



ASTROCYTY – GWIAZDY POD SKLEPIENIEM CZASZKI. W CZYM SĄ WYJĄTKOWE I JAK POMAGAJĄ CHRONIĆ MÓZG



Astrocytes – stars under the skull. How unique they are and how they help to protect the brain

Katarzyna Kuter, Justyna Kadłuczka (Kraków)

Streszczenie

Przyćmione blaskiem neuronów astrocyty to komórki układu nerwowego przypominające gwiazdy. Ponieważ nie generują potencjałów elektrycznych, początkowo uważane były za klej scalający mózg. Z czasem jednak dostrzeżono, że bez nich neurony nie mogą działać prawidłowo, gdyż to astrocyty odpowiadają za równowagę otoczenia. Dziś znamy ich rozliczne i unikatowe funkcje integrujące, wspierające i chroniące mózg, ale także te potencjalnie groźne. Czy to prawda, że jest ich więcej niż neuronów i to dzięki nim jesteśmy homo sapiens? Co czyni je wyjątkowymi? Jak wygląda życie bez nich? Czy możemy im jakoś pomóc i czy one mogą pomóc nam w terapiach chorób neurodegeneracyjnych? Oto kilka pytań, na które postaramy się tutaj odpowiedzieć.

Abstract

Dimmed by the glow of neurons, astrocytes are star-shaped cells of the nervous system. Because they do not generate electrical potentials, at first they have been considered as the glue that holds the brain together. With time, however, it was noticed that without them, neurons cannot function properly, because astrocytes are responsible for the homeostasis of the environment. Today we appreciate their numerous and unique functions that integrate, support and protect the brain, but also are aware of their potentially dangerous roles. Is it true that there are more of them than neurons and they are the cause that we evolved to homo sapiens? What makes them unique? What is life like without them? Can we somehow help them and can they help us to treat neurodegenerative diseases? Those are a few questions that we will try to answer here.

Co to są astrocyty

Gdy zastanawiacie się nad tym, z jakich komórek zbudowany jest mózg, każdy z was powie: z neuronów. Ale jeśli popatrzymy na wybarwione neurony, to leżą one rozrzucone po tkance w sporych odstępach. A co znajduje się pomiędzy nimi? Między innymi astrocyty. Pod mikroskopem wyglądają jak gwiazdy. Od niewielkiego ciała komórkowego odchodzą promieniście wypustki rozgałęziające się na coraz mniejsze i mniejsze, gęsto ułożone promyki. Widok jest spektakularny. Gdy pierwsi naukowcy oglądali tę gęstą sieć połączeń, uznali, że astrocyty muszą

być komórkami, które łączą i splatają tkankę mózgu, więc nazwali je „*Nervenkit*”, czyli klej nerwowy. Od angielskiego słowa „*glue*” – klej, ukuto termin „*glia*”, czyli po polsku glej, który dzisiaj określa komórki układu nerwowego, które nie są neuronami i nie generują impulsów elektrycznych. Jest to szerokie pojęcie, w którym oprócz astrocytów mieszczą się również oligodendrocyty oraz komórki progenitorowe oligodendrocytów NG2 – nazwane wspólną nazwą makrogleju oraz komórki mikrogleju. Samą nazwę „astrocyty”, czyli komórki gwiazdziste, wymyślił Michael von Lenhossek w 1893 roku. Czym się więc odróżniają astrocyty od pozostałych komórek gleju?

Można je zdefiniować jako gwiazdziste komórki, których zasadniczą rolą jest utrzymanie równowagi funkcjonalnej, czyli homeostazy mózgu. Są to więc zróżnicowane komórki opiekuńcze, wspierające układ nerwowy zarówno na poziomie strukturalnym, jak i funkcjonalnym. Zaangażowane są w każdy etap życia układu nerwowego (rozwój, kształtowanie, plastyczność, starzenie) i na każdym poziomie organizacji.

Strukturalnie, jako glej radialny, pomagają w migrowaniu młodych neuronów (neuroblastów). Tworzą barierę krew-mózg odgradzając mózg od reszty ciała, a tym samym regulując wymianę substratów z krwi. Bogato rozgałęzione wypustki astrocytów oplatają z jednej strony naczynia krwionośne, a z drugiej liczne zakończenia nerwowe i połączenia pomiędzy neuronami, tworząc synapsy. Każdy astrocyt posiada swoje terytorium, którym się opiekuje. Komórki te regulują powstawanie nowych neuronów (neurogenezę) oraz tworzenie (synaptogenezę) i usuwanie synaps w procesie uczenia i plastyczności mózgu. Na poziomie komórkowym współpracują zarówno z neuronami, jak i pozostałymi komórkami gleju. Wpływają na reakcje odpornościowe mózgu biorąc udział w stanie zapalnym wraz z mikroglejem. Zarządzają energetyką komórkową magazynując energię w postaci glikogenu oraz dzieląc się zasobami (mleczan, ciała ketonowe). Kluczową rolą astrocytów jest też wpływanie na dobrostan i przeżywanie innych komórek poprzez wydzielanie czynników wzrostowych (troficznych). Ponieważ posiadają receptory dla neuroprzekazników, reagują na aktywność neuronów i mogą wpływać na neurotransmisję. Bezpośrednio w synapsie wychwytyują uwolnione przez neurony neuroprzekazniki, metabolizują je i zwracają neuronom jako substraty do ponownej produkcji. Usuwają i neutralizują również produkty uboczne ich metabolizmu (amoniak). Na poziomie systemowym komunikują się z innymi komórkami zarówno na krótkich (wydzielane gliotransmittery), jak i na długich dystansach (komunikacja wapniowa). Na poziomie molekularnym utrzymują równowagę jonową, wodną i stan redoks produkując przeciwutleniacze, a także gromadzą zapasy energetyczne. Ogólnie astrocyty integrują cały system nerwowy, neurony z układem odpornościowym oraz naczyniowym, utrzymując funkcjonalny stan homeostazy. Stanowią kluczowe zaplecze techniczne dla funkcjonowania neuronów [17].

