

**Univerzita Karlova  
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Anastasija Gorgol**

**Role gliových buněk po ischemické cévní mozkové příhodě a jejich terapeutický  
potenciál**

The role of glial cells after ischemic stroke and their therapeutic potential

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Ján Kriška, PhD

Praha, 2024

**Poděkování:**

Chtěla bych poděkovat mému školiteli Mgr. Jánovi Kriškovi, PhD a Mgr. Tomášovi Knotkovi za jejich ochotu, trpělivost a cenné rady.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu. Prohlašuji, že při tvorbě této práce jsem použila nástroj generativního modelu AI ChatGPT za účelem kontroly překladu vybraných pasáží do českého jazyka. Po použití tohoto nástroje jsem provedla kontrolu obsahu a přebírám za něj plnou zodpovědnost.

V Praze, 26.04.2024

Anastasija Gorgol

**Abstrakt:** Cévní mozková příhoda (CMP) je celosvětově jedna z nejčastějších příčin úmrtí a invalidity. Při CMP dochází k náhlému přerušení krevního oběhu v mozku. Ovlivňuje neurony, ale také gliové buňky, které hrají důležité role v průběhu tohoto onemocnění. Cílem této bakalářské práce je poskytnout přehled možného terapeutického využití gliových buněk při ischemické CMP. Práce poskytuje přehled hlavních typů gliových buněk v centrálním nervovém systému, popisuje funkce jednotlivých glií ve zdravém mozku a při ischemii a zaměřuje se na jejich potenciál v neuroprotekcí a regeneraci mozku.

**Klíčová slova:** astrocyty, mikroglie, ischemie, neuroinflamace, neuroregenerace

**Abstract:** Stroke is one of the most common causes of death and disability worldwide. It causes a disruption in the blood flow in the brain. It affects neurons, but also glial cells, which play important roles in the course of the disease. The aim of this bachelor thesis is to provide an overview of the possible therapeutic use of glial cells in ischemic stroke (focal cerebral ischemia). The work also provides an overview of the main types of glial cells in the central nervous system, describes the function of individual glia in the healthy brain and during ischemia, and focuses on their potential in neuroprotection and brain regeneration.

**Key words:** astrocytes, microglia, ischemia, neuroinflammation, neuroregeneration

## Seznam zkratek:

<b>ABIN1</b>	(A20-binding inhibitor of NF- $\kappa$ B); inhibitor NF- $\kappa$ B vázající A20
<b>Akt</b>	( <i>Protein kinase B</i> ); protein kináza B
<b>ALDH1L1</b>	( <i>Aldehyde dehydrogenase 1 family member L1</i> ); aldehyddehydrogenáza rodiny 1, člen L 1
<b>Ascl1</b>	Achaete-scute homolog 1
<b>BBB</b>	( <i>Blood-brain barrier</i> ); hematoencefalická bariéra
<b>BDNF</b>	( <i>Brain derived neurotrophic factor</i> ); mozkový neurotrofický faktor
<b>BMSCs</b>	( <i>Bone marrow mesenchymal stromal cells</i> ); stromatálními buňkami kostní dřeně
<b>CBF</b>	( <i>Cerebral blood flow</i> ); průtok krve
<b>CMP</b>	Cévní mozková příhoda
<b>CNS</b>	Centrální nervový systém
<b>CSF1R</b>	( <i>Colony stimulating factor 1 receptor</i> ); receptoru faktoru stimulujícího kolonie 1
<b>CSPGs</b>	( <i>Chondroitin sulfate proteoglycans</i> ); chondroitin sulfát proteoglykany
<b>GFAP</b>	( <i>Glial fibrillary acidic protein</i> ); gliový fibrilární kyselý protein
<b>GJ</b>	( <i>Gap junctions</i> ); mezerové spoje
<b>HDAC</b>	( <i>Histone deacetylase</i> ); histon deacetyláza
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>	( <i>Hypoxia-inducible factor-1 alpha</i> ); faktor 1 alfa indukovaný hypoxií
<b>ChABC</b>	( <i>chondroitinase ABC</i> ); chondroitináza ABC
<b>IBA1</b>	( <i>Ionized calcium-binding adapter molecule 1</i> ); molekula vázající ionizovaný vápník
<b>iCMP</b>	Ischemická cévní mozková příhoda
<b>I<math>\kappa</math>B</b>	( <i>Inhibitor of kappa B</i> ); inhibitor kappy B
<b>IKK</b>	( <i>Inhibitor of kappa B kinase</i> ); kináza inhibitoru kappy B
<b>IL</b>	( <i>Interleukin</i> ); interleukin
<b>IPC</b>	( <i>Ischemic preconditioning</i> ); ischemické podmiňování
<b>MAP 2</b>	( <i>Microtubule-associated protein 2</i> ); mikrotubulární protein 2
<b>MBP</b>	( <i>Myelin basic protein</i> ); myelinový bazický protein
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	( <i>Nuclear factor kappa B</i> ); nukleární faktor kappa B
<b>NG2</b>	( <i>Nerve/glial antigen 2</i> ); antigen nervových a gliálních buněk 2
<b>NOS</b>	( <i>Nitric oxide synthase</i> ); syntáza oxidu dusnatého
<b>OPCs</b>	( <i>Oligodendrocyte progenitor cells</i> ); prekurzory oligodendrocytů
<b>PDGFR<math>\alpha</math></b>	( <i>Platelet derived growth factor receptor alpha</i> ); alfa receptor růstového faktoru odvozeného z krevních destiček
<b>PI3K</b>	( <i>Phosphoinositide-3-kinase</i> ); fosfatidylinositol-3-kinázy
<b>STAT</b>	( <i>Signal transducer and activator of transcription</i> ); přenašeč signálu a aktivátor transkripce
<b>TLR</b>	( <i>Toll-like receptors</i> ); receptory podobné genu Toll
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	( <i>Tumor necrosis factor alpha</i> ); faktor nádorové nekrózy alfa
<b>tPA</b>	( <i>Tissue plasminogen activator</i> ); aktivátor tkáňového plazminogenu
<b>VPA</b>	( <i>Valproic acid</i> ); kyselina valproová

<b>Obsah</b>	
<b>1 Úvod</b>	<b>1</b>
<b>2 Gliové buňky</b>	<b>1</b>
2.1 Astrocyty	2
2.2 Mikroglie	4
2.3 NG2 glie	6
2.4 Oligodendrocyty	6
<b>3 Cévní mozková příhoda</b>	<b>8</b>
3.1 Ischemická cévní mozková příhoda	8
3.2 Hemoragická cévní mozková příhoda	10
<b>4 Gliové buňky při ischemické cévní mozkové příhodě</b>	<b>11</b>
4.1 Astrocyty v průběhu ischemie	11
4.2 Mikroglie v průběhu ischemie	12
4.3 NG2 glie a oligodendrocyty v průběhu ischemie	13
<b>5 Terapeutický potenciál gliových buněk při ischemické cévní mozkové příhodě</b>	<b>13</b>
5.1 Astrocyty	14
5.1.1 Neurogeneze a synaptogeneze	14
5.1.2 Podmiňování astrocytů	15
5.2 Mikroglie	17
5.2.1 Minocyklin	17
5.2.2 Melatonin	17
5.2.3 Elektroakupunktura	18
5.3 NG2 glie a oligodendrocyty	18
<b>6 Závěr</b>	<b>20</b>

# 1 Úvod

Cévní mozková příhoda (CMP), lidově mrtvice, je závažné onemocnění centrálního nervového systému (CNS), kdy dochází k náhle poruše krevního oběhu v mozku. Toto onemocnění je celosvětově jedna z nejčastějších příčin úmrtí a invalidity, zanechávající dlouhodobé následky (Feigin et al., 2021). Zatímco výzkum CMP tradičně zaměřuje svou pozornost především na neurony, v posledních letech se do popředí více a více dostávají gliové buňky, které hrají klíčovou roli v průběhu tohoto onemocnění. Jsou zapojeny do procesů neuroinflamace, omezení poškození tkáně a podpory její regenerace a do znovu-navození homeostázy CNS. Aktuálně se začínají více prozkoumávat benefiční účinky gliových buněk při CMP a možnost jejich použití v léčbě tohoto onemocnění. Cílem této bakalářské práce je poskytnout přehled možného terapeutického využití gliových buněk, zejména astrocytů a mikroglíí, při ischemické CMP (iCMP). Práce poskytuje přehled hlavních typů gliových buněk v CNS, popisuje funkci jednotlivých typů ve zdravém mozku a při ischemii a zaměřuje se na jejich potenciál v neuroprotekcii a regeneraci mozku. Další výzkum terapeutického potenciálu gliových buněk by mohl vést k vývoji nových způsobů léčby a ochrany mozku při ischemické mozkové příhodě.

## 2 Gliové buňky

Gliové buňky, spolu s neurony, tvoří dva hlavní typy nervových buněk v mozku. Oba tyto buněčné typy mají neuroektodermální původ s výjimkou mikroglíí. Zásadní rozdíl mezi gliovými buňkami a neurony spočívá ve schopnosti neuronů vést a zpracovat externí podnět prostřednictvím akčního potenciálu, čehož gliové buňky nejsou schopny (Allen and Barres, 2009).

