegeneracyjne można podzielić między innymi ze względu na objawy. Podział ten obejmuje zaburzenia behawioralne lub poznawcze oraz zaburzenia ruchów kontrolowanych przez układ piramidowy i poza-piramidowy [34].

Mechanizmy powstawania chorób neurodegeneracyjnych

Prawdopodobnych przyczyn prowadzących do neurodegeneracji może być wiele. Jedną z cech dużej części chorób neurodegeneracyjnych jest obecność białek o nieprawidłowej strukturze spowodowanej niewłaściwym fałdowaniem.

Charakterystyczna dla nich jest zdolność do agregacji wewnątrz lub na zewnątrz komórek nerwowych [32]. Powoduje to stres proteotoksyczny, co prowadzi do dysfunkcji i śmierci neuronów [1, 32, 35]. Do kumulowania się nieprawidłowych białek przyczynia się między innymi zaburzony proces ich degradacji [1]. Ma na to wpływ między innymi obróbka potranslacyjna białek, jak na przykład fosforylacja z udziałem kinaz [36].

Jednym z białek towarzyszących neurodegeneracji jest charakterystyczny dla choroby Alzheimera amyloid β , będący domeną śródbłonową białka prekursorowego amyloidu (ang. *Amyloid Precursor Protein*, APP). Powstaje on w wyniku aktywności enzymów należących do rodziny sekretaz i stanowi główny składnik płytek starczych – patologicznych struktur obecnych w przestrzeni międzykomórkowej OUN [32]. W tkance osób cierpiących na chorobę Alzheimera oraz wielu innych chorób neurodegeneracyjnych obserwuje się także wewnątrzkomórkowe splątki neurofibrylarne, będące agregatami hiperfosforylowanego białka tau [35]. Jego funkcja fizjologiczna związana jest ze stabilizacją i polimeryzacją mikrotubul, w związku z czym zaburzenie jej prowadzi do uszkodzenia cytoszkieletu neuronu i zaburzeń transportu aksonalnego [32, 34]. Kolejnym białkiem ze zdolnością do tworzenia agregatów w chorobach neurodegeneracyjnych jest α -synukleina. Jest ona głównym składnikiem charakterystycznych dla choroby Parkinsona ciał Lewy’ego, obecnych wewnątrz neuronów i komórek glejowych [34, 35]. Przypuszcza się, że α -synukleina w stanie fizjologicznym uczestniczy w transporcie pęcherzykowym [34].

Tabela 1. Podsumowanie – charakterystyka i funkcje fizjologiczne komórek glejowych [13, 16, 19, 21–23, 29, 31].

Table 1. A synopsis – characteristics and physiological functions of glial cells [13, 16, 19, 21–23, 29, 31].

Cecha	Astrocyty	Oligodendrocyty	Komórki mikrogleju
Pochodzenie	linia neuronalna	linia neuronalna	linia hematopoetyczna
Morfologia	astrocyty międzywarstwowe – posiadają krótkie oraz długie wypustki;		
	astrocyty protoplazmatyczne – mają silnie rozgałęzioną budowę;	posiadają wypustki zwierczone osłonką mielinową, otaczającą aksony neuronów	forma spoczynkowa (postać rozgałęzioną) oraz forma aktywowana (postać ameboidalna)
	astrocyty posiadające żylakowate wypustki – występują pojedyncze, długie wypustki posiadające zgrubienia;		
	astrocyty włókniste – posiada dłuższe wypustki; budowa o niskim stopniu rozgałęzienia		
Funkcje fizjologiczne	tworzenie bariery krew–mózg	wytwarzanie osłonek mielinowych	wykrywanie antygenów i uszkodzeń
	utrzymywanie homeostazy w ośrodkowym układzie nerwowym	zapewnianie aksonom wsparcia troficznego	usuwanie pozostałości po obumarłych komórkach
	wspomaganie synaptogenezy		uczestniczenie w przebudowie synaps
	modulowanie transmisji sygnału nerwowego poprzez wpływ na stężenie neuroprzekazników w szczeliny synaptycznej		indukowanie i modulacja stanu zapalnego oraz odpowiedzi immunologicznej
	uczestniczenie w procesie gliotransmisji		

