

# Rola czynników zapalnych w patogenezie chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego

Marta Matławska<sup>1,B,C,D,F</sup>, Tomasz Neugebauer<sup>2,B,C,D,F</sup>, Anna Sulek<sup>2,A,E,F</sup>

ORCID: 0000-0003-4310-5091 ORCID: 0000-0002-6375-3793 ORCID: 0000-0003-2975-4888

<sup>1</sup>Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa,

<sup>2</sup>Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v29.1.2023.2/m.matlawska/t.neugebauer/a.sulek

## STRESZCZENIE

**Rola czynników zapalnych w patogenezie chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego**

Matławska M.<sup>1</sup>, Neugebauer T.<sup>2</sup>, Sulek A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, <sup>2</sup>Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa

Review of Medical Practice, 2023; Vol. XXIX, No. 1

Choroby neurozwyrodnieniowe są jednymi z częściej występujących schorzeń układu nerwowego, a ich etiologia w większości przypadków opiera się na interakcji podłoża genetycznego z czynnikami środowiskowymi. Najczęściej mają przebieg nieuleczalny, postępujący oraz wyniszczający dla pacjenta. Jedną z teorii wyjaśniających występowanie procesów neurozwyrodnieniowych w OUN jest teoria przewlekłego zapalenia, która wskazuje na rolę cytokin i czynników apoptotycznych uwalnianych w wyniku aktywacji procesów zapalnych w komórkach mikrogleju i astrocytach. Na szczególną uwagę zasługują również alarminy pochodzenia mitochondrialnego, które mogą wpływać m.in. na formowanie się inflamasomu i aktywację procesów zapalnych. Zaburzenia funkcji mitochondriów towarzyszą patogenezie takich chorób neurozwyrodnieniowych, jak m.in.: stwardnienie zanikowe boczne, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, choroba Huntingtona, udar niedokrwienny mózgu czy schizofrenia.

Homeostazę OUN utrzymuje zintegrowana sieć neuro-immuno-endokrynną, a do interakcji między poszczególnymi elementami dochodzi za pośrednictwem wielu mediatorów pro- i przeciwzapalnych, hormonów oraz neuropeptydów. Kluczową rolę odgrywają cytokiny, zwłaszcza interleukina 1 $\alpha$  i 1 $\beta$  (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8), czynnik martwicy nowotworów (TNF $\alpha$ ) oraz prostaglandyna E2. Te oraz inne czynniki są produkowane przede wszystkim przez komórki mikrogleju. Astrocyty, podobnie jak komórki mikrogleju, mogą wzmacniać odpowiedź prozapalną, wydzielając liczne mediatory (cytokiny, chemokiny, NO), oraz wywoływać efekt wygaszający zapalenie. Kolejnym elementem procesu neurozapalenia są inflamasomy, czyli kompleksy multimericznych białek powstających w reakcji na różnorodne bodźce fizjologiczne i patogenne w parenchymie centralnego układu nerwowego, komórkach mikrogleju i astrocytach. Ze względu na tak skomplikowane procesy poznanie mechanizmów neuroprotekcji związanej z naturalnymi procesami obronnymi organizmu, rozwój diagnostyki i działań prewencyjnych wydają się obiecującym kierunkiem badań.

**Słowa kluczowe:** neurozapalenie, choroby neurozwyrodnieniowe, mikroglej, cytokiny, inflamasom

## SUMMARY

**The role of the neuroinflammatory factors in pathogenesis of the neurodegenerative disorders**

Matławska M.<sup>1</sup>, Neugebauer T.<sup>2</sup>, Sulek A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw

Review of Medical Practice, 2023; Vol. XXIX, No. 1

Neurodegenerative diseases are one of the most common disorders of the nervous system, and their etiology is based on the interaction of the genetic background with environmental factors in most cases. Usually, they have an incurable, progressive and devastating course. One of the theories explaining the occurrence of neurodegeneration in the CNS is the theory of chronic inflammation, which points to the role of cytokines and apoptotic factors released as a result of the activation of inflammatory processes in microglial cells and astrocytes. Moreover, there are also the alarmins of mitochondrial origin, which may affect the formation of the inflammasome and the activation of inflammatory processes. Mitochondrial dysfunction is known to be associated with the pathogenesis of such neurodegenerative diseases as amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's, Alzheimer's or Huntington's disease, ischemic stroke, or schizophrenia.

Central nervous system homeostasis is maintained by an integrated neuro, immune, and endocrine network, and the interaction between individual elements occurs through several pro- and anti-inflammatory mediators, hormones, and neuropeptides. Cytokines play a key role in this interaction, especially interleukin 1 $\alpha$  and 1 $\beta$ , interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor alpha, and prostaglandin E2. These and other factors are produced primarily by microglial cells. Astrocytes, similarly to microglial cells, may enhance the pro-inflammatory response by secreting numerous mediators (cytokines, chemokines, NO) and induce an inflammatory suppressive effect. Another element of the neuroinflammation are inflammasomes, i.e., complexes of multimeric proteins formed in response to various physiological and pathogenic stimuli in the CNS parenchyma, microglial cells, and astrocytes. Due to such complex processes, understanding the mechanisms of neuroprotection, the development of diagnostics and preventive actions seems to be a promising research direction.

**Key words:** neuroinflammation, neurodegenerative disorders, microglia, cytokines, inflammasome

Choroby neurozwyrodnieniowe są jednymi z częściej występujących schorzeń układu nerwowego. Szacuje się, że dotyczą ok. 50 mln ludzi na świecie. Światowa Organizacja Zdrowia prognozuje, że do 2050 r. 100 mln osób będzie zmagало się z chorobą *Alzheimera*, a 12 mln – z chorobą *Parkinsona* [1,2,3]. Następstwem wzrostu odsetka pacjentów z chorobami neurozwyrodnieniowymi są zwiększone koszty ochrony zdrowia oraz obciążenia socjoekonomiczne. Etiologia chorób neurozwyrodnieniowych jest wieloczynnikowa i wciąż nie do końca poznana, w większości przypadków opiera się na interakcji podłoża genetycznego z podłożem środowiskowym. Wiadomo, że istnieje wiele czynników mających bezpośredni oraz pośredni wpływ na obraz kliniczny tych chorób, włączając m.in. wiek, płeć, predyspozycje osobnicze, narażenie na niekorzystne czynniki fizyczne oraz chemiczne, choroby współistniejące czy sposób odżywiania [4]. Niestety, większość chorób neurozwyrodnieniowych ma nieuleczalny, postępujący oraz wyniszczający dla pacjenta przebieg. Dostępne farmakoterapie skupiają się na leczeniu objawowym, ponadto skutki uboczne ich stosowania generują znaczne koszty. Postęp w badaniach nad neurozwyrodnieniem i jego molekularnymi podstawami jest znaczący, lecz na razie w niewielkim stopniu przekłada się na obecne możliwości terapeutyczne. Również specjalistyczna diagnostyka tego schorzenia nie zawsze jest wykonywana rutynowo, poza tym jest procesem wieloetapowym oraz skomplikowanym, dodatkowo wymaga też dużego nakładu finansowego. Obiecującym kierunkiem badań wydaje się poznanie mechanizmów neuroprotekcji związanej z naturalnymi procesami obronnymi organizmu, rozwój diagnostyki w tym zakresie oraz położenie nacisku na działania prewencyjne.