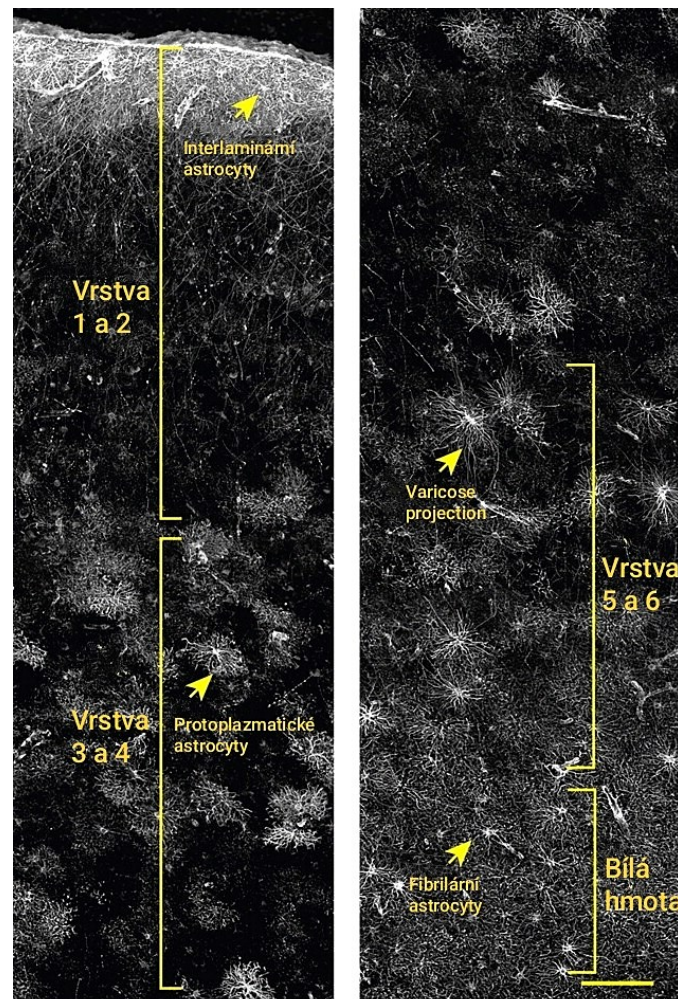
Dlouhou dobu převládala představa, že gliové buňky mnohonásobně převyšují počet neuronů. Ukázalo se, že poměr neneuronálních ku neuronálním buňkám je přibližně 1:1 a může se lišit v závislosti na živočišném druhu a oblasti mozku. Neneuronální buňky jsou v počtu  $84,6 \pm 9,8$  miliard, z nichž kolem 20–25 miliard jsou endotelové buňky. Počet gliových buněk je tedy kolem 60 miliard (Azevedo et al., 2009; von Bartheld et al., 2016). U savců rozdělujeme gliové buňky do několika podtypů. V CNS jsou to astrocyty, oligodendrocyty, jejich prekurzory NG2 glie, a mikroglie.

Tradičně byly gliové buňky považovány za pouhé podpůrné buňky, které přispívají ke správnému fungování mozku pouze minimálně. S rozvíjejícími se možnostmi výzkumu se ale ukázalo, že neuroglie se aktivně zapojují do regulace neuronálních a strukturních dějů.

Například udržují homeostázu, účastní se imunitní odpovědi, formování hematoencefalické bariéry (BBB), tvorby myelinu a zprostředkovávají energii pro neurony (He & Duan, 2023). Jsou zapojeny i do procesů spojených s učením a pamětí (Ben Menachem-Zidon et al., 2011) a hrají také roli v neurodegenerativních chorobách, kdy jejich aktivace má jak protektivní, tak i negativní účinky (Liddel et al., 2017).

## 2.1 Astrocyty

Astrocyty, známé též jako astroglie, jsou druhá nejpočetnější, morfologicky velmi rozmanitá skupina glií. Můžeme je rozdělit do čtyř základních podtypů. Protoplazmatické, interlaminární, *varicose projection* astrocyty, které se nachází v šedé hmotě, a fibrilární, které se nachází v bílé hmotě (**Obrázek 1**) (Oberheim et al., 2009; von Bartheld et al., 2016).



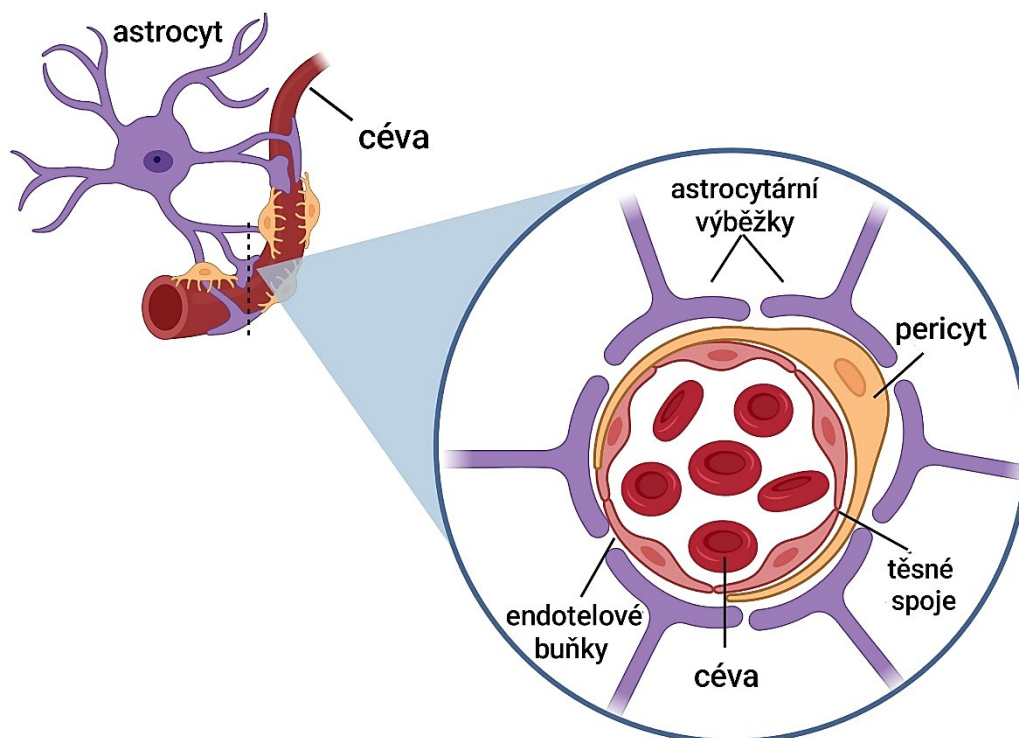
**Obrázek 1** Čtyři podtypy astrocytů. Vrstvu 1 tvoří interlaminární astrocyty s přes milimetr dlouhými zakroucenými výběžky zasahujícími do vrstev 2-4. Protoplazmatické astrocyty jsou nejběžnější a nacházejí se ve vrstvách 2-6. *Varicose projection* astrocyty se vyskytují pouze u lidí, nacházejí se ve vrstvách 5-6 a jejich milimetrové výběžky mají charakteristické zduřeniny.



Fibrilární astrocyty mají četné překrývající se výběžky. Měřítka, 150  $\mu\text{m}$ . Obrázek byl upravený a přeložený z originálu v článku (Oberheim et al., 2009).

Charakteristickou vlastností astroglíí je exprese gliálního fibrilárního kyselého proteinu (GFAP). Jedná se o intermediární filamentum a významný marker astrocytů, i když jeho exprese je vyšší v astrocytech v bílé hmotě. Vyšší expresi u astrocytů v celém mozku má marker aldehyddehydrogenáza rodiny 1, člen L1 (Aldh1L1) (Cahoy et al., 2008). Astrocyty jsou propojené mezerovými spoji (GJ), které jsou tvořeny konexiny. To vytváří syncytium umožňující komunikaci mezi astrocyty skrze propagaci intracelulárního vápníku. Syncytium umožňuje astrocytům zastávat širokou škálu funkcí v CNS (Scemes et al., 2000).

Astrocyty hrají klíčovou roli v udržování homeostázy, což realizují prostřednictvím různých mechanismů. Regulují koncentrace iontů a vody, například spoluprací akvaporinu 4 a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy (Illarionova et al., 2010). Svými výběžky obklopují synapse, kde exprimují transportéry pro neurotransmitery, což jim umožňuje jejich vstřebávání ze synaptické štěrbině po neuronální aktivitě. Tento proces je obzvláště důležitý v případě excitačního glutamátu, kdy jeho nadměrná akumulace může působit neurotoxicky (Miralles et al., 2001). Podílí se i na regulaci samotných synapsí, kdy uvolňováním gliotransmiterů ovlivňují jejich sílu, podílí se na jejich formování a stabilitě (Ullian et al., 2001; Jourdain et al., 2007). Spolu s endotelovými buňkami a pericyty vytváří astrocyty základní jednotku BBB (**Obrázek 2**). Ta odděluje CNS od zbytku těla a zabraňuje průchodu makromolekul a leukocytů z krve. Astrocyty podporují formování BBB, snižují její permeabilitu a udržují imunoreaktivitu na nízké úrovni (Alvarez et al., 2011). V CNS astrocyty obklopují cévní systém a přes astrocytární síť propojenou GJ předávají metabolity z krevního řečiště neuronům. Například glukóza přijatá astrocyty je nejdříve metabolizovaná na laktát, který je až následně přijat neurony (Rouach et al., 2008). Zastávají i důležitou roli v regulaci neurogeneze v dospělém mozku. Podporují proliferaci, růst a vývoj vyvíjejících se neuronů. Šestkrát zvyšují pravděpodobnost vývinu neuronů z kmenových buněk a dvakrát proliferaci jejich prekurzorů (Song et al., 2002).



**Obrázek 2** Základní jednotka hematoencefalické bariéry. Astrocytární výběžky spolu s pericyty a endotelovými buňkami obklopují cévy a přispívají k integritě hematoencefalické bariéry. Obrázek byl upravený a přeložený z originálu v článku (Burn et al., 2021).

## 2.2 Mikroglie

Mikroglie jsou jediným typem nervových buněk, které nemají neuroektodermální původ, ale proliferují z primitivních makrofágů během embryonálního vývoje. Vyznačují se expresí molekuly vázající ionizovaný vápník (IBA1) (též významný marker aktivovaných mikroglíí) a receptoru faktoru stimulujícího kolonie 1 (CSF1R), který je esenciální pro jejich vývoj a přežití (Ginhoux et al., 2010; Elmore et al., 2014). Mikroglie nejsou v dospělém mozku rozprostřeny rovnoměrně. Více převažují v šedé hmotě než v bílé a jejich hustota se může lišit až sedminásobně mezi jednotlivými mozkovými strukturami (Lawson et al., 1990). Od počátku embryonálního vývoje prochází mikroglie třemi stádii: rané mikroglie, pre-mikroglie a maturované mikroglie. Jednotlivá stádia se liší genovou expresí a jejich funkce se mění spolu s měnícím se prostředím CNS (Matcovitch-Natan et al., 2016).

Primární funkcí mikroglíí je imunitní ochrana CNS. V tzv. *klidovém* stavu mají rozvětvenou morfolonii s mnoha tenkými výběžky, kterými aktivně “skenují” své okolí. Každých několik hodin (~5,5 h.) dokážou prozkoumat celou mozkovou tkáň. Mají širokou škálu receptorů, pomocí kterých dokážou reagovat na jakékoliv změny v homeostáze CNS. Klíčovou roli také hrají mikrogliaální–neuronální spoje, které umožňují komunikaci, a tím



## 2.3 NG2 glie

NG2 glie, nebo taky prekursorů oligodendrocytů (OPCs), tvoří 2-9 % všech buněk v CNS s převahou v bílé hmotě (Dawson, 2003). Vyznačují se expresí antigenu neuronů a gliálních buněk 2 (NG2) a alfa receptoru růstového faktoru odvozeného od krevních destiček (PDGFR $\alpha$ ) (Rivers et al., 2008). Je to velmi heterogenní populace buněk. Glie pocházející z bílé hmoty se efektivněji diferencují v maturované, myelinizující oligodendrocyty, zatímco buňky pocházející z šedé hmoty diferencují pomaleji a diferencuje se méně NG2 glií (Viganò et al., 2013). Rozdíly najdeme i v délce buněčného cyklu (a to i mezi jednotlivými oblastmi stejné mozkové hmoty) a vlivu růstových faktorů na proliferaci (Hill et al., 2013; Young et al., 2013).

