

Received: 2015.03.10
Accepted: 2015.09.03
Published: 2015.12.31

Regulacja procesu neurogenезy: czynniki wpływające na powstawanie nowych komórek nerwowych w mózgu dorosłych ssaków

Regulation of neurogenesis: factors affecting of new neurons formation in adult mammals brain

Michalina Respondek, Ewa Buszman

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków w Sosnowcu

Streszczenie

Neurogenезa to skomplikowany i wieloetapowy proces, w czasie którego powstają w pełni funkcjonalne komórki nerwowe. W dorosłym mózgu zachodzi dzięki obecności neuronalnych komórek macierzystych (NSC), zdolnych do nieograniczonej liczby podziałów mitotycznych i różnicowania się w odpowiedni fenotyp morfologiczny. Są umiejscowione w obrębie zakrętu zębatego hipokampa oraz strefy podkomorowej komór bocznych. Neurogenезa jest regulowana przez wiele czynników, które bezpośrednio lub pośrednio wpływają na różne jej etapy. W artykule opisano najważniejsze egzo- i endogenne czynniki biorące udział w procesie powstawania nowych komórek nerwowych w dojrzałym mózgowiu ssaków. Wśród głównych modulatorów neurogenезy dorosłego mózgu wymienić należy: neurotrofiny, czynniki wzrostowe, hormony, neuroprzekazniki oraz elementy mikrośrodowiska jakie zajmują neuronalne komórki macierzyste. Poprawa właściwości neurogennych dorosłego mózgowia jest możliwa dzięki zastosowaniu niektórych leków, np. antypsychotycznych, przeciwdepresyjnych lub normotymicznych. Ponadto, w regulację neurogenезy dorosłych ssaków są zaangażowane niektóre procesy patologiczne zachodzące w obrębie mózgowia, które oprócz negatywnego działania mogą wywołać proliferację NSC. Do procesów tych zalicza się: udar niedokrwieny, napad padaczkowy, stan zapalny. Proneurogenne działania leków psychotropowych i procesów patologicznych wiążą się ze wzrostem stężenia neurotrofin, hormonów oraz podwyższeniem ekspresji antyapoptotycznego białka Bcl-2 i metaloproteinazy MMP-2. Ponadto, niektóre leki, np. haloperydol działają bezpośrednio na prolaktynowe i dopaminergiczne receptory umiejscowione na NSC. Obniżenie poziomu neurogenезy w dorosłym mózgu jest związane z nadmiernym spożywaniem alkoholu, wysokim poziomem stresu, a także przyjmowaniem niektórych leków, takich jak cytostatyki, inhibitory COX-2 oraz opioidy. Proneurogenne działanie scharakteryzowanych w artykule czynników, sugeruje ich duży potencjał terapeutyczny oraz daje nowe perspektywy na skuteczną i nowoczesną terapię wielu schorzeń neuropsychiatrycznych. Ponadto może się istotnie przyczynić do wyjaśnienia patogenezy chorób związanych z proliferacją i degeneracją komórek dorosłego mózgowia.

Słowa kluczowe:

neurogenезa • neuronalne komórki macierzyste • neurogenезa wieku dorosłego • regulacja neurogenезy

Summary

Neurogenesis is a complex and multi-step process of generating completely functional neurons. This process in adult brain is based on pluripotential neuronal stem cells (NSC), which are able to proliferation and differentiation into mature neurons or glial cells.

NSC are located in subgranular zone inside hippocampus and in subventricular zone. The new neurons formation depends on many endo- and exogenous factors which modulate each step of neurogenesis. This article describes the most important regulators of adult neurogenesis, mainly: neurotrophins, growth factors, hormones, neurotransmitters and microenvironment of NSC. Some drugs, especially antipsychotics, antidepressants and normothymics may affect the neurogenic properties of adult brain. Moreover pathological processes such as neuroinflammation, stroke or epilepsy are able to induce proliferation of NSC. The proneurogenic effects of psychotropic drugs and pathological processes are associated with their ability to increase some hormones and neurotrophins level, as well as with rising the expression of antiapoptotic Bcl-2 protein and metalloproteinase MMP-2. Additionally, some drugs, for example haloperidol, are able to block prolactin and dopaminergic neuroblasts receptors. Down-regulation of adult neurogenesis is associated with alcohol abuse and high stress level. Negative effect of many drugs, such as cytostatics, COX-2 inhibitors and opioids was also observed. The proneurogenic effect of described factors suggest their broad therapeutic potential and gives a new perspective on an effective and modern treatment of many neuropsychiatric disorders. This effect can also help to clarify the pathogenesis of disorders associated with proliferation and degeneration of adult brain cells.

Keywords: neurogenesis • neuronal stem cells • adult neurogenesis • regulation of neurogenesis

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1191244>

Word count: 4476

Tables: –

Figures: –

References: 79

Adres autorki: mgr Michalina Respondek, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec; e-mail: michalina.respondek@med.sum.edu.pl

Wykaz skrótów: **BDNF** – neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor), **Bcl-2** – białko antyapoptyczne (B-cell lymphoma 2), **BrdU** – bromodeoksyurydyna (5-bromo-2-deoxyuridine), **CNTF** – rzęskowy czynnik troficzny (ciliary neurotrophic factor), **CREB** – białko wiążące się z elementem odpowiedzi na cAMP (cAMP response element – binding protein), **COX-2** – cyklooksygenaza indukowana (cyclooxygenase – 2), **DCX** – białko związane z mikrotubulami (doublecortin), **DAPI** – heterocykliczna amina, barwnik fluoroscencyjny (4',6-diamidino-2-fenylindole), **D₂** – receptor dla dopaminy (dopamine receptor), **EGF** – epidermalny czynnik wzrostu nabłonka (epidermal growth factor), **FGF-2** – podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor), **GABA** – kwas gamma-aminomasłowy (gamma-aminobutyric acid), **GABA A** – receptor dla kwasu gamma-aminomasłowego (gamma-aminobutyric acid receptor), **GFAP** – glicynowe kwaśne białko włóknikowe (glial fibrillary acidic protein), **GSK-3 β** – kinaza 3β syntazy glikogenu (glycogen synthase kinase 3β), **HGF** – czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor), **IgG** – immunoglobulina G (immunoglobuline G), **IGF** – insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor), **IL** – interleukina (interleukin), **LIF** – czynnik hamujący białaczkę (leukaemia inhibitory factor), **MMP** – metaloproteinyzacja macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinase), **NGF** – czynnik wzrostu nerwów (nerve growth factor), **NeuN** – białko jądrowe specyficzne dla dojrzałych neuronów (neuronal nuclei antigen), **NSC** – neuralne komórki macierzyste (neuronal stem cells), **OB** – opuszka węchowa (olfactory bulb), **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **Preg-S** – neurosteroid (neurosteroids pregnenolone-sulphate), **PSA-NCAM** – białko adhezji komórkowej (polysialylated neuronal cell adhesion molecule), **RMS** – dziobowy szlak migracyjny (rostral migratory stream), **S100β** – białko wiążące wapń, antygen dojrzałych astrocytów (calcium binding protein B), **SGZ** – stefa podziarnista zakrętu zębatego hipokampa (subgranular zone), **Sox-2** – czynnik transkrypcyjny (SRY (sex determining region Y)-box 2), **SVZ** – stefa podziarnista komór bocznych (subventricular zone), **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor), **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor), **5-HT** – receptor dla serotoniny (5-hydroxytryptamine receptor).

WSTĘP

W 1913 r. wybitny hiszpański histolog, prekursor neurobiologii, Santiago Ramón y Cajal [11] w dziele *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso* napisał: „Gdy rozwój został zakończony, źródło wzrostu i regeneracji aksonów i dendrytów wyszło nieodwracalnie. W dorosłym układzie nerwowym ścieżki nerwowe są ustalone, zakończone i niezmiennie. Wszystko może zginąć, nic nie może się zregenerować.”