Większość chorób neurozwyrodnieniowych rozwija się bardzo powoli, latami nie dając objawów. Zmiany degeneracyjne w OUN są wykrywane z użyciem specjalistycznych narzędzi, jak: neuroobrazowanie struktur mózgu np. metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET); badania genetyczne, badania histologiczne. Postawienie ostatecznej diagnozy jest trudne (zwłaszcza na wstępnym etapie choroby) i często oddalone w czasie – średni czas potrzebny do otrzymania właściwego rozpoznania wynosi 4 lata (w tym okresie pacjent dostaje średnio 2-3 błędne diagnozy) [5]. Stąd też poszukuje się metod diagnostycznych, które z jednej strony umożliwiłyby usprawnienie procesu diagnostycznego z łatwo dostępnego materiału, a z drugiej strony pozwoliłyby na prognozowanie w ujęciu wieloletnim zmian w obrazie klinicznym u pacjentów chorych i z grupy ryzyka (bezobjawowych).

Jedną z teorii mających wyjaśnić rozwój i nasilenie procesów neurozwyrodnieniowych w OUN jest teoria przewlekłego zapalenia, która opiera się na roli

cytokin i czynników apoptotycznych uwalnianych w wyniku aktywacji procesów zapalnych w komórkach mikrogleju i astrocytach, a prowadzących do uszkodzenia i obumierania neuronów. Zapalenie jest naturalnym procesem będącym reakcją na czynniki zaburzające homeostazę organizmu, takie jak: urazy (mechaniczne, termiczne, chemiczne), zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) lub reakcje autoimmunizacji. Krótkotrwała odpowiedź zapalna prowadzi zazwyczaj do „naprawy” uszkodzonej tkanki, natomiast przewlekłe zapalenie, rozwijające się na skutek ciągłego działania czynnika immunogenego, może powodować jej degenerację i śmierć. Szczególną rolę w chorobach neurozwyrodnieniowych przypisuje się procesom zapalnym związanym ze starzeniem się organizmu (*inflammaging*) [6]. Przewlekły, sterylny stan zapalny rozwija się na skutek osłabienia mechanizmów naprawczych i deregulacji szlaków metabolicznych związanych z działaniem czynników stresogennych dla organizmu, m.in. środowiskowych, genetycznych i epigenetycznych [7]. Nasilenie zmian neurozwyrodnieniowych może być skorelowane z wpływem obwodowych mediatorów zapalnych uwalnianych w wyniku np. infekcji czy rozwoju choroby przewlekłej. Stąd nie ma jednoznacznej definicji neurozapalenia, którego mechanizmy wciąż pozostają nie do końca wyjaśnione.

## PROCES ZAPALNY A NEUROZWYRODNIENIE

Klasyczny model obwodowej odpowiedzi zapalnej na antygen w celu jego „szybkiej” inaktywacji wykorzystuje działanie mechanizmów wrodzonej i nabytej odporności organizmu z objawami towarzyszącymi kaskadzie zapalenia, takimi jak: ból, gorączka, obrzęk czy przekrwienie. Natomiast mechanizmy odpowiedzialne za rozwój neurozapalenia wciąż nie są do końca wyjaśnione. Zwyczajowo terminem „neurozapalenie” określa się lokalny proces zachodzący w OUN będący reakcją na infekcję wywołaną przez: czynnik zakaźny (bakterie, wirusy, pierwotniaki, grzyby), toksyny, uraz mechaniczny, udar niedokrwienny, encefalopatię spowodowaną wirusem HIV czy w przebiegu stwardnienia rozsianego, w którym biorą udział komórki mikrogleju, astrocyty oraz napływające z obwodu limfocyty, a którego celem jest inaktywacja i eliminacja źródła zagrożenia i przywrócenie homeostazy [8,9].

Szczególnym rodzajem inicjatorów aktywacji mechanizmów zapalenia są tzw. alarminy (inaczej DAMPs – *damage associated molecular patterns*), czyli endogenne białka uwalniane podczas uszkodzenia lub śmierci komórki, które mogą następnie uruchamiać, poprzez receptory rozpoznające patogeny (PRR), nieswoiste mechanizmy odpowiedzi immunologicznej.

W etiopatogenezie chorób neurozwyrodnieniowych na szczególną uwagę zasługują alarminy pochodzenia mitochondrialnego, które mogą wpływać m.in. na formowanie się inflamasomu i aktywację procesów zapalnych. Zaburzenia funkcji mitochondriów towarzyszą patogenezie takich chorób neurozwyrodnieniowych, jak m.in.: stwardnienie zanikowe boczne (SLA), choroba Parkinsona (PD), choroba *Alzheimera* (AD), choroba *Huntingtona* (HD), udar niedokrwienny mózgu czy schizofrenia. Neurony jako komórki mające bardzo duże zapotrzebowanie energetyczne i bogate w mitochondria są szczególnie narażone na skutki zaburzeń mitochondrialnych. Chociaż związek pomiędzy dysfunkcją mitochondriów a progresją procesów neurozwyrodnieniowych przy znacznym udziale procesów zapalnych nie jest szczegółowo poznany i wyjaśniony, to jednak wskazuje się na silną korelację pomiędzy stopniem uszkodzenia mitochondriów a aktywacją odpowiedzi zapalnej. Z jednej strony zaburzenia mitochondrialne mogą aktywować procesy zapalne prowadzące w konsekwencji do obumierania komórek nerwowych, z drugiej strony czynniki zapalne mogą powodować uszkodzenia tych organelli i ich postępującą degenerację. Dysfunkcje mitochondriów pociągające za sobą utratę integralności ich błony komórkowej (np. akumulacja mutacji mtDNA czy nadmierna produkcja ROS) prowadzą do uwolnienia ligandów mitochondrialnych (wspomnianych alarmin/DAMPs) do cytoplazmy lub poza obszar komórki. Ze względu na pochodzenie mitochondriów od bakterii symbiontycznych układ immunologiczny błędnie rozpoznaje uwolnione ligandy (bądź nawet całe organellum) jako "patogeny" o charakterze bakteryjnym i uruchamia mechanizmy zapalne wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. mtDNA uwolniony do cytoplazmy w wyniku zmian przepuszczalności błony mitochondrialnej (przy udziale proapoptycznych białek Bak i Bax) aktywuje m.in. kaskadę transdukcji sygnału w szlaku STING, w wyniku której dochodzi do wzrostu ekspresji genów interferonu (IFN), uruchamia kaskadę transdukcji sygnału poprzez receptor TLR9, która prowadzi do wzrostu syntezy cytokin prozapalnych, a także inicjuje formowanie się inflamasomu NLRP3 [10]. W procesie neurozwyrodnieniowym stan zapalny ma charakter przewlekły, z niskim nasileniem zmian zapalnych stopniowo prowadzących do obumierania neuronów. Nie ma on samoo graniczającego charakteru; obserwuje się zaburzony stosunek populacji komórek zapalnych (ciągła rekrutacja i utrzymywanie się w miejscu zapalenia) do makrofażów o fenotypie regeneracyjnym. Neurozapalenie związane z neurozwyrodnieniem charakteryzuje się również brakiem infiltracji OUN przez obwodowe komórki odpornościowe. Brak napływu komórek z obwodu nie wyklucza jednak wpływu obwodowych czynników zapalnych na proces toczący się w OUN.