Różnorodność astrocytów

Aby astrocyty mogły pełnić te wszystkie funkcje, muszą być bardzo różnorodne. Chociażby dlatego, że asystując różnym neuronom, muszą spełniać odmienne

ich wymagania, posiadać inne receptory i transportery. Jest to bardzo złożona grupa komórek, często wyspecjalizowana do pełnienia funkcji w konkretnym regionie mózgu. Pierwsza grupa to tzw. astrocyty protoplazmatyczne, zlokalizowane w szarej tkance mózgu, gdzie znajdują się ciała neuronalne. Drugi typ to astrocyty włókniste (*fibrous*), występujące w tkance białej mózgu, gdzie zlokalizowane są wypustki neuronów. Dodatkowo do tej pory wyodrębniono kilkanaście podtypów astrocytów [14] (tabela 1).

Co ciekawe, badania nad zróżnicowaniem astrocytów w różnych regionach mózgu potwierdziło, że posiadają one odmienną ekspresję mRNA, na bazie którego powstają specyficzne dla danej grupy białka [20]. W tych badaniach wyodrębniono 14 podtypów astrocytów w zależności od ich lokalizacji.

Wykazano również, że gęstość ułożenia astrocytów w tkance nie jest jednakowa, ale diametralnie różni się w poszczególnych strukturach mózgu. I tak przykładowo, w jakże rozbudowanej u człowieka korze mózgowej 2 komórki glejowe przypadają na 1 neuron. Z kolei we wzgórzu na 1 neuron przypada aż 17 komórek gleju, ale już w mózdzku tylko 1 komórka gleju na aż 25 neuronów [5]. Te dane dotyczyły gleju ogólnie, nie tylko astrocytów. Badania Pelvig i wsp. 2008 pokazały, że w skład gleju w ludzkiej korze mózgowej wchodzi 70% oligodendrocytów, 20% astrocytów i 5% mikrogleju [11]. Badania na dorosłych myszach, u których oznaczono astrocyty za pomocą markera Sox3, wykazały, że astrocyty stanowią 13–17% komórek w całym układzie nerwowym, poza mózdzkiem i opuszką węchową, w których jest ich mniej, bo tylko 3–5% [1].

Więc ile właściwie jest tych gwiazd pod naszą czaszką? Często pojawiają się stwierdzenia, że komórek gleju jest 10 razy więcej niż neuronów w mózgu lub że używamy jedynie 10% naszego mózgu. To są błędne stwierdzenia bazujące na niesprawdzonych, a powtarzanych uogólnieniach. Podczas gdy w niektórych strukturach mózgu gęstość komórek glejowych może wynosić ok 10:1, jak pokazano wcześniej, to średnia dla mózgu ludzkiego wynosi 1:1. Szacuje się, że całkowita liczba neuronów w mózgu człowieka to 86 miliardów (10^9), zaś komórek gleju to 85 miliardów [5].

Czy jesteśmy *homo sapiens* dzięki glejowi?

Pogląd, że komórki gleju i astrocyty istnieją jedynie po to, by wypełniać puste miejsca pomiędzy neuronami, dość szybko został porzucony, zaś zastąpiła go przeciwna hipoteza, że to właśnie dzięki astrocytom nasz mózg ewoluował do *homo sapiens*. Jak wspo-

Tabela 1. Rodzaje, lokalizacja i funkcje astrocytów.

TYP	LOKALIZACJA	CECHY I FUNKCJE
astrocyty protoplazmatyczne (<i>protoplasmatic</i>)	istota szara mózgu, kora mózgowa	integrują neurony z naczyniami krwionośnymi, złożona struktura wypustek, ściśle połączone poprzez złącza szczelinowe, niska ekspresja GFAP
astrocyty włókniste (<i>fibrous</i>)	istota biała mózgu	mniej liczne wypustki, wysoka ekspresja GFAP, funkcja strukturalna
glej radialny (<i>radial</i>)	centralny układ nerwowy embrionu	wsparcie dla dzielących się i migrujących neuroblastów
astrocyty macierzyste (<i>stem</i>)	nisze neurogenne przykomorowe i podziarniste	neurogeneza i proliferacja
astrocyty weloniaste (<i>velate</i>)	mózdzek	tworzą otoczkę wokół pojedynczych neuronów ziarnistych
komórki glejowe Bergmanna	warstwa neuronów Purkiniego w mózdzku	komórki macierzyste niezbędne do neurogenezy
astrocyty wewnątrzwarstwowe (<i>interlaminar</i>)	I–IV warstwa kory mózgowej naczelnych i człowieka	długie, nierozgałęzione, funkcja nieznana
astrocyty projekcyjne ze zgrubieniami (<i>varicose projection</i>)	V–VI warstwa kory mózgowej naczelnych i człowieka	nieznana funkcja
komórki glejowe Müllera	siatkówka oka	homeostatyczne, metaboliczne i troficzne wsparcie neuronów siatkówki, neurogenne komórki progenitorowe
tancyty	podwzgórze, narządy okołokomorowe, przysadka i część szwu rdzenia kręgowego	biorą udział w wydzielaniu hormonów
pituiocyty	tylny płat przysadki	otaczają neurosekrecyjne aksony i zakończenia aksonalne
okołonaczyniowe i brzeżne astrocyty	opona miękka	tworzą liczne połączenia z naczyniami krwionośnymi, formują warstwę graniczną izolującą mózg
ependymocyty, komórki splotu naczyniówkowego	komory mózgu	wyścielają komory, regulują produkcję i przepływ płynu rdzeniowo-mózgowego
nabłonkowe barwnikowe komórki siatkówki	przestrzeń podsiatkówkowa	wyścielają przestrzeń podsiatkówkową