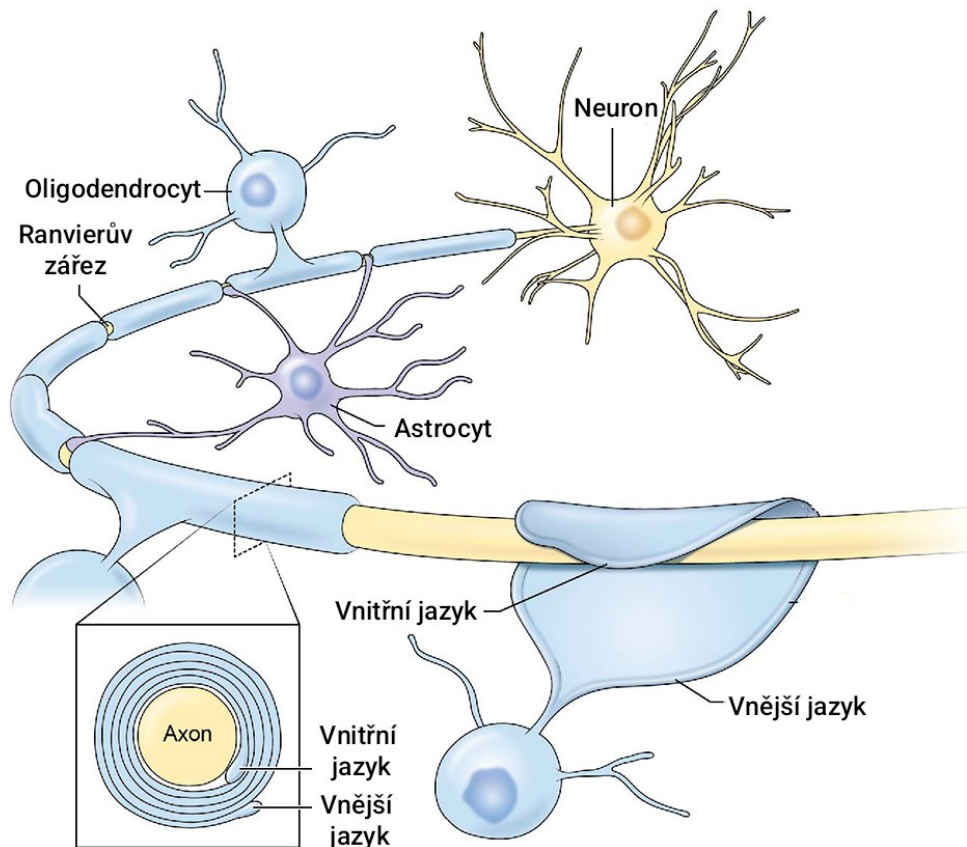
Jsou významné primárně svou schopností se diferencovat na oligodendrocyty, a tím přispívat k remyelinizaci. Proliferace a diferenciace na oligodendrocyty probíhá po celý život, ale zpomaluje s věkem. Transkripční faktor oligodendrocytů 2, exprimovaný v OPCs, je nezbytný pro specifikaci oligodendrocytů během embryonálního vývoje (Lu et al., 2002). Tyto buňky mohou pravděpodobně generovat i neurony a astrocyty, ale dosavadní studie se zatím v této otázce neshodují (Rivers et al., 2008; Huang et al., 2014). Podobně jako mikroglie, i NG2 glie mají rozvětvenou morfolonii a svými výběžky skenují své okolí v rámci své domény. V reakci na poranění zvyšují svou proliferaci, mění morfolonii, migrují a směřují své výběžky k místu poškození. Přispívají také k uzavření rány (Hughes et al., 2013; von Streitberg et al., 2021). Na druhou stranu může akumulace proteoglykanu NG2 v místě poškození vést ke značné inhibici regenerace axonů (Tan et al., 2006).

## 2.4 Oligodendrocyty

Oligodendrocyty jsou myelinizující buňky CNS, které se diferencují z OPCs. Prekursorů oligodendrocytů se do mozku dostávají ve třech vlnách během embryonálního vývoje, každá s různým původem, kde spolu "soutěží" o prostor. Většina OPCs se diferencuje během prvních čtyř týdnů po narození, ale diferenciace probíhá i v dospělosti (Kessaris et al., 2006; Kang et al., 2010).

Hlavní funkcí oligodendrocytů je produkce myelinu a myelinizace axonů. Myelinizace probíhá v krátkém časovém intervalu, krátce po diferenciaci. S maturací oligodendrocytů klesá jejich schopnost nové myelinizace (Watkins et al., 2008). Obtočením svých výběžků kolem axonů vytváří myelinovou pochvu, která zprostředkovává elektrickou izolaci a zlepšuje vodivost neuronů (**Obrázek 4**) (Stevens et al., 2002). Jsou si podobné se Schwannovými buňkami, které zastávají obdobnou funkci v periferním nervovém systému (Taveggia et al.,

2005). Oligodendrocyty “neobtěžují” axony náhodně. Vybírají si jen ty s průměrem nad  $\sim 0,4$   $\mu\text{m}$ , kdy 60 % oligodendrocytů obtáčí primárně vlákna o průměru 2,0 – 4,0  $\mu\text{m}$  (Lee et al., 2012). K myelinizaci přispívá i elektrická aktivita neuronů a různé molekulární mechanismy jako například Notch nebo proteinkináza B (Akt-1) signalizace (Stevens et al., 2002; Taveggia et al., 2010). Oligodendrocyty též poskytují neuronům nezbytné růstové a neurotrofické faktory (Wilkins et al., 2003).



**Obrázek 4** Oligodendrocyty formují myelinovou pochvu obtáčením vrstev buněčné membrány kolem axonu. Myelinová pochva je segmentová, mezi jednotlivými segmenty se nachází Ranvierovy zářezy, kde dochází k obnově intenzity akčního potenciálu a je umožněno saltatorní vedení vzruchu. Obrázek byl upravený a přeložený z originálu v článku (Fields & Dutta, 2019).

Produkce myelinu zahrnuje vysoké nároky na rychlý metabolismus a vysoké koncentrace intracelulárního železa, což může vést k formování volných radikálů. Navíc mají oligodendrocyty nízké koncentrace enzymu glutathion, který přispívá k metabolismu právě volných radikálů. Tím jsou tyto buňky náchylné k oxidativnímu a celkovému poškození. K jejich ztrátám navíc může přispívat vystavení se zánětlivým látkám. Toto vše vede ke smrti

oligodendrocytů a demyelinizaci, i když není imunitní reakce mířena přímo na ně (Bradl & Lassmann, 2010).

### 3 Cévní mozková příhoda

Cévní mozková příhoda, též iktus či mozková mrtvice, je náhlé narušení krevního oběhu v určité části mozku. Může mít různé příčiny a tím se definice CMP liší podle typu vzniku. Obecně se CMP podle Americké kardiologické asociace a Americké asociace pro cévní mozkovou příhodu definuje jako „epizoda akutní neurologické dysfunkce, která je způsobena ischemií nebo krvácením, trvající  $\geq 24$  hodin nebo až nastane smrt“ (Sacco et al., 2013).

Celosvětově se jedná o druhou nejčastější příčinu úmrtí a jednu z nejčastějších příčin invalidity. Od roku 1990 do roku 2019 se počet případů CMP zvedl o 70 %, úmrtnost v důsledku CMP vzrostla o 43 % a invalidita o 32 %. Věk výrazně zvyšuje šance výskytu CMP a následné invalidity. Dalšími hlavními rizikovými faktory jsou hypertenze, vysoká hladina glukózy v krvi, obezita, kouření nebo environmentální faktory. Přispět ale mohou i národnost, socioekonomický status a pohlaví (Feigin et al., 2021; Rajati et al., 2023).

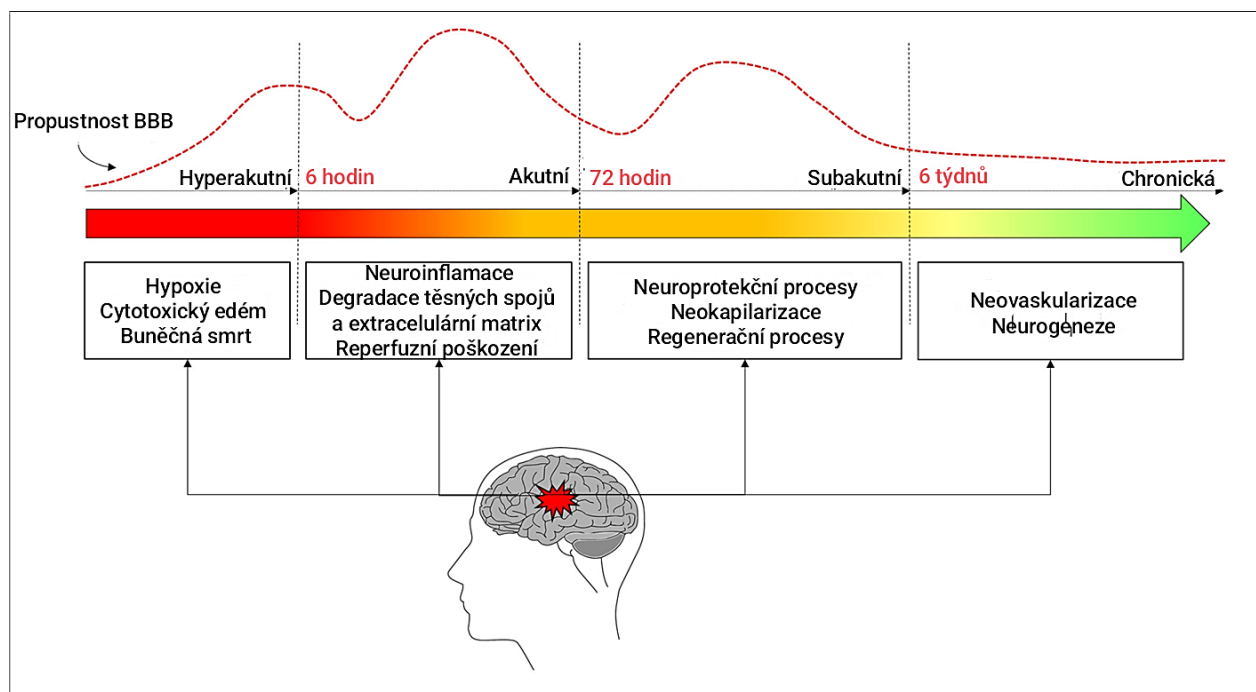
Během epizody jde hlavně o čas, každou minutu odumírá 1,9 milionů neuronů (Saver, 2006). Při první pomoci se nejčastěji používá pomocná zkratka F.A.S.T. (z angl. *Face, Arm, Speech, Time/Test*). Jedná se o nejběžnější test k rozpoznání symptomů CMP s 80% spolehlivostí. Zahrnuje: *Face* – ochrnutí jedné strany obličeje; *Arm* – ochrnutí paže; *Speech* – potíže s mluvením; *Time (Test)* – v případě těchto příznaků začíná jít o čas a je nutné vyhledat lékařskou pomoc (Nor et al., 2004). Následky se liší pacient od pacienta, a především od zasažené oblasti mozku: poruchy řeči a pohybového aparátu, poruchy v oblasti kognice, inkontinence, vše často doprovázené psychickými komplikacemi (Langhorne et al., 2000; Harari et al., 2003; Douiri et al., 2013).