Układ nerwowy jest obszarem wymagającym ścisłej kontroli pod względem nasilenia odpowiedzi zapalnej na czynnik immunogeny – wynika to z konieczności protekcji neuronów i oligodendrocytów (które nie mają potencjału regeneracyjnego) przed skutkami nadmiernej reakcji zapalnej. Jednym z jej kluczowych elementów jest istnienie bariery krew-mózg (BBB – *blood-brain barrier*) składającej się z komórek endotelialnych naczyń włosowatych mózgu o specyficznej budowie, pericytów i astrocytów [11]. Struktura ta jest ulokowana ściśle pomiędzy tkanką nerwową a krwią. Jej zadaniem jest fizyczne odgraniczenie struktur mózgu od obwodowego układu krwionośnego charakteryzującego się znaczną dynamiką zmian biochemicznych. Dodatkowo BBB jest odpowiedzialna za utrzymanie homeostazy biochemicznego środowiska OUN i precyzyjnie kontroluje transport substancji pomiędzy obwodem a strukturami nerwowymi. Pierwotnie sądzono, że BBB jest szczelna, immunologicznie uprzywilejowana, nie wchodzi w interakcje z obwodowym układem limfatycznym oraz jest odporna na rozwój silnego stanu zapalnego [12]. Obecnie wiadomo, że BBB jest częścią zintegrowanej sieci neuro-immuno-endokrynej mającej na celu utrzymanie homeostazy OUN, a interakcje pomiędzy poszczególnymi układami zachodzą za pośrednictwem wielu mediatorów pro- i przeciwzapalnych, hormonów oraz neuropeptydów [13]. Kluczową rolę w tych interakcjach odgrywają cytokiny, zwłaszcza interleukina  $1\alpha$  i  $1\beta$  (IL- $1\alpha$ , IL- $1\beta$ ), interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8), czynnik martwicy nowotworów (TNF $\alpha$ ) oraz prostaglandyna E2 [14,15,16]. Cytokiny kojarzone są zazwyczaj z obwodowym układem krążenia jako element odpowiedzi immunologicznej produkowany przez różne typy komórek. Ośrodkowy układ nerwowy również wyposażony jest w immunokompetentne komórki zdolne do ekspresji cytokin: to astrocyty i mikroglej, zaangażowane w modulację odpowiedzi zapalnej w OUN. Receptory dla cytokin prozapalnych są zlokalizowane w strukturach mózgu, takich jak: wzgórze i podwzgórze, ciało migdałowate, hipokamp, most, mózdzek, przegroda, prążkowie (brzuszne, grzbietowe) oraz jądro łożyskowe prążka krańcowego [17,18].

Istnieje kilka mechanizmów oddziaływania cytokin obwodowych na OUN. Pierwszy z nich zakłada możliwość ich przechodzenia z krwi obwodowej do parenchymy mózgu w miejscach, w których szczelność BBB jest zmniejszona (np. w obrębie narządów okołokomorowych). Drugi mechanizm jest związany z oddziaływaniem cytokin obwodowych na włókna aferentne nerwu błędnego. Trzeci typ komunikacji zakłada transport za pośrednictwem białkowych transporterów błonowych zlokalizowanych w strukturze BBB [16]. Cytokiny mogą również oddziaływać na OUN poprzez modulację funkcjonowania szlaku kynureni-

nowego (KP). Jest to główna droga katabolicznych przemian L-tryptofanu do biologicznie czynnych metabolitów: kwasu kynureninowego (KYNA), kynureni-ny (KYN), kwasu chinolinowego (QUIN) oraz kwasu pikolinowego (PA). Kwas kynureninowy jest jednym z najważniejszych metabolitów KP, biorąc pod uwagę jego właściwości neuroprotektoryjne oraz przeciwzapal-kowe. Cytokiny prozapalne mogą pośrednio wpływać na syntezę metabolitów KP o działaniu neurotoksycz-ny, jak kwas chinolinowy, poprzez nadmierną akty-wację enzymu 2,3-dioksygenazy indoloaminy (IDO). U pacjentów cierpiących np. na: chorobę *Alzheimera*, chorobę *Parkinsona*, chorobę *Huntingtona* czy stward-nienie rozsiane, obserwuje się zaburzenia w funkcjo-nowaniu szlaku KP związane z przewlekłym stanem zapalnym polegające na przewodze syntezy metaboli-tów o działaniu neurotoksycznym nad syntezą meta-bolitów o działaniu neuroprotektoryjnym [19].

## FUNKCJONOWANIE KOMÓREK MIKROGLEJU JAKO ELEMENTU PROCESÓW ZAPALNYCH W OUN

W OUN wyróżnia się dwie zasadnicze kategorie ko-mórek: neurony oraz komórki neurogleju (mikroglej, astrocyty, oligodendrocyty i komórki ependymy). Mi-kroglej, jako składowa populacji osiadłych makrofagów układu immunologicznego organizmu, jest odpowie-dzialny za zachowanie homeostazy oraz kształtowa-nie odpowiedzi immunologicznej w OUN. Pierwotnie linia komórkowa mikrogleju wywodzi się z pęcherzyka żółtkowego, a różnicuje się podczas bardzo wczesnych etapów hematopoezy. Komórki mikrogleju stanowią do 20% komórek gleju ośrodkowego układu nerwowego [1]. Różnią się one morfologicznie w zależności od okresu rozwojowego mózgu. Przyjmuje się, że u osób zdrowych regeneracja mikrogleju, ze względu na szczel-ność bariery BBB i brak możliwości napływu komórek prekursorowych z zewnątrz, może zachodzić jedynie poprzez proliferację populacji komórek obecnych w OUN [20]. Komórki mikrogleju są zdolne do ekspre-sji szeregu związków o właściwościach cytokin i/lub cytotosyn, m.in.:  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16,  $TGF\beta$ , chemokin, FGF, PDGF, NGF, BDNF, pochodnych kwasu arachidonowego, NOS, ROS i wielu innych [2]. Ponadto w OUN mikroglej jest odpowiedzialny za prezentację antygenów przy udziale cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej MHC-I i MHC-II. Podczas embriogenezy OUN domi-nuje ameboidalna forma komórek, natomiast w rozwo-ju postnatalnym komórki mikrogleju przyjmują tzw. for-mę spoczynkową – o cienkich, mocno rozgałęzionych i długich wypustkach. Rolą komórek o rozgałęzionej morfologii jest: tworzenie optymalnego mikrośrodowiska sprzyjającego przeżyciu neuronów, sekrecja czynni-