mniano powyżej, istnieją co najmniej 2 typy astrocytów specyficzne tylko dla naczelnych – astrocyty wewnątrzwarstwowe (*interlaminar astrocytes*) oraz projekcyjne astrocyty ze zgrubieniami (*varicose projection astrocytes*). Astrocyty wewnątrzwarstwowe mają ciała komórkowe zlokalizowane w I warstwie kory mózgowej. Wyrasta z nich kilka krótkich wypustek oraz 1–2 dłuższych, gładkich, nie rozgałęzionych, które sięgają aż do II–IV warstwy kory. Struktura tych pionowych włókien odzwierciedla organizację kolumnową kory mózgu wyższych naczelnych [1]. Z kolei projektujące astrocyty ze zgrubieniami występują rzadko, tylko w V–VI warstwie kory mózgowej i posiadają charakterystyczne, długie (1–5 mm) wypustki ze zgrubieniami rozłożonymi równo co 10 μm [8]. Dotąd nie jest znana ich dokładna rola.

Wiemy, że na pewno to nie sama masa mózgu ani łączna liczba neuronów stawia nas na czele hierarchii w świecie zwierząt, bo słonie i wieloryby wyprzedzają nas w tej kwestii. Nie jest to też stosunek masy mózgu do ciała, czy współczynnik liczby komórek gleju do neuronów (G/N). Dla porównania, nicienie *Caenorhabditis elegans*, posiadający 300 neuronów, ma współczynnik G/N=0,18. Gryzonie w korze mózgu mają współczynnik G/N rzędu 0,3–0,4. Małpy – makaki rezusy mieszczą się w zakresie od 0,5 do 1,0. U kota G/N wynosi 1,1, u koni 1,2, a u słoni i wielorybów aż 4–8 [1, 14]. Tak więc ludzki G/N=1,1 nie jest powodem, aby się wywyższać nad pozostałe zwierzęta.

Niemniej jednak ludzkie astrocyty różnią się strukturalnie i funkcjonalnie od pozostałych gatunków.

Astrocyty włókniste w istocie białej są ok. 2,14 razy większe u ludzi niż gryzoni. Ludzkie astrocyty protoplazmatyczne posiadają 2,6 razy większą średnicę zasięgu niż u gryzoni (średnio 143 μm versus 56 μm) [1]. Średnia długość wypustek astrocytów u człowieka to 98 μm , podczas gdy u gryzoni tylko 37 μm . Skutkuje to o 16,5 razy większą objętością obszaru zajmowanego przez pojedynczy astrocyt protoplazmatyczny. Ponadto ludzkie astrocyty mają więcej rozgałęzień. Posiadają one przeciętnie 37,5 wypustek jednorodnie rozgałęzionych w różne strony, gdy u gryzoni to tylko 3,75 głównych wypustek spolaryzowanych w jednym kierunku. To oznacza, że struktura ludzkich astrocytów jest 10 razy bardziej złożona niż u gryzoni [14]. W efekcie pojedynczy ludzki astrocyt może wytworzyć aż ok. 2 miliony (10^6) synaps w obrębie swojego terytorium, gdy astrocyt gryzoni jedynie 20 000–120 000 [10].

W jaki sposób te parametry morfologiczne przekładają się na funkcjonowanie astrocytów dokładnie nie wiadomo. Na pewno mogą one integrować większą liczbę neuronów równocześnie. Bardzo ciekawy eksperyment przeprowadzono na myszach, którym przeszczepiono ludzkie komórki progenitorowe. Większość z nich zróżnicowało się do astrocytów i utrzymało ludzki fenotyp. Takie mysie chimery z ludzkimi astrocytami lepiej wypadły w testach na pamięć i uczenie niż zwierzęta kontrolne [4]. Czy to

zatem dzięki astrocytom jesteśmy ludźmi pozostaje do zbadania. Na pewno są to komórki wyjątkowe.

Tego nie potrafi nikt inny tylko astrocyt

Zaskakujące jest, że astrocyty pełnią tak wiele różnorodnych funkcji. Równocześnie wiele z nich mogą pełnić tylko one, stając się niezastąpione (Ryc. 1).

Astrocyty zaopatrują mózg w substraty i sprzątają po neuronach

Kluczową funkcją astrocytów jest pośredniczenie pomiędzy barierą krew-mózg oraz układem glikofatycznym a neuronami i pozostałymi komórkami [9]. Astrocyty ściśle oplatają swoimi zakończeniami naczynia krwionośne, w sposób wybiórczy oddzielając układ nerwowy od zagrożeń i wpływu organów obwodowych. Bariera krew-mózg pozwala na przenikanie do mózgu pożądaných substancji, a blokowanie wstępu potencjalnie groźnym. Astrocyty mogą wpływać na szczelność tej bariery. Dzięki swojej pozycji w bezpośredniej bliskości naczyń astrocyty mają dostęp do wszelkich dostarczanych z krwi potrzebnych substancji i mogą je przesyłać w głąb mózgu. Przede wszystkim mają dostęp do glukozy, czyli podstawowego substratu energetycznego. Dlatego też stanowią swoiste centrum zarządzania energetyką komórkową mózgu.