#### 3.1 Ischemická cévní mozková příhoda

Kolem 63 % všech CMP v roce 2019 bylo ischemického původu (Feigin et al., 2021). Ischemii mozku můžeme rozdělit na dva typy: globální a fokální. Hlavní příčinou globální ischemie je systémová hypotenze, která vede k šoku. Při fokální ischemii se jedná o zablokování tepny vedoucí do mozku krevní sraženinou. Může být způsobena trombem nebo embolií, které omezují přísun krve do mozku (DeSai & Hays Shapshak, 2024). Nejčastějšími příčinami vzniku iCMP jsou kardioembolie, mikro a makroangiopatie. Kardioembolická iCMP představuje

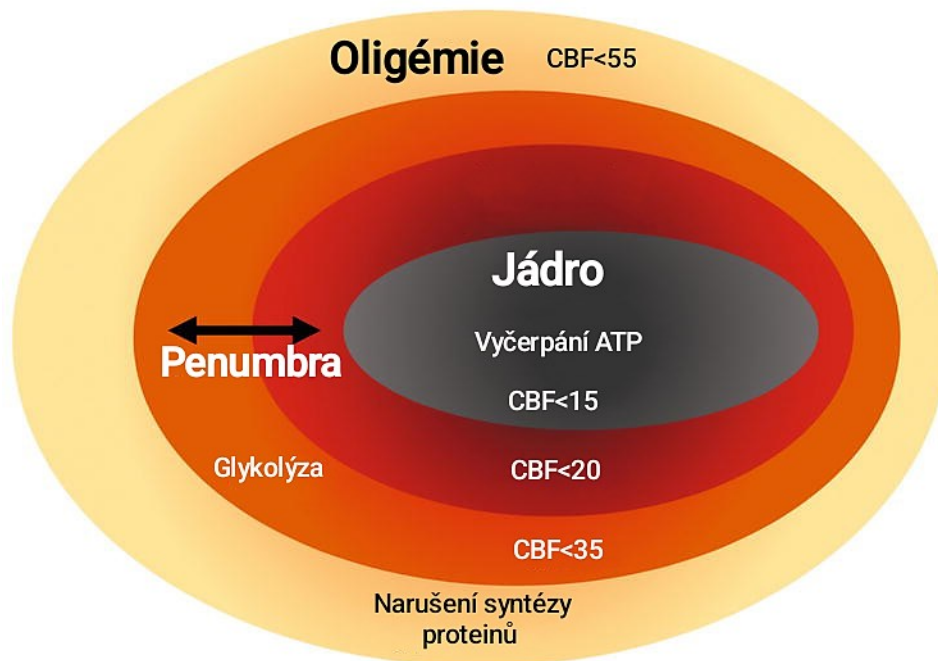
přibližně 30 % všech iCMP a má největší procento úmrtnosti ze všech podtypů. Může být vyvolaná různými srdečními onemocněními, například fibrilací síní. Další dvě příčiny jsou způsobeny trombem, který může vzniknout například v důsledku arteriosklerózy. K arterioskleróze dochází buď ve velkých tepnách, makroangiopatie, nebo v malých tepnách, mikroangiopatie. Makroangiopatie tvoří přibližně 13 % všech iCMP, zatímco mikroangiopatie tvoří kolem 23 % (Kolominsky-Rabas et al., 2001; Asada et al., 2020; Chiang et al., 2021).

Narušení krevního oběhu způsobuje tzv. ischemickou kaskádu, kdy dochází k řadě biochemických dějů, což nakonec vede k poškození a nekróze tkání. Nedostatek kyslíku a energie vede k narušení iontové rovnováhy, excitotoxicitě zvýšením extracelulárního glutamátu, oxidativnímu poškození, narušení BBB a vzniku rozsáhlé zánětlivé reakce. Obnovení krevního oběhu je esenciální pro záchranu tkáně a obnovení funkce, ale může vést k sekundárnímu poškození. Gliové buňky se aktivují v reakci na iCMP, kdy zastávají dvojí roli. Významně přispívají k zánětlivé reakci a zároveň produkují neurotrofické a růstové faktory (Lakhan et al., 2009). Ischemická cévní mozková příhoda má několik časových fází, které se liší procesy probíhajícími v dané fázi (**Obrázek 5**).



**Obrázek 5** Jednotlivé fáze cévní mozkové příhody se liší patofyziologickými procesy, od kterých se odvíjí změna propustnosti hematoencefalické bariéry. Jednotlivé fáze se mění v průběhu času. Obrázek byl upravený a přeložený z originálu v článku (Bernardo-Castro et al., 2020).

Ischemie vede k odumírání nervové tkáně a tím i ztrátě funkcí v místě postižení. Místo, kde došlo k okluzi, jádro ischemie, je obklopeno tzv. “polostímem” ischemie neboli penumbrou. Jedná se oblast tkáně, která dosud není nekrotická a při včasném lékařském zásahu se dá její funkčnost plně obnovit. Mezi penumbrou a oblastí s normální perfuze je oblast oligémie, kde je snížen průtok krve, ale je pořád dostačující k udržení neuronální aktivity (**Obrázek 6**) (Zaro-Weber et al., 2019).



**Obrázek 6** Oblasti ischemie rozdělené v závislosti na průtoku krve (CBF), měřené v ml/100 g/min. CBF pod 15 ml/100 g/min vede k buněčné smrti a formování ischemického jádra. Oblast s CBF pod 35 ml/100 g/min je oblast penumbry. Tato tkáň je funkční jen částečně, ale jde zachránit při včasné intervenci. Oblast s CBF pod 55 ml/100 g/min je plně funkční, ale nachází se v určitém riziku. Obrázek byl upravený a přeložený z originálu v článku (Zohaib Siddiqi et al., 2023).

Narušení krevního oběhu může být i krátkodobé, kdy se krevní sraženina blokuující cévu sama rozpustí a symptomy CMP trvají jen několik minut. V takovém případě se jedná o tranzitorní ischemickou ataku. Samotná ataka nezanechává žádné následky, ale může to být signál před vážnou CMP (Albers et al., 2002; Hill et al., 2004).

### 3.2 Hemoragická cévní mozková příhoda

Při hemoragické cévní mozkové příhodě dochází ke krvácení do mozku, nejčastěji do mozkové tkáně (intracerebrální krvácení) nebo do prostoru mezi mozkovými blánami (subarachnoidální



krvácení) (Sacco et al., 2013). V roce 2019 tvořila skoro 30 % všech CMP (Feigin et al., 2021). Přestože je méně častá než ischemie, vyznačuje se vyšší mírou úmrtnosti (Waziry et al., 2020).

V místě krvácení vzniká hematom, který se může rozšiřovat a tím zhoršovat průběh a následky hemoragické CMP (Davis et al., 2006). Podobně jako při ischemii, dochází k neuroinflamaci, což vede k narušení BBB, edému a následnému sekundárnímu poškození (James et al., 2009). Nejčastější příčinou hemoragie nezpůsobené úrazem jsou vaskulární patologie. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je hypertenze následovaná kouřením, nezdravým životním stylem, konzumací alkoholu a stresem. Hemoragie ale může být způsobena i různými vaskulárními patologiemi. Mezi nejčastější symptomy patří znecitlivění až ochrnutí částí těla, bolest hlavy a slabost (Chiewvit et al., 2009; O'Donnell et al., 2010; Koivunen et al., 2015).

## **4 Gliové buňky při ischemické cévní mozkové příhodě**

Gliové buňky hrají klíčovou roli během ischemie a po ní. Dokážou rozpoznat a zpracovat signály doprovázející buněčné poškození, produkovat pro- a proti-zánětlivé látky, komunikovat s ostatními buňkami a vyznačují se svou schopností polarizovat se na jiný funkční fenotyp.

### **4.1 Astrocyty v průběhu ischemie**

Při ischemii se aktivují astrocyty neboli dochází k reaktivní astroglióze. Ta se vyznačuje primárně změnou morfologie a zvýšenou proliferací a expresí GFAP (Yasuda et al., 2004; Wilhelmsson et al., 2006). Astroglióza je indukovaná řadou cytokinů produkovaných poškozenými buňkami, vyvolat ji ale mohou i aktivované mikroglie (Liddelov et al., 2017; Shen et al., 2021).

Reaktivní astrocyty mohou mít jak pozitivní, tak negativní funkci po iCMP v závislosti na čase a okolnostech. Hrají klíčovou roli v neuroprotekcí redukcí kyslíkových radikálů a glutamátu (Griffin et al., 2005; Beschorner et al., 2007), uvolňováním neurotrofických faktorů (Tokita et al., 2001), udržováním permeability BBB (Alvarez et al., 2011) a podporou neurogeneze (Jia et al., 2018). Zvýšená exprese GFAP podporuje formování gliové jizvy, která vytváří bariéru mezi poškozenou a funkční tkání, a zabraňuje dalšímu šíření poškození (Yasuda et al., 2004). Na druhou stranu astrocyty produkují řadu zánětlivých faktorů (Kuboyama et al., 2011), způsobují excitotoxicitu (Beschorner et al., 2007), podporují vznik edému porušením integrity BBB (Begum et al., 2018) a v oblasti gliové jizvy dochází ke zvýšené tvorbě molekul inhibujících růst, což komplikuje regeneraci axonů. V chronické fázi tedy nedochází

k plnohodnotné regeneraci axonů (Jones et al., 2003). Vzhledem k této dvojité roli astrocytů, se tyto dají rozdělit do dvou fenotypů. A1 je primárně indukován mikroglie. Tento fenotyp ztrácí některé typické astrocytární funkce a produkuje látky toxické pro neurony a maturované oligodendrocyty. A2 je naopak neuroprotektivní, je indukován samotnou iCMP a astrocyty mají větší tendenci se uchylovat k tomuto fenotypu (Zamanian et al., 2012; Liddelow et al., 2017).