ków neurotroficznych (np. NGF, bFGF), regulacja sy-naptogenezy oraz programowanej śmierci komórek [3]. Forma spoczynkowa przeważa w ukształtowanym, do-rośłym mózgu, jednak w warunkach zaburzonej ho-meostazy (uraz mechaniczny, infekcja, udar, obecność wtrętów białkowych o nieprawidłowej strukturze itp.) mikroglej dynamicznie zmienia swoją morfologię w kie-runku formy ameboidalnej [4,21]. Komunikacja mię-dzy komórkami mikrogleju jest możliwa dzięki sekrecji takich cząsteczek sygnałowych, jak: fraktalkina,  $TGF\beta$ , NGF, kwas glutaminowy, chemokiny czy nukleotydy [21]. Populacja mikrogleju nie jest z zasady wspierana przez napływ leukocytów obwodowych, jednak pod-czas zapalenia może dochodzić do „rozszerzenia” BBB i napływające monocyty z krwi mogą przeobra-zać się w makrofagi i infiltrować struktury OUN [22].

Badania dowodzą, że populacja mikrogleju może ulegać polaryzacji fenotypowej w dwojaki sposób – reprezentując fenotyp klasyczny ameboidalny (M1, zapalny), aktywowany na skutek działania czynników immunogennych, oraz fenotyp alternatywny (M2, prze-ciwzapalny), „wygaszający” zmiany zapalne i wspo-magający regenerację [23]. Jest to jednak koncepcja uproszczona, gdyż dany fenotyp spolaryzowanego mikrogleju w OUN i jego funkcje (pro- lub przeciwza-palne) są uzależnione od typu i etapu choroby zwy-rodzeniowej OUN [24]. Spolaryzowany mikroglej jest zdolny do dynamicznych zmian profilu transkrypcyj-nego oraz reorganizacji cytoszkieletu w celu zmiany wzorca ekspresji receptorów na powierzchni pobu-dzonych komórek. Zmiany te mają również na celu pobudzenie migracji komórek do źródła urazu i zwięk-szenie efektywnej fagocytozy [25,26,27]. Fenotyp M1 działa neurotoksycznie na tkanki bezpośrednio są-siadujące z ogniskiem urazu, indukując syntezę NO, ROS i prostaglandyn oraz prozapalnych cytokin, ta-kich jak: IL-1 $\beta$ , IL-6 i  $TNF\alpha$ . Celem jest szybka inak-tywacja i eliminacja źródła procesu neuropatologicz-nego. Fenotyp M2 natomiast jest odpowiedzialny za „porządkowanie” skutków działalności mikrogleju typu zapalnego. Komórki typu M2 w reakcji na stymulację przez IL-4 i IL-13 syntetyzują i uwalniają wiele cyto-kin o właściwościach przeciwzapalnych, takich jak np.: IL-10, czynniki troficzne oraz enzymy wspoma-gające rekonstrukcję tkanek (np. arginaza-1, chity-naza-3). Komórki te są również zaangażowane w fa-gocytozę resztek komórkowych i przywracanie ho-meostazy w strukturach OUN. Badania dowiodły rów-nież m.in. wpływ fenotypu M2 na regulację zjawiska neuroplastyczności w dorosłym mózgowiu oraz pra-widłowy przebieg przeobrażania się neuroblastów w neurony w procesie neurogenezy [18].

Istotną dla prawidłowego funkcjonowania OUN jest równowaga pomiędzy działaniem neuroprotektoryjnym a działaniem neurotoksycznym mikrogleju. Zmiany

zachodzące podczas polaryzacji komórek mikrogleju mogą mieć potencjalny hamujący wpływ na proces neurozwyrodnieniowy i korzystny wpływ na regenerację tkanek, jednak zaburzenia procesu polaryzacji na skutek przewlekłego stanu zapalnego i chronicznej stymulacji mikrogleju mogą prowadzić do nasilenia zmian neurozwyrodnieniowych w OUN [14,22,29]. Zgodnie z jedną z koncepcji wzmocnienie procesów neurozwyrodnieniowych związanych z zapaleniem wynika z zaburzonego stosunku polaryzacji fenotypu M2 do M1, czego skutkiem są: wspomniana zwiększona synteza cytokin prozapalnych, wzrost stężenia tlenu azotu i ROS oraz wynikające z tego uszkodzenie bezpośrednio sąsiadujących tkanek [21,30].

Coraz więcej badań wskazuje na istotny udział aktywowanego mikrogleju w chorobach neurozwyrodnieniowych związanych z neurozapaleniem [31,32]. Mechanizm ten nie jest do końca poznany, przypuszcza się jednak, że przewlekły stan zapalny w OUN doprowadza do nadmiernej polaryzacji mikrogleju do formy M1 przy jednoczesnym znikomym „wyciszeniu” lub braku „wyciszenia” zapalenia przez fenotyp M2. Patologia czynnościowa związana z nadmierną aktywacją mikrogleju pogłębia się wraz ze starzeniem się OUN [33]. W badaniach nad chorobą *Alzheimer* „klasyczny” mechanizm patogenezы sygnalizuje, że obumieranie neuronów i wynikające z niego zaburzenia poznawcze są wynikiem aktywacji kaskady amyloidowej i w konsekwencji odkładania się  $\beta$ -amyloidu w komórkach nerwowych i w przestrzeni międzykomórkowej oraz tworzenia blaszek i nici fibrylarnych przez ufosforylowane białko tau [34]. Obecność płytek starczych powoduje napływ komórek mikrogleju, jednak wydaje się, że nie może on ich efektywnie fagocytować. Obecność blaszek  $\beta$ -amyloidu uruchamia produkcję cytokin prozapalnych, w tym IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF, chemokin, NO i ROS oraz TGF $\beta$ , w wyniku czego dochodzi do indukcji śmierci neuronów [35]. U pacjentów cierpiących na AD zaobserwowano występowanie dystroficznego, tzw. ciemnego mikrogleju, którego obecność była potwierdzana na długo przed pojawieniem się w OUN splątków neurofibrylarnych. Zjawisko to tłumaczy się najprawdopodobniej wpływem rozpuszczalnego, ufosforylowanego białka tau na aktywację mikrogleju w fenotyp ułatwiający progresję choroby ze względu na utratę funkcji nadzoru immunologicznego [4,33]. Efekt aktywacji mikrogleju w kierunku prozapalnym może być dodatkowo inicjowany przez mediatory uwalniane na obwodzie w związku z np. infekcjami czy stanem zapalnym związanym z wiekiem (*inflammaging*), co może wskazywać na zwiększone ryzyko wystąpienia AD [36]. W innych schorzeniach związanych z neurozwyrodnieniem: chorobie *Parkinsona*, stwardnieniu bocznym zanikowym czy chorobie *Huntingtona*, rola