Innym zjawiskiem leżącym u podłoża zmian prowadzących do neurodegeneracji jest stres oksydacyjny, z którym pośrednio wiąże się dysfunkcja mitochondriów [37]. Prawdopodobnie może on również powodować powstawanie nieprawidłowych białek, między innymi α -synukleiny [34]. Ponadto wykazano, że na wczesnym etapie choroby Alzheimer'a wzmożony stres oksydacyjny poprzedza wystąpienie płytek starczych i spletek neurofibrylarnych. To zjawisko przyczynia się także do uszkodzeń kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. *Deoxyribonucleic Acid*, DNA), które gromadzą się wraz z wiekiem [37]. Zmiany te aktywują szlaki odpowiedzialne za autofagię i apoptozę neuronów [34, 35].

Zapalenie w obrębie tkanki nerwowej to kolejny czynnik mogący prowadzić do powstawania chorób neurodegeneracyjnych [38]. Indukcja stanu zapalnego jest wywoływana między innymi przez antygeny, w tym endotoksyny takie jak na przykład występujący w zewnętrznej błonie bakterii Gram-ujemnych lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharide*, LPS) [39]. Istnieje hipoteza zakładająca, iż LPS w sposób pośredni uczestniczy w procesie neurodegeneracji – jest on jednym z głównych aktywatorów komórek mikrogleju [38, 39].

Podsumowanie

Komórki glejowe wraz z neuronami stanowią główne grupy komórek występujących w układzie nerwowym. Stanowią one pulę komórek niezwykle istotnych w aspekcie prawidłowego działania układu nerwowego. W gleju można wyróżnić kilka rodzajów komórek, do których należą między innymi oligodendrocyty, mikroglej oraz astrocyty. Ich cechy oraz poszczególne funkcje fizjologiczne zestawiono w **tabeli 1**.

Choroby neurodegeneracyjne stanowią grupę wrodzonych lub nabytych schorzeń układu nerwowego. Z uwagi na fakt, że ryzyko zachorowania na nie wzrasta wraz z wiekiem, stanowią one istotny problemem zarówno natury medycznej, jak i z zakresu zdrowia publicznego, w szczególności w społeczeństwach zachodnich. Prawdopodobne przyczyny chorób neurodegeneracyjnych związane są z obecnością nieprawidłowych białek, stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym.

Piśmiennictwo

1. Strohm L, Behrends C. Glia-specific autophagy dysfunction in ALS. *Semin Cell Dev Biol*. 2020; 99: 172–182.
2. De Chiara G, Marcocci ME, Sgarbanti R, Civitelli L, Ripoli C, Piacentini R, Garaci E, Grassi C, Palamara AT. Infectious agents and neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2012; 46(3): 614–638.