## 4.2 Mikroglie v průběhu ischemie

Mikroglie jsou jedny z prvních buněk, které se aktivují při iCMP, kdy u nich dochází k morfologickým a funkčním změnám. Z rozvětvené morfologie, která odpovídá klidovému stavu, přechází mikroglie postupně do améboidní morfologie. Aktivované mikroglie, se zvětšeným tělem a krátkými výběžky, dominovaly kolem oblasti poškození již 2 hodiny po iCMP. Mikroglie s améboidní morfologií začaly vstupovat do oblasti léze sedmý den po ischemii (Gorlamandala et al., 2018).

K aktivaci mikroglie dochází v důsledku reakce na signály vysílané z poškozené tkáně a okolních buněk, jako je například fraktalkin, chemoatraktant produkovaný neurony, který má zvýšenou expresi během iCMP hlavně v penumbře. Mikroglie mají během iCMP zvýšenou expresi receptoru pro fraktalkin, který na ně působí aktivačně a přitahuje je do místa léze (Tarozzo et al., 2002). Cytokiny jako interferon gamma a interleukin 10 (IL-10) též aktivují mikroglie (Michelucci et al., 2009). Aktivovat je mohou i jejich purinergní receptory, které zaznamenávají ATP produkovaný poškozenými neurony a astrocyty (Davalos et al., 2005). Samotná ischemie aktivuje faktor 1 alfa indukovaný hypoxií (HIF-1 $\alpha$ ), který vede ke zvýšené expresi receptorů podobných genu Toll 4 (TLR4), které podporují produkci zánětlivých látek a kyslíkových radikálů skrze aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B) (Yao et al., 2013).

M1 fenotyp je indukován zánětlivými cytokiny (například lipopolysacharidem či interferonem gamma), které zvyšují genovou expresi cytotoxických markerů. M1 buňky jsou charakterizovány zvýšenou schopností prezentace antigenů, produkcí zánětlivých cytokinů a celkovou podporou zánětlivé reakce. Produkce cytokinů vede k produkci adhezivních molekul endotelovými buňkami BBB, což způsobuje infiltraci imunitních buněk do CNS a zhoršuje neuroinflamaci. Kromě produkce zánětlivých látek dochází k inhibici fagocytózy (o 46,5 %) (Michelucci et al., 2009; Kang et al., 2020). M2 fenotyp je indukován cytokiny jako IL-10 nebo IL-4. Dále se dělí na několik podtypů, které přispívají k regeneraci tkáně, imunomodulaci a fagocytují nekrotické buňky. Redukují počet neuronů vykazujících markery buněčné smrti a udržují integritu BBB expresí kladinu-5. Podporují přežívání oligodendrocytů a NG2 glií, což

vede k redukci demyelinizace axonů a udržení stálého počtu OPCs (Dai et al., 2020). Oproti M1 fenotypu má naopak nárůst fagocytární aktivity (o 168 % oproti kontrole). Fagocytóza poškozených a mrtvých buněk limituje aktivaci receptorů pro molekuly se vzory spojenými s nebezpečím, což zmírňuje zánětlivou odpověď CNS. Zároveň ale dochází i k narušení integrity BBB fagocytózou astrocytárních výběžku (Michelucci et al., 2009; Chhor et al., 2013; Haruwaka et al., 2019; Kang et al., 2020).

### **4.3 NG2 glie a oligodendrocyty v průběhu ischemie**

Při iCMP dochází k rozsáhlé ztrátě myelinu a axonů v oblasti léze. Myelin je esenciální pro přežití neuronů a obnovení neuronálních funkcí. Inhibice formování myelinu vede ke zhoršení motoriky, koordinace a kognice (Cheng et al., 2024). Oligodendrocyty v penumbře zvyšují expresi genu myelinového bazického proteinu (MBP) již 24 hodin po iCMP, čímž pravděpodobně přispívají k regeneraci nebo syntéze nového myelinu. Zvýšená exprese MBP koreluje s aktivací mikroglíí a je zvýšená v místech s pravděpodobnou regenerací axonů (Gregersen et al., 2001). NG2 glie po iCMP migrují k lézi, proliferují a vykazují změnu morfologie, jsou zvětšené s krátkými výběžky. Ischemie vyvolává zvýšenou diferenciaci na oligodendrocyty, což podporuje produkci myelinu a v konečném důsledku přispívá k neuroregeneraci (Tanaka et al., 2001; Kang et al., 2010). Produkce myelinu je ale částečně redukována citlivostí oligodendrocytů na nepříznivé prostředí vyvolané iCMP. Bílá hmota je celkově více náchylná na poškození, kdy oligodendrocyty odumírají již během několika hodin (Pantoni et al., 1996).

## **5 Terapeutický potenciál gliových buněk při ischemické cévní mozkové příhodě**

Standardní léčba iCMP spočívá v trombolýze. Jediný povolený přípravek dle americké organizace FDA (Food and Drug Administration) zahrnuje intravenózní podávání rekombinantního aktivátoru tkáňového plazminogenu (tPA). Jeho problém ale spočívá v krátkém terapeutickém okně – 4,5 hodiny od nástupu příznaků. Navíc zvyšuje riziko nitrolebečního krvácení a pouze kolem 35 % pacientů dosáhne plného uzdravení bez následků (Hacke et al., 2008; González et al., 2013). Dalším způsobem léčby je mechanická trombektomie, kdy je do cévy zaveden malý katétr, odstraní se sraženina a céva se vyztuží malou drátěnou trubičkou. Studie ukazují, že tento způsob má delší časové rozmezí použití, až 24 hodin, a dosahuje lepších klinických výsledků. Nevýhodou této léčby je zvýšené riziko

nitrolebečního krvácení, malá oblast penumbry, kde je tento zákrok možné provádět, a zákrok mohou provádět pouze kvalifikovaní odborníci (Fang et al., 2010; Nogueira et al., 2018; Guisado-Alonso et al., 2021). Jelikož existují určité faktory omezující provedení jedné či druhé metody, výzkum se začal obracet k jiným možnostem a jednou z nich jsou právě gliové buňky.

## 5.1 Astrocyty

Astrocyty jsou významným cílem v léčbě ischemie. Jsou mnohem odolnější vůči poškození způsobeném ischemií než neurony, poskytují strukturální a metabolickou podporu a jsou klíčové při tvorbě gliové jizvy, čímž se udržuje integrita BBB (Almeida et al., 2002).

### 5.1.1 Neurogeneze a synaptogeneze

Obnovení a formování nových neuronů je jeden z cílů v léčbě iCMP, kde astrocyty zastávají významnou roli jako klíčový faktor v regulaci neurogeneze. Astrocyty během iCMP vytváří gliovou jizvu neboli bariéru, která odděluje zdravou tkáň od poškozené (Yasuda et al., 2004). Na tvorbě gliové jizvy se také podílí proteiny mezibuněčné hmoty, jako jsou například chondroitin sulfát proteoglykany (CSPGs) nebo heparansulfát proteoglykan (HSPG). Tyto proteiny mají různé izomery, které se liší svým základním proteinem, ale mají stejné glykosaminoglykanové řetězce. Gliová jizva sice vytváří bariéru kolem poškozené tkáně, ale zároveň inhibuje růst axonů produkcí právě CSPGs, takže z dlouhodobého hlediska nedochází k regeneraci axonů. Astrocyty produkují neurokan, který patří mezi CSPG, a jeho nadměrná akumulace se podílí na inhibici růstu axonů (Jones et al., 2003; Hill et al., 2012). Jeho aktivita má vrchol dva týdny po iCMP a zůstává zvýšená ještě další dva týdny. Inhibiční efekt neurokanu může být eliminován jeho degradací pomocí chondroitinázy ABC (ChABC; z angl. chondroitinase (Ch)ABC), která rozštěpuje glykosaminoglykanové řetězce. Podávání HSPG glypikanu či ChABC vede ke zvýšené aktivitě mikrotubulárního proteinu 2 (MAP2) v penumbře, což koreluje s podporou růstu axonů, zmenšením tloušťky gliové jizvy a zvýšením exprese neurotrofických faktorů (mozkový neurotrofický faktor (BDNF) a fibroblastový růstový faktor 2). Příznivé účinky jsou pozorovatelné, i když podání proběhlo až sedm dní po iCMP. Podání ChABC pravděpodobně přispívá i k inhibici astrogliózy a tím pádem i k inhibici formování gliové jizvy (Hill et al., 2012).

Jednou z potenciálních terapeutických strategií by mohla být inhibice produkce astrocytárního Ephrinu-A5. Ephrin-A5 má inhibiční efekt pro růst kortikálních axonů a jeho exprese je zvýšena 74x při ischemii. Zabránění genové exprese Ephrinu-A5 (pomocí RNA

interference) nebo blokování jeho signální dráhy (dosazením umělých receptorů pro Ephrin-A5, jako EphA4 či EphA5) vede k axonálnímu růstu a tvorbě nových neuronálních drah v oblastech regulujících senzomotorické funkce, což vede ke zlepšení motoriky (Overman et al., 2012).