aktywowanego mikrogleju została dobrze udokumentowana. W chorobie *Parkinsona* jednym z czynników inicjujących polaryzację mikrogleju do formy zapalnej jest m.in. obecność złożeń  $\alpha$ -synukleiny, natomiast w chorobie *Huntingtona* rolę tę odgrywa nieprawidłowa forma białka huntingtyny, która powstaje w wyniku mutacji dynamicznej w genie IT15. W obu tych schorzeniach odnotowywano wysoki poziom IL-1 $\beta$  wraz z aktywacją mikrogleju w sposób zależny od TLR (receptory toll-podobne) [27,37]. W ich przebiegu kluczową rolę odgrywa również nadmiar czynników prozapalnych/cytotoksycznych prowadzących do uszkodzenia neuronów określonego typu w różnych obszarach mózgowia. *Conolly i wsp.* (2016) wykazali w mysim modelu HD wpływ zmutowanego białka – huntingtyny na aktywność mikrogleju poprzez stymulację sekrecji cytokin przy niezmiennym poziomie transkrypcji kodujących je genów [38]. *Silvestroni i wsp.* w swojej pracy z 2009 r. wskazują, że u pacjentów przedobjawowych cierpiących na HD zmieniony jest profil obwodowych markerów zapalnych – poziom IL-6, IL-8 i IL-10 jest u nich znacznie wyższy niż u osób niemających mutacji w genie HTT [39]. Neuroobrazowanie struktur OUN wskazuje również na zmiany w obrazie mikrogleju u osób dotkniętych schorzeniami neurozwyrodnieniowymi. U pacjentów przedobjawowych cierpiących na HD badanie PET pokazało, że aktywacja mikrogleju związana była z progresją choroby. Świadczyła o tym korelacja wzrostu aktywności mikrogleju prążkowiego z pogłębiającą się dysfunkcją neuronów tego obszaru [40]. Podobnie w przypadku otępienia związanego z występowaniem ciał *Lewy’ego*, choroby *Parkinsona* i choroby *Alzheimer* badanie PET wykrywało wzrastającą aktywność mikrogleju w początkowej fazie choroby [32].

Poznanie mechanizmów wpływających na zmiany polaryzacji mikrogleju i w efekcie na progresję chorób zwyrodnieniowych OUN w dalszym ciągu sprawia wiele trudności, jednak jest to bardzo ważny kierunek w walce z chorobami neurozwyrodnieniowymi o nieuleczalnym charakterze. Rola komórek mikrogleju w neurozapaleniu nie opiera się jedynie na „agresywnej” indukcji i podtrzymywaniu procesu zapalnego w OUN oraz wspieraniu neurozwyrodnienia, jak sądzono do niedawna. Badania ostatnich lat wskazują na równoległe działanie przeciwzapalnej funkcji mikrogleju i jej wpływ na regenerację uszkodzonych tkanek, potencjalny wpływ na proces remielinizacji, odnowę oligodendrocytów, proces neuroplastyczności, remodeling aksonów oraz stymulację angiogenezy i neurogenezy [41]. W badaniach *Hu i wsp.* wykazano korzystny, neuroprotektorywny wpływ komórek fenotypu M2, dodanych do hodowli komórkowej odwzorowującej warunki po udarze niedokrwiennym mózgu, w przeciwieństwie do komórek o fenotypie

M1, które działały neurotoksycznie [42]. Takie badania wspierają kierunek rozwoju strategii terapeutycznych bazujących na modulacji polaryzacji mikrogleju i makrofagów obwodowych w komórki o fenotypie M2.

## AKTYWACJA ASTROCYTÓW I ICH ZWIĄZEK Z PROCESAMI NEUROZWYRODNIENIOWYMI

Astrocyty są znaczącym składnikiem gleju odpowiedzialnym za homeostazę OUN. Pełnią funkcje troficzne, dostarczając neuronom czynników wzrostu, regulują pozakomórkowy poziom jonów i neurotransmiterów oraz plastyczność synaptyczną [43]. Ze względu na lokalizację i kontakt z najważniejszymi komórkami tworzącymi OUN (neuronami, komórkami mikrogleju, oligodendrocytami i innymi astrocytami) oraz z naczyniami krwionośnymi mają wpływ na przepuszczalność BBB. Astrocyty jako komórki immunokompetentne wyposażone w różne typy receptorów rozpoznają zagrożenie zapalne i reagują na nie, wydzielając cytokiny i chemokiny. Jednym z białek produkowanych przez astrocyty jest białko cytoszkieletu – kwaśne, fibrylarne białko gleju (GFAP), którego nadekspresja świadczy o procesach patologicznych w obrębie OUN. Morfologia astrocytów jest zróżnicowana, a w reakcji na bodziec dochodzi do ich hipertrofii i hiperplazji, procesu nazywanego astrogliozą. W wyniku astrogliozy dochodzi do formowania blizn w miejscach, w których na skutek uszkodzenia OUN toczył się proces zapalny [44,45]. Podobnie jak komórki mikrogleju astrocyty mogą zarówno wzmacniać odpowiedź prozapalną, wydzielając liczne mediatory prozapalne (cytokiny, chemokiny, NO), jak i wywoływać efekt wygaszający zapalenie. Aby zrozumieć, w jaki sposób astrocyty komunikują się z innymi komórkami, przeprowadzono badania sekretomu (wszystkich wydzielanych przez nie białek) pod wpływem stymulowania astrocytów czynnikami prozapalnymi. Okazało się, że poziom aż 149 białek był znacząco podniesiony, a mechanizmem, który odgrywa szczególną rolę w komunikacji astrocytów jest mózgowy system renina-angiotensyna (RAS) [46].

Neuroprotekcynna odpowiedź astrocytów na cytokiny, czynniki wzrostu lub hormony poprzez szlaki przekazywania sygnału może być pośredniczona przez m.in. glikoproteinę gp130. Białko to zlokalizowane jest w błonie komórkowej astrocytu i przekazuje do jądra komórkowego sygnał wzbudzony przez interleukinę IL-6, gdzie uruchamia ekspresję genów poprzez aktywator transkrypcji STAT. Innymi czynnikami pozytywnie wpływającymi na przebieg stanu zapalnego są wydzielane przez astrocyty: TGFβR, IFNγR, Erα, A20, STAT3, FasL BDNF. Praktycznie działanie tych czynników powoduje poprawę stanu

klinicznego, zmniejszoną astrogliozę, immunosupresję, uwalnianie cytokin przeciwzapalnych i w efekcie przeżycie komórki nerwowej oraz zachowanie otoczki mielinowej. W badaniach modeli mysich wykazano również funkcjonowanie szlaków nasilających stan zapalny. Należą do nich: Act1, S1P1, B4GALT6, TrkB, NF-kB, SOCS3, CCL2, CXCL10, VEGF, a ich działanie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego na skutek śmierci neuronów w wyniku: zwiększonej astrogliozy, stresu oksydacyjnego, aktywacji komórek immunologicznych, uwalniania cytokin i chemokin prozapalnych. Te prozapalne czynniki są również odpowiedzialne za uszkodzenie BBB i demielinizację neuronów [47,48].