Ryc. 1. Wszechstronne funkcje astrocytów.

Dzięki swoim bezpośrednim kontaktom z naczyniami krwionośnymi astrocyty regulują nie tylko pobieranie, ale też usuwanie substancji z mózgu. Astrocyty neutralizują pochodzący od astrocytów amoniak, który jest produktem ubocznym przemiany glutaminy w glutaminian i może być niebezpieczny w większych stężeniach. Ponadto, jako że astrocyty posiadają kanały wodne (aquaporyna 4), regulują gospodarkę wodną mózgu i jej przepływ od naczyń w głąb tkanki mózgu i do układu limfatycznego. Jest to odpowiednik układu limfatycznego w mózgu. Przesącz płynu międzykomórkowego zabiera ze sobą niepotrzebne elementy i usuwa do płynu rdzeniowo-mózgowego. Przepływ w układzie limfatycznym regulowany jest wraz cyklem dobowym i nasila się podczas snu [12].

Astrocyty dokarmiają neurony

Organizm zwiększając swoje szanse na przetrwanie w trudnych czasach magazynuje energię. Każdy z nas wie, co to znaczy przybrać trochę w pasie po świętach. Zamknięty w sztywnej czaszce mózg nie może sobie na to pozwolić. Układ nerwowy pomimo, że zawiera dużą ilość tłuszczu, nie magazynuje ich. Z racji tego, że astrocyty mają najlepszy dostęp do glukozy, jako jedyne potrafią ją magazynować w postaci glikogenu. Jednak nie są to duże zapasy, bo przy braku dostępu do substratów energetycznych, np. przy zatrzymanym krążeniu, glikogenu wystarcza jedynie na kilka minut. Gdy potrzebna jest większa podaż substratów energetycznych, astrocyty rozkładają glikogen do glukozo-6-fosforanu i dzielą się nim z neuronami. Co ciekawe, postuluje się, że glikogen jest ważny również podczas normalnego funkcjonowania mózgu, gdyż wykazano, że zahamowanie syntezy glikogenu, przy normalnym dostępie do glukozy, znacząco osłabia procesy pamięciowe.

Astrocyty również wspierają neurony oddając im mleczan. Glukoza zmetabolizowana do pirogronianu w astrocytach może być dalej przekształcona w mleczan, uwolniona poza komórkę i wychwycona przez neurony. Astrocyty posiadają taką formę dehydrogenazy mleczanowej, która chętniej produkuje mleczan z pirogronianu (LDH5), a neurony taką, która przeprowadza reakcje odwrotną (LDH1) i uzyskany z mleczanu pirogronian włącza do własnego metabolizmu.

Gdy niedobory energetyczne przedłużają się, np. podczas głodówki, astrocyty, jako jedyne, mogą utleniać tłuszcze i przekształcać je w substraty energetyczne. W ten sposób powstają np. ciała ketonowe, podobnie jak mleczan uwalniane by wspierać funkcjonowanie neuronów i pozostałych komórek. Pod tym względem astrocyty pełnią w mózgu podobną

rolę jak wątroba. Mogą również wręcz syntetyzować glukozę w procesie glukoneogenezy.

Astrocyty wpływają na funkcjonowanie neuronów

Jedną z pierwszych docenionych funkcji astrocytów było tworzenie synapsy wraz z neuronami. Neuron presynaptyczny (który wysyła sygnały wydzielając neuroprzekaźniki do szczeliny synaptycznej) oraz neuron postsynaptyczny (który posiada receptory dla tych neuroprzekaźników i reaguje na sygnał) otoczone są ściśle przez wypustkę astrocytu. Dzięki temu przekazywanie sygnałów pomiędzy neuronami jest ograniczone przestrzennie, przekaźniki nie dyfundują zbyt daleko i proces ten może być precyzyjnie regulowany. Poza stworzeniem fizycznej niszy dla neuroprzekaźnictwa astrocyty też aktywnie uczestniczą w tym procesie wyłapując neuroprzekaźniki. Przykładowo, w synapsie glutaminianergicznej astrocyty uzbrojone są w receptory i transportery wychwyty zwrotnego dla glutaminianu. Szybki wychwyt neuroprzekaźnika skraca długość trwania sygnału. Wewnątrz astrocytu enzymy rozkładają glutaminian do nieaktywnej w synapsie glutaminy i zwracają neuronom, które same znów wyprodukują z niej neuroprzekaźnik. Udowodniono, że astrocyty posiadają niemal wszystkie receptory dla neuroprzekaźników w zależności od ich lokalizacji. Pozostają też w ścisłym kontakcie z neuronami i są nastawione na odbieranie sygnałów o ich aktywności, potrzebach energetycznych, uczeniu i przeżywalności w stresie. Ponieważ integrują one środowisko pomiędzy różnymi neuronami oraz układem naczyniowym i dostawami substratów, astrocyty mogą też wpływać na neurotransmisję osłabiając ją lub wzmacniając. Krótkoterminowa modulacja funkcji synaps może się odbywać poprzez wydzielanie przez astrocyty własnych przekaźników (gliotransmitterów), takich jak D-seryna czy adenozyne. Dlatego procesy związane z funkcjonowaniem neuronów nie zależą tylko od nich. Wpływ astrocytów może być tak duży, że będzie widoczny w zmianie zachowania zwierzęcia lub człowieka. Astrocyty odgrywają istotną funkcję m.in. w regulacji cyklu snu i czuwania, kontroli apetytu, możliwościach nauki i procesach pamięci, percepcji węchowej, reakcjach bólowych, lękowych i wielu innych [18].