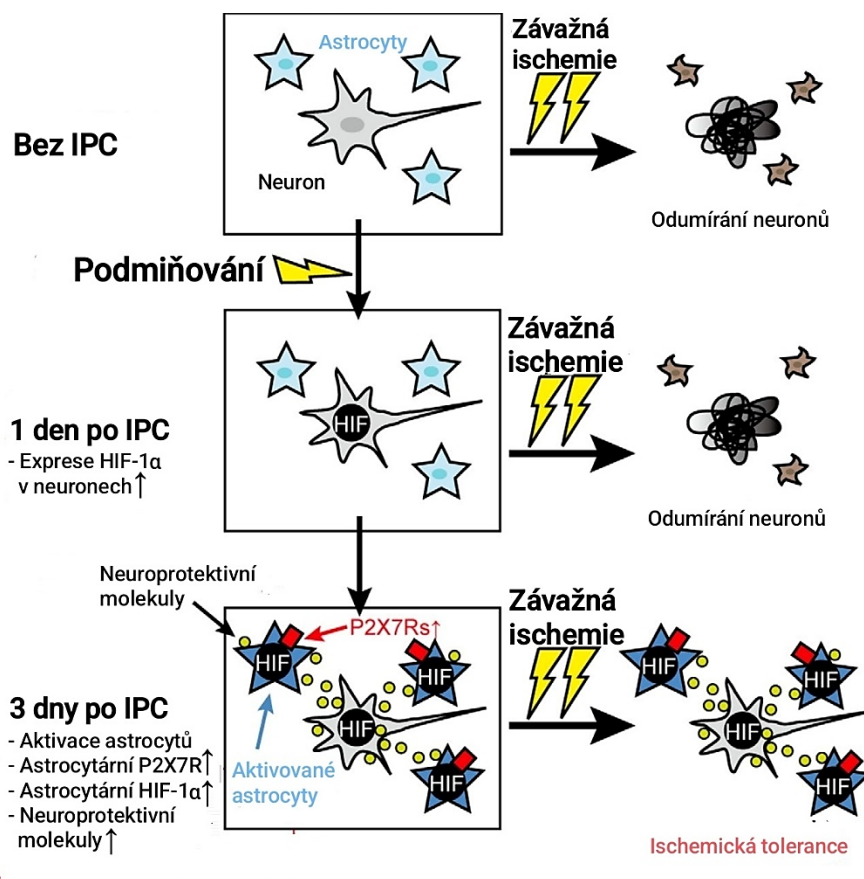
Další látkou s terapeutickým potenciálem, která cílí mimo jiné i na astrocyty je erythropoetin. Je to velmi potentní neuroprotektivní faktor, který působí jak v akutní, tak i chronické fázi iCMP. Podání erythropoetinu do 72 hodin po iCMP redukuje zánět a přispívá k remodelaci tkáně v akutní fázi. V dalších fázích redukuje sekundární degeneraci, kdy i nadále dochází ke smrti neuronů a tím i ke zmenšování tkáně. Předchází formování gliové jizvy indukci angiogeneze a inhibicí astrogliózy. Ischemie samotná indukuje axonální plasticitu a erythropoetin usměrňuje tuto plasticitu směrem k hemisféře bez léze, kde je větší efekt regenerace (Reitmeir et al., 2011). Léčba erythropoetinem ale není tolik využívána, jelikož klinické studie ukazují, že u pacientů léčených erythropoetinem a metodou trombolýzy zároveň dochází k většímu procentu úmrtnosti než u skupiny dostávající placebo (Ehrenreich et al., 2009).

Jednou z dalších, zatím ještě málo probádanou, možností je “latentní neurogenní program”, který v sobě mají astrocyty a je regulován Notch1 signalizací. Za fyziologických podmínek aktivní Notch1 signalizace tento program v astrocytech blokuje, ale studie z roku 2014 ukázala, že iCMP snižuje expresi NICD (*Notch intracellular domain*) proteinu, což způsobuje inhibici Notch1 signalizace. To vedlo ke zvýšené expresi genu pro neuronální transkripční faktor *Ascl1 (Achaete-Scute Complex-Like 1)* v astrocytech a následné produkci neuroblastů. Neuroblasty se následně diferencovaly na NeuN<sup>+</sup> buňky (850±210 NeuN<sup>+</sup> buněk), které exprimovaly syntázu oxidu dusnatého (NOS), marker GABAergních interneuronů, a byly schopny formovat synapse. Blokování Notch1 signalizace může tedy pravděpodobně vést k produkci nových neuronů, ale výzkum v oblasti neurogenního potenciálu astrocytů je velmi omezený (Magnusson et al., 2014).

### **5.1.2 Podmiňování astrocytů**

Ischemické podmiňování (IPC) je vzhledem k četnosti úmrtí a invalidity z důvodu iCMP populární terapeutickou strategií. Jedná se o vyvolání mírnější ischemie a aktivaci buněk jako snaha způsobit ischemickou toleranci a tím pádem zlehčit následky případné vážné iCMP. Podmiňování je krátkodobé, ale může být buď okamžité, v rámci minut, nebo oddálené, nastává jeden až tři dny po zákroku, a může mít různé způsoby indukce (Dirnagl et al., 2009).

Astrocyty hrají významnou roli při IPC kvůli jejich různorodým funkcím v CNS. V důsledku IPC je u astrocytů zvýšená exprese purinergního receptoru P2X7, což koreluje s ischemickou tolerancí. Potvrzuje to i skutečnost, že při inhibici exprese P2X7 u astrocytů dochází k vymizení ischemické tolerance a stejně tak u P2X7<sup>-/-</sup> myši není ischemická tolerance vytvořena. V důsledku zvýšené exprese P2X7 se zvyšuje i exprese HIF-1 $\alpha$ , který aktivuje produkci neuroprotektivních molekul jako erythropoetin (**Obrázek 7**). Hladina HIF-1 $\alpha$  se v astrocytech postupně zvyšuje od 3. dne s vrcholem v 6. den po IPC. Ischemické podmiňování vytváří neuroprotektivní prostředí skrze astrocyty, ale má protektivní efekt i na samotné astrocyty (Hirayama et al., 2015).



**Obrázek 7** Schématické znázornění IPC zprostředkované astrocyty. Bez předchozího IPC vede ischemie ke značné neuronální smrti, zatímco IPC vytváří neuroprotektivní prostředí. První den po IPC má HIF-1 $\alpha$  zvýšenou expresi v neuronech, ale to nemá žádný terapeuticky významný efekt. Tři dny po IPC dochází ke zvýšení exprese receptoru P2X7, HIF-1 $\alpha$  a neuroprotektivních molekul v astrocytech. To vede k indukci ischemické tolerance a podporuje neuroprotektivní účinky iCMP. Obrázek byl upravený a přeložený z originálu v článku (Hirayama et al., 2015).

## 5.2 Mikroglie

V případě mikroglíí je terapie založena na jejich schopnosti polarizovat se na M1 a M2 fenotyp. Aktuálním cílem je stimulace neuroprotektivního M2 fenotypu a utlumení M1 fenotypu, produkujícího zánětlivé látky.

### 5.2.1 Minocyklin

Minocyklin je významnou látkou používanou v léčbě iCMP, který inhibuje zánětlivou mikrogliaální reakci. Je to antibiotikum vykazující antibakteriální, antioxidantní, protizánětlivé a imunoregulační účinky. Inhibuje matrixové metaloproteinázy 9, které jsou spojované s narušením BBB. Vyznačuje se vysokou lipofilitou, což mu umožňuje efektivně procházet skrze BBB. V klinických studiích vykazuje jeho podání vysokou míru bezpečí, není spojován s výskytem zvýšené úmrtnosti ani znovu se objevující iCMP (Malhotra et al., 2018). Mikroglie a endotelové buňky po iCMP zvýšeně exprimují NLRP3 (*NLR family pyrin domain containing 3*) inflamosom, který produkuje zánětlivé látky, čímž přispívá k neurovaskulárnímu poškození (Yang et al., 2014). Jeho aktivace je založena na dvou signálech. První zvyšuje expresi NLRP3 v mikroglíích, druhý je aktivátor. Minocyklin blokuje dráhy obou signálů, čímž potlačuje zánětlivou reakci mikroglíí (Lu et al., 2016). Mikroglie ošetřené minocyklinem více podporují přežívání neuronů, což naznačuje, že minocyklin stimuluje polarizaci mikroglíí směrem k M2 fenotypu. Potlačuje fosforylaci přenašeče signálu a aktivátoru transkripce 1 (STAT1), který zvyšuje expresi genů M1 fenotypu (IL-1 $\beta$ , IL-6, NOS a faktor nádorové nekrózy alfa (TNF- $\alpha$ )), a aktivuje fosforylaci STAT6, který naopak zvyšuje expresi genů M2 fenotypu (argináza-1, IL-10, transformující růstový faktor beta a Chil3 (*Chitinase-like protein 3*)) (Lu et al., 2021). Potlačením produkce zánětlivých cytokinů, jak mikroglíemi, tak endotelovými buňkami, zmenšuje narušení BBB.

### 5.2.2 Melatonin

Mezi látky působící na mikroglie patří také melatonin, hormon regulující cirkadiální rytmy u savců. Dokáže snadno prostupovat BBB a je to významný antioxidant a pohlcovač volných radikálů, což ho činí velice efektivním v redukci oxidativního poškození v CNS (Gurunathan et al., 2020).

Podání melatoninu tři dny po iCMP vede k inhibici exprese mRNA zánětlivých faktorů a naopak, podpoře exprese protizánětlivých faktorů. To způsobuje celkovou redukci zánětu,

zmenšuje oblast poškození a inhibuje neurotoxický efekt M1 fenotypu. Snižuje se také míra apoptózy, což je způsobeno redukovanou expresí kaspázy-3. Myši, kterým byl aplikován melatonin, dosahovali lepších výsledků v testech posuzujících motoriku. Melatonin zvyšuje expresi STAT3 v mikroglíách, čímž i přispívá k polarizaci mikroglíí z M1 fenotypu na M2 fenotyp (Azedi et al., 2019; Liu et al., 2019).

### 5.2.3 Elektroakupunktura

Další terapeutickou metodou může být elektroakupunktura, která spočívá v elektrické stimulaci akupunkturálních bodů. Tato metoda zprostředkovává neuroprotektivní účinky na základě inhibice aktivity NF- $\kappa$ B. Nukleární faktor kappa B je transkripční faktor, který je klíčový pro transkripční indukci zánětlivých látek. Za fyziologických podmínek je na něj navázán inhibitor kappa B (I $\kappa$ B). Během ischemie je I $\kappa$ B fosforylován komplexem kináz I $\kappa$ B (IKK) a následně degradován, což umožňuje NF- $\kappa$ B vstoupit z cytoplazmy do buněčného jádra a regulovat transkripci zánětlivých látek (Stephenson et al., 2000). Inhibitor NF- $\kappa$ B vázající A20 (ABIN1) je lokalizován v NeuN<sup>+</sup> a IBA-1<sup>+</sup> buňkách. Je schopen potlačit aktivitu NF- $\kappa$ B při ischemii na základě inhibice komplexu IKK, tím pádem nedochází k fosforylaci I $\kappa$ B a translokaci NF- $\kappa$ B. Po iCMP dochází ke zvýšení exprese ABIN1 s vrcholem 24 hodin po ischemii. Endogenní ABIN1 ale není tak efektivní a až jeho umělé posílení vede ke zlepšení následků po iCMP. Elektroakupunktura zvyšuje produkci ABIN1 proteinu v cílových buňkách, což inhibuje aktivitu NF- $\kappa$ B, a tím dochází ke snížení mikroglíální odpovědi, zmenšení léze a zlepšení v oblastech motoriky a rovnováhy (Zhou et al., 2020).