## INFLAMASOM – BIAŁKOWY KOMPLEKS AKTYWUJĄCY PROCES ZAPALNY

Inflamasomy należą do elementów odpowiedzi immunologicznej wrodzonej. Są to kompleksy multimerycznych białek powstających w reakcji na różnorodne bodźce fizjologiczne i patogenne. Proces ten zachodzi w parenchymie OUN, komórkach mikrogleju i astrocytach, a mogą go uruchomić m.in. endogenne systemy alarmowe komórki – DAMPs i PAMPs. W skład DAMPs mogą wchodzić kryształki kwasu moczowego, ATP czy białko β-amyloidu, a w skład PAMPs – białka powierzchniowe bakterii, toksyny czy wirusowy RNA. W odpowiedzi na te sygnały dochodzi do samooligomeryzacji różnych domen białkowych i utworzenia inflamasomu, który ma zdolność aktywacji kaspazy-1. Jego składniki wraz z komponentem enzymatycznym zawierającym kaspazę-1 często wykorzystują cząsteczkę adaptorową ASC zawierającą domenę CARD (*apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain*). Dzięki niej możliwe jest dołączenie do inflamasomu kaspazy-1 poprzez domenę CARD i w konsekwencji utworzenie kompleksu NLRP3/ASC/kaspaza-1 zwanego inflamasomem NLRP3 [49].

Inflamasom NLRP3 funkcjonuje jako jedno z głównych ogniw odpowiedzi immunologicznej w procesach zapalnych toczących się w przebiegu chorób neurozwyrodnieniowych i tym samym aktywacja i dysregulacja prawidłowego działania inflamasomu, głównie NLRP3, może mieć istotny wpływ na przebieg tych chorób. Sam inflamasom działa jako miejsce proteolitycznego przekształcenia białek, głównie pro-IL-18 oraz pro-IL-1β, do ich form aktywnych. IL-18 odgrywa ważną rolę w powstawaniu IFNγ oraz bierze udział w kontroli negatywnej limfocytów Th17. Wynika to z połączenia IL-18 z jej receptorem IL-18R1 na komórkach T CD4+, prowadzącego do zahamowania różnicowania komórek Th17 przez częściowy antagonizm IL-1R1, oraz odpowiedzi komórek T regulatorowych

Foxp3<sup>+</sup> na zapalenie, dzięki czemu IL-18 ma duże znaczenie w zapaleniu jelit i odpowiedzi immunologicznej nabytej [50]. Natomiast IL-1 $\beta$  odpowiada za powstawanie i utrzymywanie się stanów zapalnych, gorączki, co może powodować przewlekłe zapalenie i zmiany zwyrodnieniowe powstające podczas przebiegu chorób neurozwyrodnieniowych. Ponadto NLRP3 może także przeprowadzać reakcję odcięcia fragmentu domeny N-końcowej gasderminy D (GSDMD), co pociąga za sobą wbudowywanie się tego fragmentu w błonę komórkową i tworzenie porów prowadzących do uwalniania IL-1 $\beta$  i IL-18 oraz do pyroptozy, czyli śmierci komórki za pośrednictwem kaspazy-4 oraz kaspazy-5 będących homologami kaspazy-11, z której udziałem odbyło się odkrycie alternatywnych form programowanej śmierci komórki. Reasumując, procesy aktywacji NLRP3 powodują wyrzut IL-18 i IL-1 $\beta$  i w konsekwencji obumieranie neuronów [51].

Aktywację inflamasomu obserwuje się w wielu chorobach przebiegających z neurozwyrodnieniem, m.in. w AD, AP, ALS oraz otępieniu czołowo-skroniowym (FTD), i może się ona odbywać dwustopniowo. Pierwszy etap, czyli *priming*, polega na pobudzeniu receptorów rozpoznających patogeny, drugi zaś – na aktywacji całego kompleksu przez PAMPs i DAMPs. Do interakcji mogących aktywować taki kompleks zaliczamy również oddziaływanie IL-1 $\beta$ /IL-1R1, LPS/toll-like receptor 4, TNF/TNFR i wiele innych. W efekcie aktywują one czynnik transkrypcyjny NF- $\kappa$ B, co przekłada się na dalszą transkrypcję (ekspresję) substratów potrzebnych do budowy inflamasomu [52]. W schorzeniach neurozwyrodnieniowych najważniejszą rolę odgrywają dwie główne drogi aktywacji inflamasomu: poprzez aktywację receptora toll-like 4, stymulowanego przez LPS na powierzchni komórki, oraz receptorową stymulację wyrzutu potasu przez białko transbłonowe P2X7. Aktywacja inflamasomów może także odbywać się poprzez białka neurodegeneracyjne, np. fagocytozę fragmentów fibrylarnego amyloidu  $\beta$  czy  $\alpha$ -synukleiny (droga uszkodzenia lizosomalnego), co jest niezwykle ważne w patogenezie chorób przebiegających z odkładaniem nieprawidłowo sfałdowanych białek (np. AD, AP, otępienie związane z występowaniem ciał *Lewy'ego*, ALS), lub w wyniku uszkodzenia DNA mitochondrialnego czy wzrostu stężenia reaktywnych form tlenu pochodzenia mitochondrialnego [53].

W modelu zwierzęcym choroby *Alzheimerera* wykazano, że zahamowanie aktywności NLRP3 prowadzi do opóźnienia występowania objawów choroby *Alzheimerera*, redukcji odkładania się  $\beta$ -amyloidu, zmniejszenia się odczynu zapalnego oraz poprawy funkcji poznawczych. Te doniesienia sugerują, że patogeneza choroby *Alzheimerera* zachodzi z dużym udziałem inflamasomu i jego aktywacji w mechanizmie uszkodzenia lizosomalnego w wyniku fagocytozy  $\beta$ -amyloidu [54].

Neurony dopaminergiczne ulegające atrofii w chorobie *Parkinsona* również wykazują aktywność NLRP3 prowadzącą do uszkodzenia lizosomalnego na skutek nadmiernej fagocytozy  $\alpha$ -synukleiny lub aktywowaną uwalnianiem ROS pochodzenia mitochondrialnego. Całkowity mechanizm nie został poznany i może mieć kluczowe znaczenie w zrozumieniu przebiegu degeneracji neuronalnej. Utrata dopaminy może nasilać aktywację NLRP3 przez szlak DRD1, a przyjmowanie jej w postaci leczniczej może temu przeciwdziałać [53].

Ponadto badania modeli zwierzęcych PD w ostatnich latach pokazały, że u myszy pozbawionej aktywności kaspazy-1 lub inflamasomu NLRP3 nie rozwinęły się objawy charakterystyczne dla choroby *Parkinsona*, a cechy patologii związanej z białkiem tau były znacznie zmniejszone. Neurony substancji czarnej nie obumierały i wykazały odporność na MPTP, co może sugerować udział tych białek w przebiegu choroby *Parkinsona* [55]. Podobnie zanik hipokampu był znacznie mniejszy u tych myszy, u których funkcje inflamasomu były genetycznie zablokowane.