Zgodnie z tym dogmatem przez wiele lat, aż do początku XX w. proces neurogenety, czyli powstawania nowych w pełni funkcjonalnych komórek nerwowych był zarezerwowany wyłącznie dla okresu prenatalnego. Powszechnie uznawano, iż komórki nerwowe w dorosłym mózgu mogą jedynie zmniejszać swoją liczbę w wyniku starzenia i toczących się procesów patologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [67]. Przełomem w neurobiologii stało się odkrycie potencjału proliferacyjnego w dojrzłym mózgu ssaków, który w wyniku pionierskich badań przedstawił Joseph Altman i wsp. w 1965 r. [2]. Rozpoczął się nowy etap, którego priorytetem stało się opracowanie technik badawczych umożliwiających nie tylko przedstawienie, ale także wyjaśnienie mechanizmu generowania nowych komórek nerwowych w dorosłym mózgu. Następne badania nad dojrzłymi strukturami mózgowia potwierdziły obecność potencjału proliferacyjnego w konkretnych, dokładnie już scharakteryzowanych, obszarach czyli w strefie ziarnistej zakrętu zębatego hipokampa i opuszki węchowej, a także umożliwiły dokładną analizę budowy nowych komórek [32,38]. Zdolności proliferacyjne komórek nerwowych w dojrzłym mózgu ludzkim zidentyfikowali w 1998 r. Peter Eriksson i wsp. [24]. Badania przeprowadzone pośmiertnie i wykazano, że nowe komórki w mózgu dorosłego człowieka generują się tak samo jak u gryzoni w obrębie zakrętu zębatego hipokampa.

Obecnie powszechnie wiadomo, że nowe komórki nerwowe powstają w określonych strukturach mózgowia przez całe życie organizmu, a wraz z wiekiem obniża się jedynie ich tempo namnażania i zdolność przeżycia [32,38]. Lokalizacja powstawania nowych komórek nerwowych obejmuje regiony odpowiedzialne za pamięć, uczenie się i odbiór doznań węchowych. Wnioskuje się zatem, że ich funkcja sprowadza się do poprawy zdolności zapamiętywania, uczenia oraz odbioru informacji za pośrednictwem zapachu. Dzięki stałemu dostarczaniu nowych komórek nerwowych zapewniona jest plastyczność i szybka modyfikacja połączeń synaptycznych, co ułatwia adaptację do otoczenia. Odkrycie możliwości modulowania procesu neurogenety daje nowe perspektywy i nadzieje na nowoczesną i skuteczną terapię schorzeń neurodegeneracyjnych. Może się też istotnie przyczynić do wyjaśnienia roli powstawania nowych komórek nerwowych w dojrzłym mózgu, zwłaszcza w odniesieniu do patogenezy chorób związanych z proliferacją komórek mózgowia [58]. Prowadzone są badania nad potencjalnymi właściwościami neuromodulacyjnymi różnych leków i ksenobiotyków.

NEURONALNE KOMÓRKI MACIERZYSTE

Proces neurogenety w ukształtowanym, dojrzłym mózgowiu to złożony i wieloetapowy cykl, którego podstawą są neuronalne komórki macierzyste (NSC – neuronal stem cells). NSC mają dwie charakterystyczne cechy: zdolność do nieograniczonej liczby podziałów mitotycznych oraz różnicowania się w odpowiedni typ morfologiczny, czyli neurony, astrocyty lub oligodendrocyty [69]. Zarówno NSC, neuroblasty, jak i już ukształtowane nowe komórki nerwowe mają swoisty profil ekspresji białek markerowych, które określają neuronalny bądź glejowy charakter komórki oraz umożliwiają rozróżnienie komórek macierzystych oraz młodych i dojrzłych neuronów.

W dorosłym mózgowiu wyróżnia się dwie strefy aktywne podziałowo zawierające NSC: strefę podkomorową komór bocznych (SVZ – subventricular zone) oraz zakręt zębaty hipokampa (SGZ – subgranular zone). W dojrzłym mózgu ssaków komórki macierzyste znajdują się także w korze nowej, prążkowiu, istocie czarnej, ciele migdałowatym, podwzgórze oraz wzdłuż komory III i IV, jednak regiony te wykazują bardzo słaby potencjał proliferacyjny [8,31].

Największą liczbę aktywnych podziałowo komórek zawiera region SVZ, przez co stanowi główne źródło nowych neuronów w dorosłym mózgu. Jest usytuowany pod wyściółką komór bocznych. Wyróżnia się w nim cztery typy komórek aktywnych podziałowo [15,16,18,19,52]:

- komórki typu B, o charakterze astrocytarnym, które można podzielić na dwa podtypy: B1 i B2 – wykazujące ekspresję kwaśnego białka glejowego (GFAP – glial fibrillary acidic protein),
- komórki typu C, które mają duże zdolności proliferacyjne – po szybkim namnożeniu przekształcają się w komórki typu A,
- komórki typu A, które są najliczniejszymi komórkami tej strefy (stanowią 33% całej cytoarchitektoniki regionu SVZ) – wykazują ekspresję białka DCX (DCX – doublecortin) i GFAP,
- komórki typu E, czyli ependymocyty – wykazują słabą ekspresję GFAP.

Proces tworzenia nowych komórek nerwowych rozpoczyna się od podziałów właściwych neuronalnych komórek macierzystych, czyli komórek typu B, dając początek komórkom typu C, które przekształcają się w szybko namnażające się komórki typu A, czyli neuroblasty [18]. Neuroblasty skupiają się i budują rozległe sieci w postaci łańcuchów, tworząc ograniczony przestrzennie szlak zwany dziobowym strumieniem migracyjnym (RMS – rostral migratory stream). Rozciąga się on od przedniej części SVZ do opuszki węchowej (OB – olfactory bulb) [42]. Migrującym neuroblastom towarzyszą astrocyty,

tworzące rurowe struktury, które nadają im właściwy kierunek i ułatwiają przemieszczanie się [3]. Wędrowka tych komórek jest regulowana także przez rzeski komórek ependymalnych, cząsteczki adhezyjne (β 1-integriny i tenascyny-R) oraz czynniki sygnalizacji zewnątrzkomórkowej [20,52]. W opuszce węchowej neuroblasty różnicują się w odpowiednie dla tej strefy interneurony, czyli komórki ziarniste, komórki okołokłębuszkowe oraz astrocyty i oligodendrocyty. Pierwsze nowe interneurony pojawiają się po około 15 dniach od rozpoczęcia proliferacji [42].

Drugą najważniejszą strefą w neurogenezie dorosłego mózgu jest zakręt zębata hipokampa (SGZ), gdzie nowe komórki powstają w warstwie podziarnistej między wnęką a warstwą ziarnistą [56,63]. Miejsce to jest silnie unaczynione, a komórki progenitorowe lokują się bardzo blisko naczyń kapilarnych. Śródbłonkowe komórki kapilar wydzielają czynniki pobudzające samoodnowę neuronalnych komórek macierzystych i stymulują neurogenezę tego regionu. Ze względu na morfologię i różne profile ekspresji białek markerowych, w SGZ wyróżnia się trzy typy komórek [56,63]:

- komórki typu I o charakterze glejowym nazywane spoczynkowymi komórkami progenitorowymi – wykazują multipotencjalność oraz ekspresję GFAP, nestyny i czynnika transkrypcyjnego Sox-2 (SRY (sex determining region Y)-box 2),
- komórki typu II o wysokim potencjale proliferacyjnym, często określane jako przejściowo aktywowane komórki progenitorowe – wykazują ekspresję nestyny,
- komórki typu III, często oznaczane jako komórki D – wykazują ekspresję DCX i białka adhezji komórkowej (PSA-NCAM – polysialylated neuronal cell adhesion molecule); wśród nich wyróżnia się dwie podklasy: komórki D2 i komórki D3, nazywane neuroblastami.