3. Buckman LB, Ellacott KJ. The contribution of hypothalamic macroglia to the regulation of energy homeostasis. *Front Syst Neurosci*. 2014; 8: 212. doi: 10.3389/fnsys.2014.00212.
4. Górka-Andrzejak J. Charakterystyka gleju *drosophila melanogaster* – porównanie do gleju kręgowców. *Kosmos*. 2013; 62(4): 535–546.
5. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al.. Neuroscience. Chapter 1: Studying the nervous systems of humans and other animals. 5th ed. Sunderland, IL: Sinauer Associates; 2011.
6. Shimazaki T, Okano H. Heterochronic microRNAs in temporal specification of neural stem cells: application toward rejuvenation. *NPJ Aging Mech Dis*. 2016; 2: 15014. doi: 10.1038/npjamd.2015.14.2016.
7. Paridaen JTML, Huttner WB. Neurogenesis during development of the vertebrate central nervous system. *EMBO Rep*. 2014; 15(4): 351–364.
8. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007; 6(3): 219–233.
9. Allen NJ, Lyons DA. Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science*. 2018; 362(6411): 181–185.
10. Kettenmann H, Ransom BR. Neuroglia. The concept of neuroglia: a historical perspective. 2nd ed. Oxford, IL: Oxford University Press; 2005.
11. Cheng X, Wang J, Sun X, Shao L, Guo Z, Li Y. Morphological and functional alterations of astrocytes responding to traumatic brain injury. *J Integr Neurosci*. 2019; 18(2): 203–215.
12. Takouda J, Katada S, Nakashima K. Emerging mechanisms underlying astrogenesis in the developing mammalian brain. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017; 93(6): 386–398.
13. Vasile F, Dossi E, Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. *Brain Struct Funct*. 2017; 222(5): 2017–2029.
14. Guzmán-Vivancos T, Gómez-Pinedo U, Matías-Guio J. Astrocytes in neurodegenerative diseases(I): function and molecular description. *Neurologia* 2015; 30(2): 119–129.
15. Bradl M, Lassmann H. Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010; 119(1): 37–53.
16. Goldman SA, Kuypers NJ. How to make an oligodendrocyte. *Development*. 2015; 142(23): 3983–3995.
17. Elbaz B, Popko B. Molecular control of oligodendrocyte development. *Trends Neurosci*. 2019; 42(4): 263–277.
18. Schmitt S, Castelvetti LC, Simons M. Metabolism and functions of lipids in myelin. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851(8): 999–1005.
19. Ginhoux F, Lim S, Hoeffel G, Low D, Huber T. Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 45. doi: 10.3389/fncel.2013.00045.
20. Kierdorf K, Prinz M. Microglia in steady state. *J Clin Invest*. 2017; 127(9): 3201–3209.
21. Tay TL, Savage JC, Hui CW, Bisht K, Tremblay ME. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *J Physiol*. 2017; 595(6): 1929–1945.
22. Chiu IM, Morimoto ETA, Goodarzi H, Liao JT, O'keefe S, Phatnani HP, Muratet M, Carroll MC, Levy S, Tavazoie S, Myers RM, Maniatis T. A neurodegeneration-specific gene-expression signature of acutely isolated microglia from an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Cell Rep*. 2013; 4(2): 385–401.
23. Booth HDE, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis. *Trends Neurosci*. 2017; 40(6): 358–370.
24. Yamazaki Y, Kanekiyo T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9): 1965. doi: 10.3390/ijms18091965.
25. Kaminsky N, Bihari O, Kanner S, Barzilai A. Connecting malfunctioning glial cells and brain degenerative disorders. *Genom Proteom Bioinform*. 2016; 14(3): 155–165.
26. Savtchouk I, Volterra A. Gliotransmission: beyond black-and-white. *J Neurosci*. 2018; 38(1): 14–25.
27. Barateiro A, Fernandes A. Temporal oligodendrocyte lineage progression: in vitro models of proliferation, differentiation and myelination. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(9): 1917–1929.
28. Peferoen L, Kipp M, Van Der Valk P, Van Noort J, Amor S. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system. *Immunology* 2014; 141(3): 302–313.
29. Nave KA, Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014; 30: 503–533.

30. Itoh T. Neuron-oligodendrocyte interaction in neuroinflammation. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2015; 6(3): 232-244.
31. Ma Y, Wang J, Wang Y, Yang GY. The biphasic function of microglia in ischemic stroke. *Prog Neurobiol.* 2017; 157: 247-272.
32. Tian Y, Meng L, Zhang Z. What is strain in neurodegenerative diseases?. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(4): 665-676.
33. Lewis PA, Spillane JE. The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease. 1st ed. Amsterdam, IL: Academic Press; 2019.
34. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *CSH Perspect Biol.* 2017; 9(7): a028035. doi: 10.1101/csh-perspect.a028035.
35. Chi H, Chang HY, Sang TK. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 3082. doi: 10.3390/ijms19103082.
36. Gracia L, Lora G, Blair LJ, Jinwal UK. Therapeutic potential of the Hsp90/Cdc37 interaction in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1263. doi: 10.3389/fnins.2019.01263.
37. Kritsilis M, Rizou SV, Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(10): 2937. doi: 10.3390/ijms19102937.
38. Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, DE Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9): 2293. doi: 10.3390/ijms20092293.
39. Ban J, Sámano C, Mladinić M, Munitić I. Glia in amyotrophic lateral sclerosis and spinal cord injury: common therapeutic targets. *Croat Med J.* 2019; 60(2): 109-120.