Pozostałe choroby neurozwyrodnieniowe przebiegające z nieprawidłową konformacją białek również mogą prezentować podobny mechanizm zapalny. Zwiększona aktywność NLRP3 została potwierdzona zarówno w modelu mysim Tau22, jak i u pacjentów cierpiących na otępienie czołowo-skroniowe, co wspiera hipotezę o jego roli zapalnej w otępieniu czołowo-skroniowym [56]. Dotychczasowe doniesienia dotyczące formacji inflamasomów i ich oddziaływań w procesie zapalnym mogą się przyczynić do zrozumienia procesów zapalnych zachodzących na poziomie komórkowym, a prowadzących do degeneracji neuronalnej. Bardzo potrzebne są szeroko zakrojone badania, aby móc w pełni zrozumieć te mechanizmy, jednak już obecnie dysponujemy pierwszymi terapiami mogącymi zredukować stan zapalny i degenerację neuronalną w przebiegu chorób degeneracyjnych.

Możliwość wpływania na działanie NLRP3 stanowi potencjalny cel terapeutyczny mogący przyczynić się do spowolnienia przebiegu chorób neurozwyrodnieniowych. Poprzez zablokowanie inflamasomu możliwe jest przyhamowanie przebiegu chorób, ograniczenie przewlekłego procesu zapalnego. Dotychczas wykazano dodatni wpływ inhibitorów NLRP3 na przebieg chorób neurozwyrodnieniowych. Terapia oridoninem pozwoliła na zmniejszenie nasilenia zapalenia w hipokampie, co przełożyło się na poprawę funkcji poznawczych i pamięciowych w modelach zwierzęcych [57].

Wśród leków mogących potencjalnie spowalniać przebieg chorób zapalnych jest powszechnie stosowany disulfiram (DSF), wykorzystywany w leczeniu uzależnienia alkoholowego. Blokując on działanie dehydrogenazy aldehydowej, co skutkuje ostrymi objawami zatrucia alkoholowego po spożyciu etanolu (wy-

mioty, zawroty głowy, tachykardia). DSF wykazuje działanie protekcyjne na błonę lizosomów, uniemożliwiając jej pęknięcie oraz tworzenie się porów podczas pyroptozy, a także, jak zaobserwowano niedawno, działanie hamujące aktywację inflamasomu. DSF spowalnia uwalnianie katepsyny B do cytoplazmy, co dezaktywuje NLRP3 oraz zmniejsza produkcję reaktywnych form tlenu. Ponadto terapia DSF w leczeniu zapalenia otrzewnej wywołanego LPS odniosła duży sukces [58].

Korelacje między inflamasomem NLRP3 a prognozowaną śmiercią komórkową i zapaleniem wciąż pozostają zagadką mimo coraz większego nimi zainteresowania wśród badaczy w ostatniej dekadzie. Głębsze zrozumienie tych oddziaływań komórkowych może być kluczowe dla zrozumienia mechanizmów zapalenia i degeneracji neuronalnej i stanowić istotny punkt terapeutyczny schorzeń neurozwyrodnieniowych.

Tematyka łącząca procesy zapalne i zwyrodnieniowe OUN jest bardzo obszerna i w jej obrębie często zarysowują się kolejne wątki prowadzące do wyodrębnienia kolejnych molekularnych szlaków przyczyniających się do powstania i utrwalania patologicznych zmian z mózgu. Coraz lepsze poznanie tego obszaru wiedzy pozwala mieć nadzieję, że wkrótce pojawią się nowe możliwości terapeutyczne dla chorych dotkniętych tymi ciężkimi schorzeniami.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ginhoux F., Greter M., Leboeuf M. et al.: Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 2010; 330:841-845.
2. DiSabato D., Quan N., Godbout J.P.: Neuroinflammation: The Devil is in the Details. *J Neurochem*, 2016; 139(2):136-153.
3. Woodburn S.C., Bollinger J.L., Wohleb E.S.: The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis and stress. *J Neuroinfl*, 2021; 18:258:1-16.
4. Subhramanyam S.Ch., Wang Ch., Hu Q. et al.: Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2019; 94:112-120.
5. Erkinen M.G., Kim M.O., Geschwind M.D.: Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018; 10:a033118 (on line), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WM P20210000883>.
6. Michaud M., Balardy L., Moulis G. et al.: Proinflammatory Cytokines, Aging and Age-Related Diseases. *J Am Med Dir Assoc*, 2013; 14(12):877-82, DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
7. Grabowska K., Nowacka-Chmielewska M., Liskiewicz D. et al.: Zapalenie starcze – mechanizmy i szlaki sygnałowe. *Post Biochem*, 2021; 67(2):177-192.
8. Kölliker-Frers R., Udovin L., Otero-Losada M. et al.: Neuroinflammation: An Integrating Overview of Reacting – Neuroimmune Cell Interactions in Health and Disease. *Med Inflamm*, 2021, ID9999146:1-20, DOI: 10.1155/2021/9999146.
9. Mastorakin N.E.: The taste of neuroinflammation: Molecular mechanism linking taste sensing to neuroinflammatory responses. *Pharmacol Res*, 2021; 167:1-20.
10. Lin M.M., Lin N., Quin Z.H. et al.: Mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns amplify neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 2022; 43: 2439-2447.
11. Daneman R., Prat A.: The Blood-Brain Barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015; 7(1):a020412 (on line).
12. Profaci C.P., Munji R.N., Pulido R.S. et al.: The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *J Exp Med*, 2020; 217(4):1-16.
13. Gimsa U., Mitchison N.A., Brunner-Weinzierl M.C.: Immune privilege as an intrinsic CNS property: astrocytes protect the CNS against T-cell-mediated neuroinflammation. *Mediators Inflamm*, 2013; ID320519:1-11, DOI: 10.1155/2013/320519.
14. Crotti A., Glass C.K.: The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease. *Trends Immunol*, 2015; 36(6):364-373.
15. Wei-Wei Ch., Xia Z., Wen-Juan H.: Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep*, 2016; 13(4):3391-3396.
16. Napora P., Kobrzycka A., Wieczorek M.: Prostaglandyna E2 jako cząsteczka komunikacji pomiędzy układem nerwowym i odpornościowym. *KOSMOS Probl N Biol*, 2020; 69(2): 287-300.
17. Vitkovic L., Bockaert J., Jackue C.: „Inflammatory” Cytokines: Neuromodulators in Normal Brain? *J Neurochem*, 2000; 74(2): 457-471.
18. Czerwiec K., Myślińska D., Wądołowska A. et al.: Characteristic of inflammatory mediators- the role of inflammatory cytokines. *Ann. Acad. Med. Gedan.*, 2016; 46:53-58.
19. Török N., Tanaka M., Véscei L.: Searching for Peripheral Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: The Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(24):9339.
20. Kettenmann H., Hanisch U.K., Noda M. et al.: Physiology of Microglia. *Physiol Rev*, 2011; 91(2):461-553.
21. Łabuzek K., Skrudlik E., Gabryel B. et al.: Anti-inflammatory microglial cell function in the light of the latest scientific research. *Ann Accad Med Siles*, 2015; 69:99-110 (on line).
22. Brandys N., Chadzińska M.: Polarization of microglia and macrophages in the selected degenerative and inflammatory diseases of the nervous system. *AHEM*, 2021; 75:904-922.
23. Orihuela R., McPherson Ch.A., Harry G.J.: Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*, 2016; 173(4):649-665.
24. Kwon H.S., Koh S.H.: Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*, 2020; 9(42):1-12.
25. Zhou H., Lapointe B.M., Clark S.R. et al.: A requirement for microglial TLR4 in leukocyte recruitment into brain in response to lipopolysaccharide. *J Immunol* 2006; 177:8103-8110.
26. Bachiller S., Jiménez-Ferrer I., Paulus A. et al.: Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain- Disease Dependent-Inflammatory Response. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 1-17
27. Palpagama T.H., Waldvogel H.J., Faull R.L.M. et al.: The Role of Microglia and Astrocytes in Huntington's Disease. *Front Mol Neurosci*, 2019; 12:1-15.
28. Giulian D., Baker T.J.: Characterization of Ameboid Microglia Isolated from Developing Mammalian. *Brain J Neurosci*, 1986; 6:2163-2178.
29. Block M.L., Zecca L., Hong J.S.: Microglia-mediated neurotoxicity: uncover the molecular mechanism. *Nat Rev Neurosci*, 2007; 8(1):57-69.
30. Junghyung P., Ju-Sik M., Bokyoung K. et al.: Mitochondrial ROS govern the LPS-induced proinflammatory response in microglia cells by regulating MAPK and NF-κB pathways. *Neurosci Lett*, 2015; 1:191-196.
31. Saba J., Couselo F.L., Bruno J. et al.: Neuroinflammation i Huntington's disease: A starring role for astrocyte and microglia. *Curr Neuropharmacol*, 2021 (on line); DOI: 10.2174/1570159X19666211201094608.
32. Surendranathan A., Su L., Mak E. et al.: Early microglial activation and peripheral inflammation in dementia with Lewy bodies. *Brain*, 2018; 141:3415-3427.
33. Leng F., Edison P.: Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*, 2021;17(3):157-172.
34. Zhang H., Zheng Y.: β-Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Prevention and Management. *Chinese Academy of Medical Sciences*, 2019; 41(5):702-708.
35. Delbo R., Angeretti N., Lucca E. et al.: Reciprocal control of inflammatory cytokines, IL-1 and IL-6, and β-amyloid production in cultures. *Neurosci Lett*, 1995; 188:70-74.
36. Holmes C., Cunningham C., Zotova E. et al.: Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 2009; 73(10):768-774.
37. Yeung Sin-Hang S., Ho Y.S., Chang Chuen-Chung R.: The role of meningeal populations of type II innate lymphoid cells in modulating neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med*, 2021; 53:1251-1267.