Astrocyty odpowiadają za plastyczność mózgu

Dzięki monitorowaniu aktywności neuronów astrocyty wiedzą też, które synapsy są aktywne, a które nie i mogą decydować o ich eliminacji lub wzmocnieniu, co jest podstawą procesów uczenia i plastyczności mózgu, czyli możliwości adaptacji do zmieniających

się warunków. Długoterminowa plastyczność odbywa się przez przebudowę synaps. Jest to złożony proces, który wymaga, aby astrocyty odróżnicowały się – przekształciły się w formę niedojrzałą, zbliżoną do tej, w jakiej brały udział w rozwoju mózgu. Następnie wydzielają one enzymy, które rozcinają macierz zewnątrzkomórkową, niejako luzując ją i robiąc miejsce dla zmian. Kolejny etap to znakowanie synaps za pomocą białkowych sygnałów typu ‘zjedz-mnie’ (np. fosfatydyloseryną lub C1q) lub ‘nie-jedz-mnie’ (np. białko CD47). Samo przycinanie synaps wykonują wraz astrocytami komórki mikrogleju, co wymaga ich bliskiej współpracy i komunikacji. Z kolei tworzenie nowych synaps wymaga od astrocytów m.in. syntezy i wydzielania podstawowego budulca błony komórkowej – cholesterolu, czego nie potrafią żadne inne komórki w mózgu [16].

Astrocyty chronią neurony

Bezpośrednim sposobem w jaki astrocyty wpływają na przeżywalność neuronów jest wydzielanie przez nie czynników troficznych, inaczej czynników wzrostu, które pobudzają w innych komórkach różnorodne mechanizmy stymulujące i ochronne. Do najbardziej znanych należą m.in. BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego), GDNF (*glia-derived neurotrophic factor* – czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego), NGF (*nerve growth factor* – nerwowy czynnik wzrostowy). Wywołują one zmiany receptorowe i w szlakach wewnątrzkomórkowych stymulują syntezę białek, które mogą pomóc neuronom w przetrwaniu. Niekiedy obecność tych czynników jest kluczowa dla podtrzymania funkcjonowania neuronów, a ich brak wywołuje zaburzenia funkcjonowania lub śmierć komórkową.

Wszystkie funkcje gleju i astrocytów opisane powyżej wpisują się w ogólny profil ochronny tych komórek. Wiąże się to z pojęciem pojemności kompensacyjnej mózgu, które odzwierciedla indywidualne możliwości ochronne, adaptacyjne, plastyczność oraz regeneracyjne mózgu zaburzone w wyniku patologii lub starzenia. W dużej mierze te możliwości kompensacyjne mózgu uzależnione są właśnie od prawidłowego funkcjonowania astrocytów [15].

Dobry i zły astrocyt

Z tego przeglądu wyłania się obraz astrocytów, które czynią samo dobro. Jednak nie zawsze tak jest. Jedną z bolączek badań nad mózgiem jest problem ‘blizny glejowej’. Komórki astrocytów reagują na stan zapalny w mózgu ulegając aktywacji. Wszelkie uszkodze-

nie, zwłaszcza mechaniczne, powoduje, że aktywne astrocyty tworzą barierę oddzielającą region, w którym doszło do uszkodzenia od zdrowej tkanki, aby ograniczyć rozprzestrzenianie się patologii. Niestety takie nagromadzenie astrocytów i wydzielane przez nie białka macierzy zewnątrzkomórkowej tworzą sztywną mechaniczną barierę, nieprzepuszczalną dla wypustek odrastających neuronów, które w przeciwnym wypadku mogłyby odtworzyć zerwane połączenia.

Aktywowane astrocyty ściśle współpracują z komórkami mikrogleju, które są odpowiedzialne za walkę z patogenami i reakcję na dysfunkcje oraz zawiadują stanem zapalnym. Jest to proces ściśle regulowany, który ma za zadanie w pierwszej fazie, prozapalnej, obezwładnić i usunąć potencjalne patogeny lub nieprawidłowości, a następnie w końcowej fazie, przeciwzapalnej, posprzątać i zregenerować środowisko. Mikroglej, który jest zbyt długo aktywny i walczy w fazie prozapalnej, może być groźny dla otaczającej zdrowej tkanki. W większości przypadków współpraca z astrocytami uspakaja i zmniejsza aktywację mikrogleju. Jednak w ostatnich latach zespół prof. Liddełowa pokazał, że w zależności od tego jakie czynniki aktywują astrocyty, to aktywacja astrocytów może być pozytywna dla tkanki i zwiększać ich wpływ ochronny lub być zagrożeniem i wręcz zabijać neurony. Takie pojedyncze, niebezpiecznie zaktywowane komórki astrocytów znaleziono w mózgach pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi, takimi jak choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, stwardnienie rozsiane i stwardnienie zanikowe boczne (ALS) [19].