## 5.3 NG2 glie a oligodendrocyty

Oligodendrocyty jsou ze všech buněk nejvíce citlivé vůči ischemii. K jejich poškození dochází již během prvních 30 minut a značná část odumírá v průběhu tří hodin (Pantoni et al., 1996). Z tohoto důvodu je výzkum léčby iCMP spíše zaměřen na diferenciační potenciál jejich prekurzorů, NG2 glií. Terapie zaměřená na NG2 glie má jako hlavní cíl zvýšení jejich proliferace a diferenciace v oligodendrocyty, což je esenciální pro regeneraci bílé hmoty. Její poškození během ischemie má dopad na motoriku, řeč, vidění, paměť a emoční oblast (Yu et al., 2018). Jednou z látek podporujících regeneraci bílé hmoty je kyselina valproová (VPA). Její podání 24 hodin po iCMP podporuje diferenciaci OPCs a snižuje míru apoptózy, což vede k většímu počtu oligodendrocytů. Tato látka navíc zvyšuje expresi glutamátového transporteru GLT-1, který redukuje nadměrný extracelulární glutamát. To vše vede ke zvýšení hustoty axonů



v penumbře a regeneraci bílé hmoty. Kyselina valproová též zvyšuje produkci neuroblastů, čímž přispívá k neurogenezi (Liu et al., 2012).

K obnově bílé hmoty může také přispívat terapie kmenovými buňkami, obzvláště stromatálními buňkami kostní dřeně (BMSCs). Jejich transplantace vede ke zvýšení exprese neurotrofických faktorů jako například BDNF, což stimuluje proliferaci OPCs. Neurotrofické faktory se vážou na kinázové receptory, které jsou exprimované na oligodendrocytech. Tím se aktivuje kaskáda fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K)/Akt, která kromě proliferace OPCs podporuje i přežívání oligodendrocytů a inhibuje transkripční aktivitu p75 a kaspázy-3, které navozují apoptózu při ischemii. Zároveň dochází ke zvýšení exprese NG2 proteinu, což dále potvrzuje pozitivní účinky BMSCs na proliferaci OPCs (Zhang et al., 2008; Yu et al., 2018).

NG2 glie v šedé hmotě se pravděpodobně mohou diferencovat na neurony. Ve studii z roku 2024 došlo po iCMP ke zvýšení markerů spojovaných s vývojem a regenerací neuronů, například Bex (*Brain-expressed X-linked*) protein nebo Pcp4 (*Purkinje cell protein 4*). Sedmý a dvanáctý den po iCMP byla též zvýšena exprese Rbfox3 (*RNA binding fox-1 homolog 3*) genu (Janeckova et al., 2024), který kóduje NeuN protein (marker neuronální diferenciace) (Gusel'nikova & Korzhevskiy, 2015). Od 28. dne po iCMP přestala být exprese Rbfox3 detekovatelná a v imunohistologickém barvení se začaly objevovat NeuN<sup>+</sup> buňky. Tato změna je připisována diferenciaci NG2 glií na NeuN<sup>+</sup> buňky. Autoři argumentují, že tyto výsledky ukazují na širší diferenciační potenciál podtypu NG2 glií po iCMP, který ale není dostačující pro regeneraci tkáně. Autoři též nevylučují možnost perivaskulárního původu těchto NeuN<sup>+</sup> buněk (Janeckova et al., 2024). Další studie navíc nepotvrzují vznik neuronů z NG2 glií (Huang et al., 2014). Přesto, potenciální schopnost NG2 glií diferencovat na neurony představuje další možnost v léčbě iCMP. Studie také ukazují, že je možné přeprogramovat neneuronální buňky na neurony, například nadměrnou expresí růstových faktorů a transkripčního faktoru neurogenin-2. Další výzkum v oblasti neurogenního potenciálu NG2 glií a přeprogramování neneuronálních buněk by mohl vést ke slibné terapeutické strategii v léčbě iCMP (Grande et al., 2013).

## 6 Závěr

Ischemická cévní mozková příhoda je příčinou úmrtí velké části populace a zanechává závažné trvalé následky, které negativně ovlivňují životy pacientů. Gliové buňky mají významnou roli v průběhu iCMP. Astrocyty a mikroglie svojí schopností polarizovat na dva různé fenotypy mohou přispívat jak ke zlepšení, tak ke zhoršení stavu. Terapie zaměřená na gliové buňky se soustředí na posílení neuroprotektivních účinků těchto buněk, jejich polarizaci ze zánětlivého fenotypu na protizánětlivý a remyelinizaci poškozených neuronů. Astrocyty omezují šíření oblasti poškození, přispívají k neurogenezi, regeneraci nervové tkáně a jsou hlavním cílem při budování ischemické tolerance. Mikroglie produkují protizánětlivé látky, fagocytují odumřelou buněčnou tkáň a přispívají k integritě hematoencefalické bariéry. Indukce jejich neuroprotektivního fenotypu významně zlepšuje následky iCMP. Oligodendrocyty a NG2 glie jsou klíčové pro myelinizaci a jejich činnost je esenciální především pro regeneraci bílé hmoty. Další výzkum v oblasti terapeutického potenciálu gliových buněk může vést k vývoji nových a více efektivních strategií pro léčbu iCMP a potlačení její negativních následků.

V rámci výzkumu chování a působení gliových buněk za fyziologických a patologických podmínek se využívají myši kmeny, kterým se dá navodit iCMP metodou okluze střední mozkové tepny. V rámci diplomové práce je takto možné studovat účinky ischemického poškození tkáně na různé typy gliových buněk a, naopak, vliv těchto buněk na regeneraci po poranění mozku. Pomocí analýzy genové exprese a imunochemie se dají sledovat změny exprese jejich genů a proteinů, zatímco změny funkčních vlastností glií můžeme sledovat pomocí dalších metod. Dopady těchto změn na motoriku a kognici je možné určit pomocí behaviorálních testů. Cílem navazující práce by pak bylo popsat změny v rámci konkrétního typu glií po ischemickém poranění, podrobně vysvětlit úlohu tohoto buněčného typu v patofyziologii mozku a naznačit potenciální terapeutické využití těchto buněk pro léčbu CNS.

## Seznam použité literatury:

Aarum, J., Sandberg, K., Haerberlein, S. L. B., & Persson, M. A. A. (2003). Migration and differentiation of neural precursor cells can be directed by microglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(26), 15983–15988. <https://doi.org/10.1073/pnas.2237050100>

\*Albers, G. W., Caplan, L. R., Easton, J. D., Fayad, P. B., Mohr, J. P., Saver, J. L., Sherman, D. G., & TIA Working Group (2002). Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *The New England journal of medicine*, *347*(21), 1713–1716. <https://doi.org/10.1056/NEJMs020987>

\*Allen, N. J., & Barres, B. A. (2009). Glia—More than just brain glue. *Nature*, *457*(7230), 675–677. <https://doi.org/10.1038/457675a>

Almeida, A., Delgado-Esteban, M., Bolaños, J. P., & Medina, J. M. (2002). Oxygen and glucose deprivation induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurones but not in astrocytes in primary culture. *Journal of Neurochemistry*, *81*(2), 207–217. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00827.x>

Alvarez, J. I., Dodelet-Devillers, A., Kebir, H., Ifergan, I., Fabre, P. J., Terouz, S., Sabbagh, M., Wosik, K., Bourbonnière, L., Bernard, M., Van Horsen, J., De Vries, H. E., Charron, F., & Prat, A. (2011). The Hedgehog Pathway Promotes Blood-Brain Barrier Integrity and CNS Immune Quiescence. *Science*, *334*(6063), 1727–1731. <https://doi.org/10.1126/science.1206936>

\*Asada, Y., Yamashita, A., Sato, Y., & Hatakeyama, K. (2020). Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques. *Pathology International*, *70*(6), 309–322. <https://doi.org/10.1111/pin.12921>

Azedi, F., Mehrpour, M., Talebi, S., Zendedel, A., Kazemnejad, S., Mousavizadeh, K., Beyer, C., Zarnani, A.-H., & Joghataei, M. T. (2019). Melatonin regulates neuroinflammation ischemic stroke damage through interactions with microglia in reperfusion phase. *Brain Research*, *1723*, 146401. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146401>

Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., Filho, W. J., Lent, R., & Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, *513*(5), 532–541. <https://doi.org/10.1002/cne.21974>

\*von Bartheld, C. S., Bahney, J., & Herculano-Houzel, S. (2016). The Search for True Numbers of Neurons and Glial Cells in the Human Brain: A Review of 150 Years of Cell Counting. *The Journal of comparative neurology*, *524*(18), 3865–3895. <https://doi.org/10.1002/cne.24040>

Begum, G., Song, S., Wang, S., Zhao, H., Bhuiyan, M. I. H., Li, E., Nepomuceno, R., Ye, Q., Sun, M., Calderon, M. J., Stolz, D. B., St. Croix, C., Watkins, S. C., Chen, Y., He, P., Shull, G. E., & Sun, D. (2018). Selective knockout of astrocytic Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 1 reduces astrogliosis, BBB damage, infarction, and improves neurological function after ischemic stroke. *Glia*, *66*(1), 126–144. <https://doi.org/10.1002/glia.23232>

Ben Menachem-Zidon, O., Avital, A., Ben-Menahem, Y., Goshen, I., Kreisel, T., Shmueli, E. M., Segal, M., Ben Hur, T., & Yirmiya, R. (2011). Astrocytes support hippocampal-dependent

memory and long-term potentiation via interleukin-1 signaling. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(5), 1008–1016. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.11.007>

\*Bernardo-Castro, S., Sousa, J. A., Brás, A., Cecília, C., Rodrigues, B., Almendra, L., Machado, C., Santo, G., Silva, F., Ferreira, L., Santana, I., & Sargento-Freitas, J. (2020). Pathophysiology of Blood–Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. *Frontiers in Neurology*, 11, 594672. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.594672>

Beschorner, R., Simon, P., Schauer, N., Mittelbronn, M., Schluesener, H. J., Trautmann, K., Dietz, K., & Meyermann, R. (2007). Reactive astrocytes and activated microglial cells express EAAT1, but not EAAT2, reflecting a neuroprotective potential following ischaemia. *Histopathology*, 50(7), 897–910. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02703.x>