Proces neurogenezy w regionie SGZ rozpoczyna się od aktywacji komórek typu I, które proliferują i migrują, aby przez stadium pośrednie D2 wytworzyć neuroblasty właściwe, czyli komórki D3 wykazujące cechy niedojrzałych komórek ziarnistych. Nowo powstałe neurony, wykazujące już ekspresję białka jądrowego swoistego dla dojrzałych neuronów (NeuN – neuronal nuclear protein), integrują się w warstwie ziarnistej i tam dojrzejają. Młode komórki nerwowe, w porównaniu do w pełni ukształtowanych neuronów ziarnistych, przejawiają nadpobudliwość i podwyższoną plastyczność synaptyczną [51].

REGULACJA PROCESU NEUROGENEZY W DOROSŁYM MÓZGU

Proces neurogenezy w dorosłym mózgu zależy od działania wielu czynników egzo- i endogennych, które warunkują proliferację, różnicowanie i przeżycie nowo wygenerowanych komórek. Ich działanie hamuje lub stymuluje różne fazy neurogenezy [4].

Czynniki wzrostowe, neurotrofyny i elementy niszy neuronalnych komórek macierzystych

Główną rolę w neurogenezie odgrywają czynniki wzrostowe i neurotrofyny, które działają na różne etapy neurogenezy, a ich stężenie może być regulowane przez inne czynniki modulujące. Do najważniejszych czynników wzrostowych można zaliczyć: czynnik wzrostu nabłonka (EGF – epidermal growth factor) stymulujący podziały komórkowe i różnicowanie się komórek macierzystych w kierunku neuronów i astrocytów, podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (FGF-2 – basic fibroblast growth factor) wpływający na różnicowanie się nowych komórek nerwowych w neurony i oligodendrocyty [43], czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF – vascular endothelial growth factor), który wzmacnia proliferację NSC i działa angiogennie oraz neuroprotekcynie [37]. Na zwiększenie przeżywalności nowo wygenerowanych komórek oraz w mniejszym stopniu na zdolności podziałowe NSC wpływa zwłaszcza mózgowy czynnik neurotroficzny (BDNF – brain derived neurotrophic factor) oraz rzeskowy czynnik neurotroficzny (CNTF – ciliary neurotrophic factor) [4]. BDNF jest także odpowiedzialny za regulację nastroju, co bezpośrednio koreluje z neurogenym działaniem leków przeciwdepresyjnych. Podanie BDNF do zakrętu zębatego naśladuje działanie antydepresantów, co potwierdzają testy behawioralne, oraz zwiększa poziom neurogenezy w regionie SVZ [4,79]. Pozytywny wpływ na neurogenezę za pośrednictwem BDNF mają: aktywność fizyczna, restrykcje kaloryczne i wzbogacone środowisko, które zwiększają ekspresję BDNF [79]. Istotny wpływ na zwiększenie liczby komórek w mózgu ma także insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF – insulin-like growth factor) [12] oraz czynnik wzrostu hepatocytów (HGF – hepatocyte growth factor), który, oprócz wpływu na proliferację, reguluje także migrację i ruchliwość nowo powstałych komórek [75]. Czynnikiem utrzymującym zdolność odnawiania się NSC i zapobiegającym powstawaniu bardziej zróżnicowanych komórek potomnych jest czynnik hamujący białaczkę (LIF – leukemia inhibitory factor). Silnymi induktorami powstawania LIF w mózgu są urazy, co sugeruje, że LIF może odgrywać główną rolę w uruchamianiu proliferacji po uszkodzeniach mechanicznych lub poudarowych mózgu [6].

Dostępność czynników wzrostowych i neurotrofin jest bezpośrednio związana ze środowiskiem, w jakim znajdują się neuronalne komórki macierzyste, a określane jest ono mianem niszy neuronalnych komórek macierzystych. Struktura niszy stanowi specjalne mikrośrodowisko, niezbędne do procesu samoodnowy, namnażania i różnicowania się nowych komórek nerwowych. Nisza jest dynamiczna i zmienia właściwości wraz z upływem czasu lub w wyniku działania czynników modulujących [59]. Sygnały regulujące neurogenezę pochodzą z komórek sąsiadujących z NSC lub macierzy zewnątrzkomórkowej [27]. W mózgu dorosłych ssaków niszę neuronalnych komórek macierzystych tworzą: komórki śródbłonka naczyń, ependymocyty, komórki mikrogleju, astrocyty, komórki macierzyste i dojrzałe neurony.

W regionie SGZ głównymi elementami niszy są astrocyty i komórki śródbłonka naczyń krwionośnych. Astrocyty, dzięki radialnej strukturze i odpowiednim położeniu, pozostają w bliskim kontakcie ze wszystkimi typami komórek niszy, w tym również z naczyniami krwionośnymi, pozwalając na integrację sygnałów pochodzących z wielu różnych źródeł [20,63]. Rozprzestrzenianie sygnałów przez astrocyty odbywa się na zasadzie dyfuzji, gdyż mają one między sobą połączenia szczelinowe i działają na zasadzie syncytium [29]. W charakterystyce regionu SGZ, bogate unaczynienie zapewnia bliski kontakt komórek progenitorowych i komórek śródbłonka naczyń wydzielającego czynniki pobudzające samoodnowę neuronalnych komórek macierzystych, głównie neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) i czynnik hamujący białaczkę (LIF) [6,37]. Ponadto, naczynia krwionośne dostarczają w ten region hormony, cytokiny, erytropoetynę i tlenek azotu [10,59].

W obrębie niszy SVZ fundamentalną rolę odgrywają ependymocyty, które oddzielają rejon SVZ od komory bocznej i dzięki ruchowi rzęsek umożliwiają migrację komórek progenitorowych typu A do opuszki węchowej [19]. Ependymocyty mają również połączenia z astrocytami, co podnosi jakość przekazywania i koordynowania sygnałów w obrębie całej niszy SVZ [59]. Zrąb niszy tworzy macierz zewnątrzkomórkowa, która również wpływa na przeżycie oraz zdolność proliferacji i różnicowania się komórek macierzystych [27]. Głównymi składnikami macierzy wywierającymi wpływ na neurogenezę są: laminina, kolagen typu IV i I oraz tenascyna-C, które wspólnie modulują dostępność czynników wzrostu, cytokin i innych cząsteczek sygnałowych [27,50].

Neuroprzekaźniki i neuropeptydy

W regulację procesu neurogenezy w dorosłym mózgu jest zaangażowanych wiele neuroprzekaźników, głównie serotonina, noradrenalina, dopamina, acetylocholina oraz kwas gamma-aminomasłowy (GABA – gamma-aminobutyric acid) i glutaminian [9]. Modulacja z ich pomocą zachodzi głównie w regionie SGZ, jednak trzy z wymienionych neuroprzekaźników, tj. glutaminian, GABA i serotonina mają właściwości regulujące neurogenezę także w SVZ. GABA i glutaminian oraz ich receptory uczestniczą w regulacji powstawania i różnicowania się nowych neuronów, a także w ich migracji i integracji [9,71].

GABA to hamujący neuroprzekaźnik mózgu, uwalniany głównie przez interneurony i astrocyty. Wpływa na depolaryzację komórek progenitorowych i niedojrzałych neuronów, zarówno podczas neurogenezy rozwojowej, jak i tej, która zachodzi w dojrzałym mózgowiu [9]. Działanie GABA opiera się głównie na obecności synaptycznych receptorów GABA-A obecnych na NSC i młodych neuronach. Ich aktywacja powoduje otwarcie kanałów chlorkowych i depolaryzację, indukując tworzenie połączeń synaptycznych [71]. GABA zwiększa także ekspresję

czynnika transkrypcyjnego NeuroD, który ułatwia różnicowanie się komórek progenitorowych [66].