38. Conolly C., Magnusson-Lind A., Lu G. et al.: Enhanced immune response to MMP3 stimulation in microglia expressing mutant huntingtin. *Neurosci*, 2016; 325:74-88.
39. Silvestroni A., Faull L.M.R., Strand A.D. et al.: Distinct neuroinflammatory profile in post-mortem human Huntington's disease. *Clin Neurosci Neuropath*, 2009; 20:1098-1103.
40. Politis M., Lahiri N., Niccolini F. et al.: Increased central microglial activation associated with peripheral cytokine levels in premanifest Huntington's disease gene carriers. *Neurobiol of Dis*, 2015; 83:115-121.
41. Hu X., Leak R.K., Shi Y. et al.: Microglial and macrophage polarization – new prospects for brain repair. *Nat Rev Neurol*, 2015; 11:56-64.
42. Hu X., Li P., Wang H. et al.: Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2012; 43:3063-3070.
43. Barreto G.E., Gonzalez J., Torres Y. et al.: Astrocytic-neuronal crosstalk: implications for neuroprotection from brain injury. *Neurosci Res*, 2011; 71(2):107-13.
44. Kim J.H., Ruqayya A., Cho E., et al.: Soluble ANPEP released from human astrocytes as a positive regulator of microglial activation and neuroinflammation: Brain renin-angiotensin system in astrocyte-microglia crosstalk. *Mol Cell Proteomics Neurosci Res*, 2011; 71(2):107–13.
44. Colombo E., Farina C.: Astrocytes: Key Regulators of Neuroinflammation. *Trends Immunol*, 2016; 37(9):608-620.
45. Cregg J.M., DePaul M.A., Filous A.R. et al.: Functional regeneration beyond the glial scar. *Exp Neurol*, 2014; 253: 197-207.
46. Kim J.H., Ruqayya A., Cho E. et al.: Soluble ANPEP released from human astrocytes as a positive regulator of microglial activation and neuroinflammation: Brain renin-angiotensin system in astrocyte-microglia crosstalk. *Mol Cell Proteomics*, 2022; 8:100424.
47. Jordan K., Murphy J., Singh A. et al.: Astrocyte-Mediated Neuromodulatory Regulation in Preclinical ALS: A Metadata Analysis. *Front Cell Neurosci*, 2018; 12:491.
48. Si Z.Z., Zou C.J., Mei X. et al.: Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: from mechanisms to clinical applications. *Neural Regen Res*, 2022; 18(1):708-715.
49. Deepika S., Thirumala-Devi K.: The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol*, 2016; 213(6):617-629.
50. Harrison O.J., Srinivasan N., Pott J. et al.: Epithelial-derived IL-18 regulates Th17 cell differentiation and Foxp3(+) Treg cell function in the intestine. *Mucosal Immunol*, 2015; 8:1226-1236.
51. Huang Y., Xu W., Zhou R.: NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021; 18:2114-2127.
52. Paik S., Kim J.K., Silwal P.: An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 2021; 18(5):1141-1160.
53. Holbrook J.A., Heled H., Caseley E. et al.: Neurodegenerative Disease and the NLRP3 Inflammasome. *Front Pharmacol*, 2021; 10, DOI: 10.3389/fphar.2021.643254.
54. Dempsey C., Araiz A.R., Bryson K.J. et al.: Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- $\beta$  and cognitive function in APP/PS1 mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017; 61:306-316.
55. von Herrmann K.M., Salas L.A., Martinez E.M.: NLRP3 expression in mesencephalic neurons and characterization of a rare NLRP3 polymorphism associated with decreased risk of Parkinson's disease. *Npj Parkin Dis*, 2018; 4(24):1-9.
56. Ising C., Venegas C., Zhang S.: NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature*, 2019; 575:669-673.
57. Hanslik K.L., Ulland T.K.: The Role of Microglia and the Nlrp3 Inflammasome in Alzheimer's Disease. *Front. Neurol*, 2020; DOI: 10.3389/fneur.2020.570711.
58. Deng W., Yang Z., Yue H. et al.: Disulfiram suppresses NLRP3 inflammasome activation to treat peritoneal and gouty inflammation. *Free Radic Biol Med*, 2020; 152:8-17.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

---

**Adres do korespondencji:**

Anna Sulek  
Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego  
ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa  
e-mail: anna.sulek@lazarski.pl  
tel. 605 942 076

---