Co się zatem dzieje, gdy astrocyty nie mogą pełnić swoich normalnych funkcji? Znanych jest kilka chorób układu nerwowego, które dotyczą bezpośrednio astrocyty. Jedną z nich jest choroba Aleksandra, w której zmutowany jest gen kodujący białko GFAP (*glial fibrillary acidic protein* – kwaśne białko włóknkowe gleju). Jest to białko strukturalne astrocytów i jeden z najbardziej znanych ich markerów. Astrocyty są permanentnie zaktywowane i tworzą nieprawidłowe agregaty białkowe, tzw. włókna Rosenthala, które zaburza funkcjonowanie komórek. Objawami choroby jest opóźnienie w rozwoju psychofizycznym, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej (ataksja). Jest to choroba postępująca i śmiertelna, a większość pacjentów umiera w niemowlęctwie [8]. Pokazuje to, jak ważne jest prawidłowe funkcjonowanie astrocytów i ich wsparcie dla normalnego funkcjonowania mózgu.

Wpływ COVID-19 na glej

W dzisiejszych czasach opanowanych przez pandemię COVID-19 pojawia się pytanie, czy i w jaki

sposób wirus SARS-CoV-2 może wpływać na mózg i astrocyty. Wiadomo, że jednym z objawów neurologicznych jest tymczasowa utrata węchu i smaku. W ok. 20–30% obserwuje się też inne zaburzenia neurologiczne. Wirus przyczepia się do powierzchni komórek wykorzystując ich białko – ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2* – enzym konwertujący angiotensynę 2). Białko jest rozpowszechnione i znajduje się na neuronach i gleju, w tym na astrocytach. Zaobserwowano, że wirus potrafi uszkadzać astrocyty, a nawet je zabijać. Ale mózg jest chroniony barierą krew-mózg, więc jak wirus może się dostać do środka? Pierwszą drogą jest nos i zakończenia nerwowe tam zlokalizowane. Drugą drogą są narządy okołokomorowe i nabłonek wyścielający barierę. Są też regiony mózgu nie chronione przez barierę, jak jądro przykomorowe (*paraventricular nucleus*), jądro pasma samotnego (*nucleus of the tractus solitarius*), przedni brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego (*rostral ventrolateral medulla*). Ponadto obwodowy stan zapalny i wysokie stężenie cytokin prozapalnych krążących we krwi rozszczelnia barierę i ułatwia przenikanie patogenów i komórek stanu zapalnego do wnętrza mózgu, aktywując system obronny mikrogleju i astrocytów. Taki przedłużający się stan może być niebezpieczny i wywoływać śmierć neuronów [13]. Dodatkowo starzejący się mózg jest bardziej podatny za zaburzenia neurologiczne wywołane przez SARS-CoV-2.

Jak starzeją się astrocyty

Starzenie zaburza funkcje poznawcze i pamięć, ale mózg i tak starzeje się o wiele wolniej niż reszta naszego ciała. Jaka jest rola astrocytów w tym procesie? Z wiekiem wsparcie astrocytów względem neuronów i utrzymanie homeostazy jest mniej wydajne. Zmniejszone wsparcie astrocytów redukuje możliwość kompensacji i może zmniejszać odporność mózgu na stres czy uszkodzenia, a także samo prowadzić do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych [2]. Starzejące się astrocyty zawiadują mniejszymi obszarami. Mniej wydajnie usuwają glutaminian ze szczeliny synaptycznej i syntezują mniej cholesterolu oraz czynników wspierających tworzenie nowych synaps, przez co spada plastyczność mózgu. W zakończeniach astrocytów na barierze krew-mózg spada ilość białka aquaporyny 4, które odpowiada za homeostazę wodną i aż o 40% spowalnia usuwanie niepotrzebnych substancji przez układ limfatyczny. Wsparcie energetyczne przez dzielenie się mleczanem z neuronami jest również zmniejszone. Wraz ze zmniejszonym potencjałem do neurogenezy spada

też możliwość namnażania się astrocytów. Ponadto z wiekiem zmniejsza się pobudliwość astrocytów i możliwość ich reagowania na stres czy stan zapalny, a tym samym aktywacji procesów ochronnych.

Jak my możemy pomóc astrocytom – wpływ stylu życia

Jeśli możliwość utrzymania homeostazy mózgu, ochrony neuronów, wsparcia ich prawidłowego funkcjonowania i przeżywalności oraz kompensowania deficytów zależy w dużej mierze od astrocytów, to czy można je jakoś wesprzeć, aby radziły sobie lepiej np. podczas nieuchronnego starzenia czy chorób? Okazuje się, że na funkcjonowanie i morfologię astrocytów można wpłynąć za pomocą prostych zmian w stylu życia. Wielokrotnie udowodniono, że wzmożona aktywność intelektualna, bogate interakcje społeczne, zróżnicowane środowisko i aktywność fizyczna, a także zdrowa dieta, restrykcja kaloryczna i sen, znacząco poprawiają funkcjonowanie mózgu m.in. poprzez wpływ na astrocyty. Wzbogacone środowisko życia w badaniach na gryzoniach zwiększa długość i gęstość wypustek astrocytów, objętość obszaru jakim zawiadują oraz ich morfologiczne różnicowanie. Odwraca też zmiany w astrocytach wywołane przez modelową chorobę Alzheimera i poprawia pamięć. Regularna aktywność fizyczna zwiększa potencjał astrocytów do namnażania się, poprawiając również możliwość neurogenezy w dorosłym mózgu (w ograniczonych rejonach, np. w hipokampie). Dzięki ćwiczeniom fizycznym astrocyty zwiększają wydzielanie przedstawionych wcześniej czynników troficznych, takich jak BDNF, VEGF, IGF-1, NGF oraz receptorów dla nich, co dodatkowo wzmacnia pozytywne oddziaływanie. Rośnie ilość białka GFAP i powiększa się długość wypustek astrocytów, ich rozmiar i złożoność. Aktywność fizyczna szczególnie dobrze zapobiega uszkodzeniom i śmierci astrocytów w chorobie Alzheimera, zapobiegając deficytom pamięci i zmniejszając ilość złogów beta-amyloidu. Wzrasta ilość kanałów wodnych (aquaporyny 4), przez co poprawia się funkcjonowanie układu limfatycznego i oczyszczanie mózgu. Podobna jest rola snu, podczas którego układ limfatyczny działa o wiele wydajniej. Co więcej, zaburzenia snu mogą się przyczyniać do pojawiania się chorób neurodegeneracyjnych, takich jak właśnie choroba Alzheimera, ze względu na zmniejszone usuwanie białek, które ulegają niewłaściwej agregacji. Pozytywne efekty względem astrocytów i funkcjonowania mózgu daje też restrykcja kaloryczna, która u zwierząt jest potwierdzonym sposobem na wydłużenie życia. Jej objawem jest poprawa funkcjonowania synaps, wychwytu glutamianu i większa plastyczność [2].