Glutaminian wpływa na podziały komórek progenitorowych mózgu przez aktywację jonotropowych i metabotropowych receptorów glutaminergicznych, aktywując przez to komórki znajdujące się w pobliżu komórek proliferujących, które wydzielają substancje pozytywnie wpływające na regulację neurogenezy [60]. Dokładny mechanizm tego działania nie jest do końca poznany, wiadomo jednak, że, jego wpływ jest uzależniony od rodzaju receptorów, które mają komórki docelowe oraz od stanu w jakim znajduje się mózg, czyli ewentualnych uszkodzeń lub infekcji [36]. Wpływ glutaminianu na neurogenezę w warunkach doświadczalnych potwierdzono przez blokowanie sygnalizacji glutaminergicznej w mózgu, która znacznie obniżała proliferację. Sygnalizacja glutaminianowa wzmacnia ekspresję czynników neurotroficznych, głównie BDNF i FGF-2 [68,78].

Serotonina wpływa stymulująco na proliferację w regionie SGZ i SVZ działając na poszczególne receptory. Aktywacja receptora 5-HT₁ powoduje zwiększenie neurogenezy w obu regionach, natomiast receptory 5-HT_{2A} i 5-HT_{2B} są zaangażowane w regulację proliferacji odpowiednio w regionie SGZ i SVZ. Mechanizm w jakim serotonina pobudza proliferację NSC nie jest poznany, ale wiadomo, że pośrednio koreluje z uwalnianiem czynników troficznych, tj. pobudzeniem receptorów 5-HT_{2C} charakterystycznych dla splotu naczyniówkowego, co wiąże się z uwalnianiem FGF-2. Natomiast aktywowane receptory 5-HT₁ na astrocytach mogą się przyczynić do kontrolowanego wydzielania czynników neurotroficznych, takich jak IGF i S100β (białko dojrzałych astrocytów) [5,6].

Dopamina moduluje proces neurogenezy głównie za pośrednictwem receptorów D₂, które występują m.in. na neuronalnych komórkach macierzystych. Ich stymulacja na NSC hamuje ich zdolności proliferacyjne wskazując na negatywny wpływ dopaminy na potencjał mitotyczny NSC [41]. Jednak inne badania sugerują jej pozytywny wpływ na proliferację, ponieważ aktywacja receptora D₂ stymuluje uwalnianie FGF-2 i pośredniczy w proliferacji CNTF-zależnej [9].

Wykazana zależność między działaniem systemu cholinergicznego a zapamiętywaniem i uczeniem się zasugerowała prawdopodobną rolę acetylocholino w powstawaniu nowych neuronów w zakręcie zębatym hipokampa. Jej udział w neurogenezie dorosłego mózgu potwierdzono po zastosowaniu agonistów cholinergicznego receptora nikotynowego, który wyraźnie obniżył proliferację NSC w neurogennym regionie SGZ. Ponadto aktywacja receptorów muskarynowych M₁ doprowadziła do podwyższenia potencjału podziałowego tej strefy. Badania te jednoznacznie potwierdziły istotną rolę acetylocholino w procesie powstawania nowych komórek nerwowych, a wyjaśnienie mechanizmu jej działania może być pomocne w określeniu patogenezy choroby

Alzheimera i możliwości poprawy obecnie stosowanego leczenia [70].

Oprócz klasycznych neuroprzekazników, ważną rolę odgrywają także neuropeptydy. U myszy pozbawionych neuropeptydu Y poziom proliferacji komórek w regionie SGZ jest znacznie obniżony, a przeżywalność neuronów nie zmienia się. Przy stałym podawaniu neuropeptydu VGF, oprócz zwiększenia proliferacji w tym samym regionie, zaobserwowano również pozytywny wpływ na przeżywalność komórek hipokampa [4].

Hormony

Regulacja neurogenezy w dojrzałym mózgowiu jest związana ze stężeniem hormonów steroidowych, czyli estrogenu, testosteronu i kortykosteroidu oraz hormonów peptydowych, takich jak prolaktyna. Duże stężenie estradiolu, zarówno u samic jak i samców dorosłych gryzoni, zwiększa aktywność proliferacyjną w zakręcie zębatym hipokampa [27]. Wpływ hormonów płciowych na tempo neurogenezy polega na bezpośrednim oddziaływaniu na receptory estrogenowe NSC lub pośrednim na inne receptory, np. serotoninowe. Na aktywność podziałową NSC w regionie SVZ wpływa inny hormon, prolaktyna, której stężenie podwyższa się w czasie pierwszej połowy ciąży i po porodzie [44]. Badania przeprowadzone przez Shingo i wsp. wykazały, że u ciężarnych samic myszy poziom neurogenezy wzrósł aż o 65% [64]. Negatywny wpływ na neurogenezę mają hormony uwalniane w reakcji na stres – glikokortykosteroidy, które obniżają potencjał proliferacyjny w zakręcie zębatym [33].

Białka adhezyjne

Regulacja procesu neurogenezy niewątpliwie jest związana także z białkami adhezyjnymi, głównie β -integryną, reeliną i tenascyną R. Ich rola w modulacji neurogenezy skupia się głównie na nadaniu odpowiedniego kierunku migracji nowych neuronów. β -integryna bierze udział w angiogenezie i promuje integrację naczyń krwionośnych z elementami niszy komórek macierzystych, co jest niezbędne do ich wzrostu i przeżycia. Ponadto β -integryny aktywują transformujący czynnik wzrostowy TGF [53] i indukują adhezję neuroblastów, co prowadzi do powstania łańcucha, który umożliwia ich migrację, czyli wspomniany już szlak RMS [7]. Reelina, duże białko macierzy zewnątrzkomórkowej, obecna również w niektórych grupach neuronów dorosłego mózgu, bezpośrednio wpływa na migrację neuronów, prawdopodobnie przez zmianę organizacji mikrotubul w komórce [40]. Neuromodulujące działanie tenascyny R opiera się głównie na zwiększeniu liczby GABA-ergicznch neuronów w zakręcie zębatym, co ułatwia tworzenie połączeń synaptycznych między neuronami i pośrednio aktywuje neurotrofyny CNTF i LIF [9,71,76]. Regulowanie stabilności, ruchliwości i kierunku migracji, podobnie jak reelina i tenascyna R, wykazuje także inne białko adhezji komórkowej – PSA-NCAM [28].

Neurogeneza w schorzeniach mózgu

Niezwykle interesującym zagadnieniem w neurogenezie dorosłych ssaków jest korelacja między niektórymi procesami patologicznymi zachodzącymi w mózgowiu a podwyższeniem zdolności proliferacyjnych NSC. Udar niedokrwienny, epilepsja i stan zapalny indukują proces neurogenezy, zwiększając zdolność podziałową NSC, a także ich różnicowanie i migrację [46,47,57].

Podczas niedokrwienia komórki macierzyste mózgu proliferują, różnicują się, a następnie migrują w okolice miejsca objętego niedokrwieniem. Dojrzewiają i jako w pełni funkcjonalne neurony wbudowują się w tkankę [33]. Z badań przeprowadzonych przez Liu i wsp. wynika, że po wywołanym sztucznie niedokrwieniu u myszokoczka, proliferacja w regionie SGZ w ciągu 2 tygodni wzrosła dwunastokrotnie [46]. Pierwsze komórki z fenotypem neuronów zaobserwowano po 26 dniach od niedokrwienia, a ich przeżywalność wyniosła co najmniej 7 miesięcy. Badania wykorzystujące przemijające niedokrwienie wykazały wzrost proliferacji w regionie SVZ, ponadto nowe komórki migrowały w kierunku prążkowania jeszcze cztery miesiące po niedokrwieniu, co wskazuje, że były dostarczane w sposób ciągły [56]. Za proneurogeny skutecznym niedokrwienia odpowiada m.in. zwiększenie czynników wzrostu BDNF i VEGF. W miejscu uszkodzenia wzrasta również angiogeneza, a nowe naczynia dostarczają więcej substancji niezbędnych do proliferacji i przeżycia neuronów [16]. Nasilenie neurogenezy indukowanej udarem jest uzależnione od wielu czynników, takich jak wiek oraz poziom czynników wzrostu i neuroprzekazników obecnych przed niedokrwieniem [45]. Podobną zależność zaobserwowano także po uszkodzeniu mózgu w wyniku napadu padaczkowego. Ostre lub przedłużające się drgawki podczas napadu silnie stymulują neurogenezę w rejonie hipokampa oraz wzmagają angiogenezę. W skroniowym modelu epilepsji indukowanej u gryzoni tempo proliferacji po epizodzie wzrasta nawet o 80% w obszarze zakrętu zębatego hipokampa. W bardzo silnych napadach, mimo zwiększenia proliferacji, często dochodzi do obniżonej przeżywalności nowych komórek nerwowych. Mechanizm indukowania proliferacji przez drgawki nie jest znany. Wydaje się, że napady epilepsji bezpośrednio stymulują neurogenezę w zakręcie zębatym, a dodatkowo modulują poziom czynników wzrostowych i neuroprzekazników [57]. Regulujący proces neurogenezy w dorosłym mózgu wywołuje także stan zapalny, który w zależności od czasu trwania, poziomu aktywności mikrogleju, astrocytów i makrofagów, może wpływać pozytywnie lub negatywnie na proliferację i przeżycie nowych neuronów [26]. Proneurogenne znaczenie w czasie zapalenia wykazują białka wydzielane przez aktywny mikroglej, głównie białka CD 200, CD 47 i CD 55 oraz interleukina 4 i 10. Ponadto aktywacja TGF w procesie zapalnym stwarza korzystne warunki do samoodnowy NSC [26,47]. Niekorzystne działanie stanu zapalnego w mózgu zwykle wiąże się z jego przewlekłym charakterem, kiedy pobudzony mikroglej podwyższa stężenie cytokin, przede

wszystkim tych, które mają negatywne znaczenie dla neurogenezy, czyli interleukin: IL-6, IL-1 β , IL-1 α i TNF [47].

Stres, starzenie się i alkohol jako główne czynniki hamujące neurogenezę

Tempo neurogenezy jest hamowane przez wiele różnych czynników, zarówno fizjologicznych jak i patologicznych. Przykładem fizjologicznego obniżenia zdolności proliferacyjnych mózgowia jest podeszły wiek. Określenie podeszłego wieku zależy od wielu czynników m.in. predyspozycji genetycznych i warunków środowiskowych. Gryzonie dorosłość rozpoczynają między 2 a 3 miesiącem życia, wiek od 10 miesiąca uznawany jest za średni, natomiast powyżej 20 miesiąca – za wiek starczy [1]. Neurogeneza jest procesem, który zachodzi przez całe życie, jednak zdolności proliferacyjne wraz z wiekiem obniżają się i u szczurów w wieku 21 miesięcy zdolność podziałowa neuronalnych komórek macierzystych maleje średnio o 15% [43]. Przyczyną jest obniżenie czynników stymulujących i podtrzymujących podziały i różnicowanie oraz podwyższenie czynników hamujących neurogenezę [1]. Wraz z upływem czasu w mózgu maleje stężenie czynnika IGF, który wykazuje właściwości indukujące proliferację [12,14] oraz podwyższa się udział kortykosteronu, działającego negatywnie na neurogenezę. Ponadto, wraz z działaniem przewlekłego stresu u zwierząt w wieku podeszłym wzrasta stężenie IL-6. Negatywny udział przypisuje się także hamowaniu transmisji GABA-ergiczej w wyniku zmniejszenia neurosteroidu Preg-S [1].

Oprócz starzenia się, jednym z najsilniejszych inhibitorów neurogenezy jest także stres. Jego negatywne działanie dotyczy wszystkich gatunków zwierząt, niezależnie od etapu życia. Ekspozycja zarówno na przewlekłe jak i silne czynniki stresowe wiąże się z obniżeniem poziomu proliferacji NSC i przeżywalności nowych komórek nerwowych w regionie zakrętu zębatego hipokampa. Mogą się pojawić problemy z zapamiętywaniem, uczeniem się, zaburzenia afektywne, w tym także depresja [4]. Mechanizm zahamowania neurogenezy pod wpływem stresu polega głównie na wzroście stężenia hormonów związanych ze stresem. Poza zwiększoną ekspresją receptorów steroidowych kory nadnerczy w hipokampie, same glikokortykosteroidy negatywnie wpływają na tempo proliferacji NSC w tym regionie. Duże stężenie tych hormonów wynika z aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz ze zwiększenia stężenia cytokin, głównie IL-1, stymulującej nadnercza do wytwarzania glikokortykosteroidów [61]. Długotrwały stres obniża ponadto ekspresję ważnych neurotrofin i czynników wzrostu, np. BDNF, IGF-1, EGF i VEGF oraz wpływa na stężenie istotnych w neurogenezie neuroprzekazników, przede wszystkim GABA, glutamianu, serotoniny, dopaminy i noradrenaliny [47].

Wśród czynników o negatywnym działaniu na proces neurogenezy nie można pominąć spożywania alkoholu.

Przez wiele lat sądzono, iż alkohol zaburza powstawanie nowych komórek w mózgu jedynie w okresie płodowym, obecnie wiadomo, że jest on silnym inhibitorem neurogenezy także w mózgu dojrzałym. Spożycie nawet pojedynczej wysokiej dawki alkoholu obniża poziom proliferacji NSC. Badania przeprowadzone na szczurach wykazują, że po przyjęciu jednorazowo 5mg alkoholu na kilogram masy ciała szczura tempo neurogenezy w zakręcie zębatego obniżyło się aż o 40%. Podobnie działają także małe dawki przy długotrwałym stosowaniu. Po pięciu miesiącach przyjmowania alkoholu przez szczury w regionie SGZ odnotowano 20-25% spadek liczby komórek nerwowych. Ciągłe hamowanie proliferacji NSC może doprowadzić do znacznych ubytków objętości hipokampa i wywołać deficyty poznawcze [15,54].

LEKI JAKO MODULATORY NEUROGENEZY W DOJRZAŁYM MÓZGU SSAKÓW

Współczesna neurobiologia i jej zaawansowane techniki badawcze pozwalają na określenie bezpośredniego wpływu różnych substancji chemicznych na powstawanie nowych komórek nerwowych. Wśród leków wpływających na neurogenezę w dojrzałym mózgowiu szczególną uwagę zwrócić należy na te, które powszechnie stosowane są w praktyce psychiatrycznej. Leki antydepresyjne, antypsychotyczne i normotymiczne wykazują dodatni wpływ na neurogenezę, stymulując proliferację i zwiększając przeżywalność nowych komórek nerwowych [21,28]. Koncepcję związku między tymi farmaceutykami a tempem neurogenezy w mózgu dorosłych ssaków wysunięto podczas badań przeprowadzonych na mózgach osób cierpiących na zaburzenia psychiczne. Liczba komórek nerwowych regionu SGZ u pacjentów z przewlekłą depresją, schizofrenią i zaburzeniami afektywnymi była znacznie zredukowana. Uzyskane wyniki i wyciągnięte wnioski nadały nowy kierunek badaniom nad neurogenezą, w którym priorytetem stała się ocena wpływu i ewentualne możliwości zastosowania leków psychotropowych jako stymulatorów neurogenezy [21,74]. Neuromodulacyjne właściwości neuroleptyków, normotymików i antydepresantów wynikają z ich zdolności do zwiększania ekspresji czynników neurotroficznycy, indukowania mechanizmów neuroprotekcyjnych i spowalniania procesu śmierci i zaniku neuronów [21,22].