Poprawa funkcjonowania dzięki tym wymienionym czynnościom jest szczególnie widoczna w modelach zwierzęcych chorób neurodegeneracyjnych zaawansowanego wieku, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona, ale też w normalnym starzeniu i warto je wdrożyć dla dłuższego życia w dobrej formie.

Czy astrocyty mogą pomóc nam – potencjał terapeutyczny

Skoro astrocyty są stworzone wręcz do tego, aby wspierać układ nerwowy, a ponadto mogą się namnażać również w dorosłym życiu, to jak możemy je wykorzystać w terapiach chorób układu nerwowego? Astrocyty mogą być celem dla farmakoterapii chorób, w których stan zapalny wywołuje nadmierną i potencjalnie niebezpieczną dla neuronów aktywację gleju. Mogą tutaj pomóc terapie przeciwzapalne mające na celu m.in. uspokojenie komórek gleju i zahamowanie wydzielania przez nie czynników prozapalnych, takich jak interleukiny i chemokiny, które napędzają degenerację komórek nerwowych. Poszukuje się również substancji wiążących się do konkretnych receptorów. Dobrymi kandydatami są analogi nikotyny, które po dopasowaniu się do receptorów na powierzchni astrocytów przyczyniają się do zahamowania ich aktywacji [3]. Również w naszym zespole w Zakładzie Neuropsychofarmakologii IF PAN badamy związki z różnych grup, które mogłyby przesunąć fenotyp aktywacji astrocytów z potencjalnie niebezpiecznych do takich, które będą wspierały regenerację i kompensację uszkodzenia neuronów układu dopaminergicznego w modelach zwierzęcych choroby Parkinsona (grant NCN OPUS14) [6].

Utrata neuronów w przebiegu wielu chorób neurodegeneracyjnych stała się powodem rozwoju terapii komórkowych. Przeszczepy komórek są znane od lat 80. XX wieku, kiedy to po raz pierwszy użyto płodowych komórek nerwowych w walce z chorobą Parkinsona. Później zaczęto opracowywać techniki pozwalające na uzyskiwanie neuronalnych komórek macierzystych (NSCs – ang. *neural stem cells*) poprzez różnicowanie w warunkach *in vitro* z embrionalnych komórek macierzystych czy też z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych. Mimo że badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych dostarczyły obiecujących dowodów na funkcjonalne korzyści po przeszczepie NSC, dotychczasowe terapie na pacjentach nie przyniosły tak satysfakcjonujących rezultatów po przeszczepach samych młodych neuronów. Dlatego zainteresowano się astrocytami, gdyż pełnią one kluczową rolę dla przyjęcia się wszczepu. Zaobserwowano, że astrocyty znajdujące się w sąsiedztwie przeszczepionych młodych komórek

neuronalnych stają się dla nich rusztowaniem i pomagają im migrować oraz dojrzewać. Co więcej, astrocyty mogą lokalnie neutralizować toksyczny wpływ choroby i kształtują przyjazne środowisko dla wszczepionych komórek, wydzielając szerokie spektrum czynników wzrostu. Przy użyciu technik inżynierii genetycznej naukowcom udało się uzyskać astrocyty produkujące większą ilość dwóch białek: Nurr1 i Foxa2. Białka te pomagają w różnicowaniu i dojrzewaniu NSCs w kierunku neuronów dopaminergicznych, których degeneracja postępuje w chorobie Parkinsona. Tak zmodyfikowane astrocyty wszczepiono wraz z neuronalnymi komórkami macierzystymi do mózgu myszy. Zaobserwowano, że astrocyty nie tylko wspomogły różnicowanie komórek, ale również stworzyły odpowiednie środowisko dla lepszego przetrwania wszczepu. W podobnym modelu choroby Parkinsona prowadzi się też badania nad wprowadzaniem za pomocą wektora wirusowego genu kodującego czynnik wzrostu GDNF, który jest wydzielany między innymi przez astrocyty. Zwiększona ekspresja GDNF również pozytywnie wpłynęła na dojrzewanie i funkcjonowanie neuronów dopaminergicznych. Naukowcy podjęli się również próby uzyskania neuronów GABAergicznych bezpośrednio z astrocytów. Modyfikacja genetyczna astrocytów przyczyniła się do ich konwersji w funkcjonalne, dojrzałe, tworzące sieci połączeń neurony. Prowadzone są też próby wszczepiania samych astrocytów, które mają wydzielać czynniki wzrostowe lub zmieniać środowisko chorobowe w przyjazne dla przeżywania neuronów [7]. Warto wspomnieć o będącej w fazie badań klinicznych potencjalnej terapii dla osób chorujących na stwardnienie zanikowe boczne. Pacjenci otrzymali jednorazowe dooponowe wstrzyknięcie zawieszonych w medium astrocytów, które zostały uzyskane z ludzkich embrionalnych komórek macierzystych [21]. Na wyniki czekamy z niecierpliwością.