Antydepresanty

Leki przeciwdepresyjne stymulujące proliferację NSC to: selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny, inhibitory monoaminooksydazy i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny [35]. Badania potwierdzające ich udział w neurogenezie wykazały wzrost poziomu proliferacji NSC po długotrwałym stosowaniu fluoksetyny, tranilcyprominy i reboksetyny. Po aplikacji leków przez 2-4 tygodnie zaobserwowano zwiększoną o 20-40% liczbę nowych neuronów [48]. Wykazano także brak bezpośredniego wpływu leków przeciwdepresyjnych na szybkość dojrzewania, różnicowanie i przeżywalność

nowych komórek [70]. Mechanizm pobudzania proliferacji polega na zwiększeniu ekspresji BDNF, aktywacji szlaku cAMP przez podwyższenie fosforylacji czynnika transkrypcyjnego CREB (CREB – cAMP response element-binding protein) [21], a także w wyniku aktywacji receptora 5-HT_{1A} [36].

Leki normotymiczne

Leki normotymiczne, potocznie zwane stabilizatorami nastroju, wywierają podobnie jak antydepresanty pozytywny wpływ na proces neurogenezy. Dotychczasowe badania wskazują na dodatnie działanie walproinianu i soli litu. Mechanizm stymulacji neurogenezy z ich udziałem polega na pośredniej regulacji wielu czynników neuroprotektoryjnych, m.in. ekspresji BDNF oraz aktywności kinazy białkowej C [49]. Ponadto lit hamuje syntezę glikogenu GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3 β) oraz podnosi stężenie β -katenin [25], które syntezują *de novo* BDNF, VEGF, IGF-I i IGF-II [72]. Działanie neurogenne normotymików nie sprowadza się jedynie do podniesienia aktywności proliferacyjnej NSC, ale także pozytywnie wpływa na dojrzewanie i przeżywalność nowych komórek nerwowych. Funkcjonalne aspekty neurogenezy stymulowanej solami litu oceniono u myszy mających deficyty poznawcze wywołane chorobą Alzheimera lub upośledzeniem. Badania wykazały, że nowo powstałe neurony w zakręcie zębatym hipokampa mogą się przyczynić do poprawy zdolności zapamiętywania i uczenia się [25].

Leki przeciwpsychotyczne

Leki, którym należy poświęcić szczególną uwagę w aspekcie neurogenezy to leki przeciwpsychotyczne, których działanie wyraźnie podwyższa tempo neurogenezy w mózgu dorosłych ssaków i wiąże się ze wzrostem przeżywalności nowo wytworzonych komórek. Badania nad neurogenезą wieku dorosłego i jej modulacją pod wpływem leków antypsychotycznych dotyczą m.in. zastosowania olanzapiny, klozapiny, haloperydolu i risperidonu [17,39,73,74].

Olanzapina i risperidon w znacznym stopniu potęgują proliferację komórek, głównie w strefie SVZ. Odpowiedzialne są za 2-3-krotny wzrost zdolności podziałowych tego regionu [73,74]. Klozapina odznacza się proneurogenym wpływem, szczególnie w obszarze zakrętu zębatego hipokampa. Schemat aplikacji 0,5 mg klozapiny na kilogram masy ciała szczura w pojedynczej dawce jeden raz dziennie przez trzy tygodnie uwidocznili wzrost proliferacji w strefie SGZ o 268%. Zastosowanie znacznie wyższej dawki, tj. 2mg/kg masy ciała nie zmieniło aktywności proliferacyjnej, zatem pożądany skutek był uzależniony od małej dawki klozapiny i długotrwałego stosowania [34]. Wykazano również, że klozapina nie ma wpływu na przeżywalność młodych neuronów, a jej udział w neurogenезie obejmuje jedynie znaczne podniesienie aktywności podziałowej NSC [34]. Neuromodulacyjne właściwości haloperydolu są widoczne głów-

nie w regionie SGZ, w którym wykazano znaczny wzrost potencjału proliferacyjnego NSC po zastosowaniu leku. Przyjęcie odpowiedniego schematu dawkowania leku spowodowało podwyższenie aktywności podziałowej w zakręcie zębatym hipokampa prawie o 70%. Podobnie jak w przypadku klozapiny, najbardziej pożądany jest długotrwały system dawkowania leku [17,39,41].

Mechanizm oddziaływania neuroleptyków na neurogenезę nie jest wyjaśniony. Wiadomo, że olanzapina zwiększa ekspresję neurotrofin, zwłaszcza BDNF i NGF, podwyższa także aktywność antyapoptotycznych białek rodziny Bcl-2. Risperidon wpływa na ekspresję białek antyapoptotycznych rodziny Bcl-2, neurotrofin, głównie VEGF i NGF, oraz obniża toksyczne działanie NO. Ponadto, risperidon aktywuje szlak cAMP przez fosforylację białka CREB, a także podnosi ekspresję metaloproteinazy MMP-2, niezbędnej do przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej, zmieniając strukturę mikrośrodowiska NSC, które może spowodować proliferację, migrację lub apoptozę komórek macierzystych mózgu. Działanie klozapiny charakteryzuje się podwyższeniem ekspresji neurotrofiny FGF-2. Właściwości proneurogenne neuroleptyków wynikają także ze zdolności modulacji transmisji serotoninerгіcznej [22,39,73,74].

Neuroleptykiem o nieco innym mechanizmie działania jest haloperydol, którego wpływ na proliferację NSC polega głównie na zdolności blokowania receptorów dopaminergicznycн D₂. Neuronalne komórki macierzyste w strefie SVZ mają liczne receptory D₂, a ich stymulacja hamuje zdolności proliferacyjne. Przez zastosowanie haloperydolu możliwe jest zablokowanie receptorów D₂, a tym samym uniknięcie negatywnego wpływu dopaminy na potencjał mitotyczny NSC [41]. Haloperydol wpływa także na wzrost stężenia prolaktyny, która również ma proneurogenne właściwości, a jej pozytywny wpływ potwierdza podwyższenie tempa neurogenezy o 65% u ciężarnych samic myszy [64]. Prolaktyna wpływa zarówno bezpośrednio jak i pośrednio na proliferację NSC. Działanie bezpośrednie zachodzi przez receptory prolaktynowe obecne na neuronalnych komórkach macierzystych. Prolaktyna może ponadto modulować proliferację NSC pośrednio zwiększając ekspresję antyapoptotycznych białek rodziny Bcl-2 [65]; haloperydol podnosi ekspresję metaloproteinazy MMP-2 i czynnika wzrostu NGF [39].

Leki hamujące aktywność proliferacyjną w dorosłym mózgu

Oprócz leków mających pozytywne działanie w procesie neurogenezy nie można pominąć farmaceutyków, które negatywnie wpływają i zaburzają aktywne tworzenie się komórek nerwowych w dojrzałym mózgu. Lekami hamującymi neurogenезę są m.in. opioidy; długotrwałe podawanie morfiny lub heroiny obniża tempo proliferacji i przeżywalność nowych neuronów w hipokampie dorosłego szczura, aż o 45% [23]. Inhibicja neurogenezy w hipokampie może być także spowodowana stosowa-

niem leków przeciwpadaczkowych – fenobarbitalu i klonazepamu, które podawane młodym szczurom obniżają neurogenezę prawie o 60%. Badania wykazały negatywny wpływ tych leków na młode osobniki, a wywołane zmiany utrzymują się także w okresie dorosłym i po ich odstawieniu [13].

Silnymi inhibitorami neurogenety są też leki z grupy inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2): nimesulid i meloksykam, które mogą całkowicie zahamować neurogenezę w SVZ już po 5 dniach stosowania. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów spowolnienia proliferacji jest obniżenie aktywności mikrogleju [30]. Niekorzystny wpływ na powstawanie nowych komórek nerwowych w SGZ zauważono po zastosowaniu niektórych leków cytostatycznych, takich jak cyklofosfamid i metotreksat [62,77].

PODSUMOWANIE

Dzięki obecności neuronalnych komórek macierzystych w dojrzałym mózgowiu ssaków nowe komórki nerwowe mogą powstawać przez całe życie, a wraz z upływem lat obniża się jedynie ich tempo namnażania. Zaawansowane techniki badawcze umożliwiły poznanie wielu substancji egzo- i endogennych, które mogą stymulować neurogenezę w dorosłym mózgu.

Stwarzają perspektywy poprawy właściwości regeneracyjnych mózgowia. Wśród czynników regulujących neurogenezę wieku dorosłego w szczególności wymienić należy leki stosowane w praktyce psychiatrycznej, które mają właściwości proneurogenne i skutecznie podnoszą liczbę nowych komórek nerwowych, a także zwiększają ich przeżywalność. Ponadto w regulację neurogenety dorosłych ssaków są zaangażowane niektóre procesy patologiczne, zachodzące w mózgowiu, które oprócz negatywnego wpływu mają także zdolność indukcji proliferacji NSC. Mechanizm proneurogennego działania leków psychotropowych i procesów patologicznych wiąże się ze wzrostem stężenia niektórych neurotrofin, hormonów, a także podwyższeniem ekspresji antyapoptotycznego białka Bcl-2 i metaloproteiny MMP-2. Zmniejszenie neurogenety bezpośrednio jest związane z nadmiernym spożywaniem alkoholu, starzeniem się, stresem, zaburzeniami gospodarki hormonalnej a także przyjmowaniem niektórych leków, np. cytostatyków, inhibitorów COX-2 i opioidów. Proneurogenne działanie scharakteryzowanych czynników, sugeruje ich duży potencjał terapeutyczny oraz stwarza nowe perspektywy na skuteczną i nowoczesną terapię wielu schorzeń neuropsychiatrycznych. Ponadto może się istotnie przyczynić do wyjaśnienia patogenezy chorób związanych z proliferacją i degeneracją komórek dorosłego mózgowia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abrous D.N., Koehl M., Le Moal M.: Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol. Rev.*, 2005; 85: 523-569
- [2] Altman J., Das G.D.: Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature*, 1965; 207: 953-956
- [3] Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M.: Neurogenesis in adult subventricular zone. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 629-634
- [4] Balu D.T., Lucki I.: Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2009; 33: 232-252
- [5] Banas M., Hery M., Printemps R., Daszuta A.: Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology*, 2004; 29: 450-460
- [6] Bauer S., Patterson P.H.: Leukemia inhibitory factor promotes neural stem cell self-renewal in the adult brain. *J. Neurosci.*, 2006; 26: 12089-12099
- [7] Belvindrah R., Hankel S., Walker J., Patton B.L., Müller U.: β 1 integrins control the formation of cell chains in the adult rostral migratory stream. *J. Neurosci.*, 2007; 27: 2704-2717
- [8] Bennett L., Yang M., Enikolopov G., Iacovitti L.: Circumventricular organs: a novel site of neural stem cells in the adult brain. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2009; 41: 337-347
- [9] Berg D.A., Belnoue L., Song H., Simon A.: Neurotransmitter-mediated control of neurogenesis in the adult vertebrate brain. *Development*, 2013; 140: 2548-2561
- [10] Bruno P., Carreira, A.I., Santos, Caetana M., Araújo C., Araújo I.M.: Neural stem cells – new perspectives. W: Bonfanti L. (red.), *Neural Stem Cells – New Perspectives*, Wyd. INTECH, 2013: 163-180
- [11] Cajal S.R.: *Degeneration and regeneration of the nervous system*. Haffner Publishing Co. New York, New York, USA, 1928: 750
- [12] Cameron H.A., Hazel T.G., McKay R.D.: Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters. *J. Neurobiol.*, 1998; 36: 287-306
- [13] Chen J., Cai F., Cao J., Zhang X., Li S.: Long-term antiepileptic drug administration during early life inhibits hippocampal neurogenesis in the developing brain. *J. Neurosci. Res.*, 2009; 87: 2898-2907
- [14] Cohen P., Ocran I., Fielder P.J., Neely E.K., Gargosky S.E., Deal C.I., Ceda G.P., Youngman O., Pham H., Lamson G., Giudice L.C., Rosenfeld R.G.: Insulin-like growth factors (IGFs): implications for aging. *Psychoneuroendocrinology*, 1992; 17: 335-342
- [15] Crews F.T., Nixon K.: Alcohol, neural stem cells, and adult neurogenesis. *Alcohol Res. Health*, 2003; 27: 197-204
- [16] Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z.: Stroke-induced neurogenesis in aged brain. *Stroke*, 2005; 36: 1790-1795
- [17] Dawirs R.R., Hildebrandt K., Teuchert-Noodt G.: Adult treatment with haloperidol increases dentate granule cell proliferation in the gerbil hippocampus. *J. Neural Transm.*, 1998; 105: 317-327
- [18] Doetsch F., Caillé I., Lim D.A., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A.: Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 1999; 97: 703-716
- [19] Doetsch F., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A.: Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J. Neurosci.*, 1997; 17: 5046-5061
- [20] Duan X., Kang E., Liu C.Y., Ming G.L., Song H.: Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2008; 18: 108-115