Można stwierdzić, że te jakże ciekawe, zróżnicowane i wyjątkowe w swojej funkcjonalności komórki gwiazdziste – astrocyty jawią się na horyzoncie badań naukowych niczym gwiazda zaranna, dając nadzieję na nowe rozwiązania terapeutyczne w walce z chorobami neurodegeneracyjnymi.

Finansowanie

Artykuł powstał dzięki finansowaniu z działalności statutowej Zakładu Neuropsychofarmakologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk oraz z grantów Narodowego Centrum Nauki OPUS14 2017/27/B/NZ7/00289 i OPUS18 2019/35/B/NZ7/02862.

Bibliografia

1. Ann N., Bush O., Nedergaard M. (2017). Do Evolutionary Changes in Astrocytes Contribute to the Computational Power of the Hominid Brain? *Neurochem Res.* 42: 2577–2587. doi:10.1007/s11064-017-2363-0
2. Augusto-Oliveira M., Verkhratsky A. (2021). Mens sana in corpore sano : lifestyle changes modify astrocytes to contain Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 16: 1548–1549. doi: 10.4103/1673-5374.303023
3. Gorshkov K., Aguisanda F., Thorne N., Zheng W. (2018). Astrocytes as targets for drug discovery. *Drug Discov Today.* 23:673–680. doi:10.1016/j.drudis.2018.01.011
4. Han X., Chen M., et al. (2013). Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice. 2014; 12:342–53. doi: 10.1016/j.stem.2012.12.015. PMID: 23472873
5. Herculano-Houzel S., Barton R. (2009). The human brain in numbers : a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci.* 3: 1–11. doi:10.3389/neuro.09.031.2009
6. Kuter K., Olech Ł., Głowacka U., Paleczna M. (2019). Astrocyte support is important for the compensatory potential of the nigrostriatal system neurons during early neurodegeneration. *J Neurochem.* 148: 63–79. doi:10.1111/jnc.14605
7. Liu B., Teschemacher AG., Kasparov S. (2017). Astroglia as a cellular target for neuroprotection and treatment of neuro-psychiatric disorders. *Glia.* 65: 1205–1226. doi: 10.1002/glia.23136
8. Nagai J., Yu X., et al. (2021). Behaviorally consequential astrocytic regulation of neural circuits. *Neuron.* 109: 576–596. doi:10.1016/j.neuron.2020.12.008
9. Obara-Michlewska M. (2020). Ty śpisz, a on pracuje – rola układu glimfatycznego w usprawnianiu pracy mózgu. *Wszechświat.* 121: 5–13.
10. Oberheim NA, Takano T., (2009). Uniquely Hominid Features of Adult Human Astrocytes. *J Neurosci.* 29: 3276–3287. doi:10.1523/JNEUROSCI.4707-08.2009
11. Pelvig DP., Pakkenberg H., Stark AK., Pakkenberg B. (2008). Neocortical glial cell numbers in human brains. *Neurobiol Aging.* 29: 1754–1762. doi:10.1111/j.1365-2818.1988.tb04582.x
12. Plog BA., Nedergaard M. (2018). The glymphatic system in CNS health and disease: past, present and future. *Annu Rev Pathol.* 13: 379–394. doi:10.1146/annurev-pathol-051217-111018.
13. Tremblay ME., Madore C., et al. (2020). Neuropathobiology of COVID-19: The Role for Glia. *Front Cell Neurosci.* 14:592214. doi:10.3389/fncel.2020.592214
14. Verkhratsky A., Zorec R. (2019). The Concept of Neuroglia. *Adv Exp Med Biol.* 1175: 1–13. doi:10.1007/978-981-13-9913-8
15. Verkhratsky A., Zorec R., Rodriguez-Arellano JJ. (2020). Neuroglia in Ageing. *Adv Exp Med Biol.* 1175: 181–197. doi:10.1007/978-981-13-9913-8
16. Wahis J., Hennes M., Arckens L., Holt MG. (2021). Star power : the emerging role of astrocytes as neuronal partners during cortical plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 67: 174–182. doi:10.1016/j.conb.2020.12.001
17. Wang DD., Bordey A. (2008). The astrocyte odyssey. *Prog Neurobiol.* 86(4):342–367. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.015
18. Yu X., Nagai J., Khakh BS. (2020). Improved tools to study astrocytes. *Nat Rev Neurosci.* 21: 121–138. doi:10.1038/s41583-020-0264-8
19. Zamanian JL., Xu L., et al. (2012). Genomic Analysis of Reactive Astroglia. *J Neurosci.* 32: 6391–6410. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012
20. Zeisel A., Hochgerner H. (2018). Resource Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell.* 174: 999–1014. doi:10.1016/j.cell.2018.06.021

Źródła internetowe

21. National Library of Medicine (U.S.). (12.04.2018 – 22.06.2020). *A Study to Evaluate Transplantation of Astrocytes Derived From Human Embryonic Stem Cells, in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)*. Identyfikator NCT03482050. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03482050>