- [21] Duman R.S., Malberg J., Nakagawa S.: Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 299: 401-407
- [22] Duman R.S., Nakagawa S., Malberg J.: Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2001; 25: 836-844
- [23] Eisch A.J., Barrot M., Schad C.A., Self D.W., Nestler E.J.: Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 7579-7584
- [24] Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H.: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.*, 1998; 4: 1313-1317
- [25] Fiorentini A., Rosi M.C., Grossi C., Luccarini I., Casamenti F.: Lithium improves hippocampal neurogenesis, neuropathology and cognitive functions in APP mutant mice. *PLoS One*, 2010; 5: e14382
- [26] Fuster-Matanzo A., Llorens-Martín M., Hernández F., Avila J.: Role of neuroinflammation in adult neurogenesis and Alzheimer disease: therapeutic approaches. *Mediators Inflamm.*, 2013; 2013: 260925
- [27] Galea L.A., Spritzer M.D., Barker J.M., Pawluski J.L.: Gonadal hormone modulation of hippocampal neurogenesis in the adult. *Hippocampus*, 2006; 16: 225-232
- [28] Garcion E., Halilagic A., Faissner A., French-Constant C.: Generation of an environmental niche for neural stem cell development by the extracellular matrix molecule tenascin C. *Development*, 2004; 131: 3423-3432
- [29] Gascon E., Vutskits L., Kiss J.Z.: The role of PSA-NCAM in adult neurogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010; 663: 127-136
- [30] Goncalves M.B., Williams E.J., Yip P., Yáñez-Muñoz R.J., Williams G., Doherty P.: The COX-2 inhibitors, meloxicam and nimesulide, suppress neurogenesis in the adult mouse brain. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 159: 1118-1125
- [31] Gould E.: How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nat. Rev. Neurosci.*, 2007; 8: 481-488
- [32] Gould E., Gross C.G.: Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. *J. Neurosci.*, 2002; 22: 619-623
- [33] Gójska A., Nyka W.M.: Komórki macierzyste w udarze mózgu. *Choroby Serca Naczyń*, 2010; 7: 23-31
- [34] Halim N.D., Weickert C.S., McClintock B.W., Weinberger D.R., Lipska B.K.: Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 2004; 29: 1063-1069
- [35] Hunsberger J., Austin D.R., Henter I.D., Chen G.: The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2009; 11: 333-348
- [36] Jacobs B., Tanapat P., Reeves A., Gould E.: Serotonin stimulates the production of new hippocampal granule neurons via the 5HT1A receptor in the adult rat. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1998; 23: 1992
- [37] Jin K., Zhu Y., Sun Y., Mao X.O., Xie L., Greenberg D.A.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 11946-11950
- [38] Kaplan M.S., Hinds J.W.: Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science*, 1977; 197: 1092-1094
- [39] Keilhoff G., Grecksch G., Bernstein H.G., Roskoden T., Becker A.: Risperidone and haloperidol promote survival of stem cells in the rat hippocampus. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2010; 260: 151-162
- [40] Kim H.M., Qu T., Kriho V., Lacor P., Smalheiser N., Pappas G.D., Guidotti A., Costa E., Sugaya K.: Reelin function in neural stem cell biology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 4020-4025
- [41] Kippin T.E., Kapur S., van der Kooy D.: Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs. *J. Neurosci.*, 2005; 25: 5815-5823
- [42] Kornack D.R., Rakic P.: The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 4752-4757
- [43] Kuhn H.G., Winkler J., Kempermann G., Thal L.J., Gage F.H.: Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain. *J. Neurosci.*, 1997; 17: 5820-5829
- [44] Lenington J.B., Yang Z., Conover J.C.: Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2003; 1: 99
- [45] Lichtenwalner R.J., Parent J.M.: Adult neurogenesis and the ischemic forebrain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2006; 26: 1-20
- [46] Liu J., Solway K., Messing R.O., Sharp F.R.: Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J. Neurosci.*, 1998; 18: 7768-7778
- [47] Lucassen P.J., Meerlo P., Naylor A.S., van Dam A.M., Dayer A.G., Fuchs E., Oomen C.A., Czéh B.: Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2010; 20: 1-17
- [48] Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Duman R.S.: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 9104-9110
- [49] Manji H.K., Chen G.: PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol. Psychiatry*, 2002; 7 (Suppl. 1): S46-S56
- [50] Mercier F., Hatton G.L.: Connexin 26 and basic fibroblast growth factor are expressed primarily in the subpial and subependymal layers in adult brain parenchyma: roles in stem cell proliferation and morphological plasticity? *J. Comp. Neurol.*, 2001; 431: 88-104
- [51] Ming G.L., Song H.: Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 2011; 70: 687-702
- [52] Mirzadeh Z., Merkle T.F., Soriano-Navarro M., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A.: Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell*, 2008; 3: 265-278
- [53] Mobley A.K., Tchaicha J.H., Shin J., Hossain M.G., McCarty J.H.: $\beta 8$ integrin regulates neurogenesis and neurovascular homeostasis in the adult brain. *J. Cell Sci.*, 2009; 122: 1842-1851
- [54] Nixon K., Crews F.T.: Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurochem.*, 2002; 83: 1087-1093
- [55] Okano H., Sakaguchi M., Ohki K., Suzuki N., Sawamoto K.: Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms. *J. Neurochem.*, 2007; 102: 1459-1465
- [56] Okano H., Sawamoto K.: Neural stem cells: involvement in adult neurogenesis and CNS repair. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2008; 363: 2111-2122
- [57] Parent J.M., Jessberger S., Gage F.H., Gong C.: Is neurogenesis reparative after status epilepticus? *Epilepsia*, 2007; 48 (Suppl. 8): 69-71
- [58] Rice C.M., Halfpenny C.A., Scolding N.J.: Stem cells for the treatment of neurological disease. *Transfus. Med.*, 2003; 13: 351-361
- [59] Riquelme P.A., Drapeau E., Doetsch F.: Brain micro-ecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2008; 363: 123-137
- [60] Schlett K.: Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2006; 6: 949-960
- [61] Schoenfeld T.J., Gould E.: Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp. Neurol.*, 2012; 233: 12-21

- [62] Seigers R., Schagen S.B., Beerling W., Boogerd W., van Tellingen O., van Dam F.S., Koolhaas J.M., Buwalda B.: Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat. *Behav. Brain Res.*, 2008; 186: 168-175
- [63] Seri B., García-Verdugo J.M., McEwen B.S., Alvarez-Buylla A.: Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 7153-7160
- [64] Shingo T., Gregg C., Enwere E., Fujikawa H., Hassam R., Geary C., Cross J.C., Weiss S.: Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science*, 2003; 299: 117-120
- [65] Torner L., Karg S., Blume A., Kandasamy M., Kuhn H.G., Winkler J., Aigner L., Neumann I.D.: Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *J. Neurosci.*, 2009; 29: 1826-1833
- [66] Tozuka Y., Fukuda S., Namba T., Seki T., Hisatsune T.: GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron*, 2005; 47: 803-815
- [67] Turllejski K., Djavadian R.: Life-long stability of neurons: a century of research on neurogenesis, neuronal death and neuron quantification in adult CNS. *Prog. Brain Res.*, 2002; 136: 39-65
- [68] Uchida N., Kiuchi Y., Miyamoto K., Uchida J., Tobe T., Tomita M., Shioda S., Nakai Y., Koide R., Oguchi K.: Glutamate-stimulated proliferation of rat retinal pigment epithelial cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998; 343: 265-273
- [69] Valenzuela M., Sidhu K., Dean S., Sachdev P.: Neural stem cell therapy for neuropsychiatric disorders. *Acta Neuropsychiatr.*, 2007; 19: 11-26
- [70] Veena J., Rao B.S., Srikumar B.N.: Regulation of adult neurogenesis in the hippocampus by stress, acetylcholine and dopamine. *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, 2011; 2: 26-37
- [71] Vicini S.: The role of GABA and glutamate on adult neurogenesis. *J. Physiol.*, 2008; 586: 3737-3738
- [72] Wada A.: Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3 β , β -catenin, and neurotrophin cascades. *J. Pharmacol. Sci.*, 2009; 110: 14-28
- [73] Wakade C.G., Mahadik S.P., Waller J.L., Chiu F.C.: Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J. Neurosci. Res.*, 2002; 69: 72-79
- [74] Wang H.D., Dunnavant F.D., Jarman T., Deutch A.Y.: Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology*, 2004; 29: 1230-1238
- [75] Wang T.W., Zhang H., Gyetko M.R., Parent J.M.: Hepatocyte growth factor acts as a mitogen and chemoattractant for postnatal subventricular zone-olfactory bulb neurogenesis. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2011; 48: 38-50
- [76] Xu J.C., Xiao M.F., Jakovcevski I., Sivukhina E., Hargus G., Cui Y.F., Irintchev A., Schachner M., Bernreuther C.: The extracellular matrix glycoprotein tenascin-R regulates neurogenesis during development and in the adult dentate gyrus of mice. *J. Cell Sci.*, 2014; 127: 641-652
- [77] Yang M., Kim J.S., Song M.S., Kim S.H., Kang S.S., Bae C.S., Kim J.C., Wang H., Shin T., Moon C.: Cyclophosphamide impairs hippocampus-dependent learning and memory in adult mice: Possible involvement of hippocampal neurogenesis in chemotherapy-induced memory deficits. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2010; 93: 487-494
- [78] Zafra F., Castrén E., Thoenen H., Lindholm D.: Interplay between glutamate and g-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 10037-10041
- [79] Zhao C., Deng W., Gage F.H.: Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 2008; 132: 645-660

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.