\*Bradl, M., & Lassmann, H. (2010). Oligodendrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 37–53. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0601-5>

Cahoy, J. D., Emery, B., Kaushal, A., Foo, L. C., Zamanian, J. L., Christopherson, K. S., Xing, Y., Lubischer, J. L., Krieg, P. A., Krupenko, S. A., Thompson, W. J., & Barres, B. A. (2008). A Transcriptome Database for Astrocytes, Neurons, and Oligodendrocytes: A New Resource for Understanding Brain Development and Function. *The Journal of Neuroscience*, 28(1), 264–278. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4178-07.2008>

Cheng, Y.-J., Wang, F., Feng, J., Yu, B., Wang, B., Gao, Q., Wang, T.-Y., Hu, B., Gao, X., Chen, J.-F., Chen, Y.-J., Lv, S.-Q., Feng, H., Xiao, L., & Mei, F. (2024). Prolonged myelin deficits contribute to neuron loss and functional impairments after ischaemic stroke. *Brain*, 147(4), 1294–1311. <https://doi.org/10.1093/brain/awae029>

Chhor, V., Le Charpentier, T., Lebon, S., Oré, M.-V., Celador, I. L., Josserand, J., Degos, V., Jacotot, E., Hagberg, H., Sävman, K., Mallard, C., Gressens, P., & Fleiss, B. (2013). Characterization of phenotype markers and neuronotoxic potential of polarised primary microglia in vitro. *Brain, Behavior, and Immunity*, 32, 70–85. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.02.005>

Chiang, C.-H., Hung, W.-T., Huang, W.-C., Jheng, Y.-C., Lai, W.-Y., Lin, Y.-Y., Lin, T.-W., Lin, K.-C., Cheng, C.-C., & Kuo, F.-Y. (2021). The risk of stroke after acute myocardial infarction in patients with and without atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Journal of the Chinese Medical Association*, 84(12), 1126–1134. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000631>

Chiewvit, P., Danchaivijitr, N., Nilanont, Y., & Pongvarin, N. (2009). Computed tomographic findings in non-traumatic hemorrhagic stroke. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 92(1), 73–86.

Cserép, C., Pósfai, B., Lénárt, N., Fekete, R., László, Z. I., Lele, Z., Orsolits, B., Molnár, G., Heindl, S., Schwarcz, A. D., Ujvári, K., Környei, Z., Tóth, K., Szabadits, E., Sperlágh, B., Baranyi, M., Csiba, L., Hortobágyi, T., Maglóczky, Z., ... Dénes, Á. (2020). Microglia monitor and protect neuronal function through specialized somatic purinergic junctions. *Science*, 367(6477), 528–537. <https://doi.org/10.1126/science.aax6752>

- Dai, X., Chen, J., Xu, F., Zhao, J., Cai, W., Sun, Z., Hitchens, T. K., Foley, L. M., Leak, R. K., Chen, J., & Hu, X. (2020). TGF $\alpha$  preserves oligodendrocyte lineage cells and improves white matter integrity after cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 40(3), 639–655. <https://doi.org/10.1177/0271678X19830791>
- Davalos, D., Grutzendler, J., Yang, G., Kim, J. V., Zuo, Y., Jung, S., Littman, D. R., Dustin, M. L., & Gan, W.-B. (2005). ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nature Neuroscience*, 8(6), 752–758. <https://doi.org/10.1038/nn1472>
- Davis, S. M., Broderick, J., Hennerici, M., Brun, N. C., Diringer, M. N., Mayer, S. A., Begtrup, K., & Steiner, T. (2006). Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 66(8), 1175–1181. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99>
- Dawson, M. (2003). NG2-expressing glial progenitor cells: An abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 24(2), 476–488. [https://doi.org/10.1016/S1044-7431\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/S1044-7431(03)00210-0)
- \*DeSai, C., & Hays Shapshak, A. (2024). Cerebral Ischemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560510/>
- Diaz-Aparicio, I., Paris, I., Sierra-Torre, V., Plaza-Zabala, A., Rodríguez-Iglesias, N., Márquez-Ropero, M., Beccari, S., Huguet, P., Abiega, O., Alberdi, E., Matute, C., Bernales, I., Schulz, A., Otrokoci, L., Sperlagh, B., Happonen, K. E., Lemke, G., Maletic-Savatic, M., Valero, J., & Sierra, A. (2020). Microglia Actively Remodel Adult Hippocampal Neurogenesis through the Phagocytosis Secretome. *The Journal of Neuroscience*, 40(7), 1453–1482. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0993-19.2019>
- \*Dirnagl, U., Becker, K., & Meisel, A. (2009). Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia. *Lancet neurology*, 8(4), 398–412. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70054-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70054-7)
- Douiri, A., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. A. (2013). Prevalence of Poststroke Cognitive Impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*, 44(1), 138–145. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.670844>
- Ehrenreich, H., Weissenborn, K., Prange, H., Schneider, D., Weimar, C., Wartenberg, K., Schellinger, P. D., Bohn, M., Becker, H., Wegrzyn, M., Jähnig, P., Herrmann, M., Knauth, M., Bähr, M., Heide, W., Wagner, A., Schwab, S., Reichmann, H., Schwendemann, G., ... Bartels, C. (2009). Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 40(12). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564872>
- Elmore, M. R. P., Najafi, A. R., Koike, M. A., Dagher, N. N., Spangenberg, E. E., Rice, R. A., Kitazawa, M., Matusow, B., Nguyen, H., West, B. L., & Green, K. N. (2014). Colony-Stimulating Factor 1 Receptor Signaling Is Necessary for Microglia Viability, Unmasking a Microglia Progenitor Cell in the Adult Brain. *Neuron*, 82(2), 380–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.040>
- Fang, M. C., Cutler, D. M., & Rosen, A. B. (2010). Trends in Thrombolytic Use for Ischemic Stroke in the United States. *Journal of hospital medicine : an official publication of the Society of Hospital Medicine*, 5(7), 406–409. <https://doi.org/10.1002/jhm.689>

Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abedi, V., Abualhasan, A., Abu-Rmeileh, N. M., Abushouk, A. I., Adebayo, O. M., Agarwal, G., Agasthi, P., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmadi, S., ... Murray, C. J. L. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)

\*Fields, R. D., & Dutta, D. J. (2019). Treadmilling Model for Plasticity of the Myelin Sheath. *Trends in Neurosciences*, 42(7), 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.04.002>

Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M., & Merad, M. (2010). Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages. *Science*, 330(6005), 841–845. <https://doi.org/10.1126/science.1194637>

González, R. G., Furie, K. L., Goldmacher, G. V., Smith, W. S., Kamalian, S., Payabvash, S., Harris, G. J., Halpern, E. F., Koroshetz, W. J., Camargo, E. C. S., Dillon, W. P., & Lev, M. H. (2013). Good Outcome Rate of 35% in IV-tPA–Treated Patients With Computed Tomography Angiography Confirmed Severe Anterior Circulation Occlusive Stroke. *Stroke*, 44(11), 3109–3113. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001938>

Gorlamandala, N., Parmar, J., Craig, A. J., Power, J. M., Moorhouse, A. J., Krishnan, A. V., & Housley, G. D. (2018). Focal Ischaemic Infarcts Expand Faster in Cerebellar Cortex than Cerebral Cortex in a Mouse Photothrombotic Stroke Model. *Translational Stroke Research*, 9(6), 643–653. <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0615-1>

Grande, A., Sumiyoshi, K., López-Juárez, A., Howard, J., Sakthivel, B., Aronow, B., Campbell, K., & Nakafuku, M. (2013). Environmental impact on direct neuronal reprogramming in vivo in the adult brain. *Nature Communications*, 4(1), 2373. <https://doi.org/10.1038/ncomms3373>

Gregersen, R., Christensen, T., Lehrmann, E., Diemer, N., & Finsen, B. (2001). Focal cerebral ischemia induces increased myelin basic protein and growth-associated protein-43 gene transcription in peri-infarct areas in the rat brain. *Experimental Brain Research*, 138(3), 384–392. <https://doi.org/10.1007/s002210100715>

Griffin, S., Clark, J. B., & Canevari, L. (2005). Astrocyte–neurone communication following oxygen–glucose deprivation. *Journal of Neurochemistry*, 95(4), 1015–1022. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03418.x>

Guisado-Alonso, D., Martínez-Domeño, A., Prats-Sánchez, L., Delgado-Mederos, R., Camps-Renom, P., Abilleira, S., De La Ossa, N. P., Ramos-Pachón, A., Cardona, P., Rodríguez-Campello, A., Molina, C. A., Rudilosso, S., Martí-Fàbregas, J., Marín, R., Purroy, F., Serena, J., Canovas, D., Gómez-Choco, M., Ustrell, X., ... Diaz, G. (2021). Reasons for Not Performing Mechanical Thrombectomy: A Population-Based Study of Stroke Codes. *Stroke*, 52(9), 2746–2753. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032648>

\*Gurunathan, S., Kang, M.-H., & Kim, J.-H. (2020). Role and Therapeutic Potential of Melatonin in the Central Nervous System and Cancers. *Cancers*, 12(6), 1567. <https://doi.org/10.3390/cancers12061567>

\*Gusel'nikova, V. V., & Korzhevskiy, D. E. (2015). NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker. *Acta Naturae*, 7(2), 42–47. <https://doi.org/10.32607/20758251-2015-7-2-42-47>

Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K. R., Medeghri, Z., Machnig, T., Schneider, D., Von Kummer, R., Wahlgren, N., & Toni, D. (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317–1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>

Harari, D., Coshall, C., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. A. (2003). New-Onset Fecal Incontinence After Stroke: Prevalence, Natural History, Risk Factors, and Impact. *Stroke*, 34(1), 144–150. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000044169.54676.F5>

Haruwaka, K., Ikegami, A., Tachibana, Y., Ohno, N., Konishi, H., Hashimoto, A., Matsumoto, M., Kato, D., Ono, R., Kiyama, H., Moorhouse, A. J., Nabekura, J., & Wake, H. (2019). Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nature Communications*, 10, 5816. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13812-z>

\*He, C., & Duan, S. (2023). Novel Insight into Glial Biology and Diseases. *Neuroscience Bulletin*, 39(3), 365–367. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01039-4>

Hill, J. J., Jin, K., Mao, X. O., Xie, L., & Greenberg, D. A. (2012). Intracerebral chondroitinase ABC and heparan sulfate proteoglycan glypican improve outcome from chronic stroke in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(23), 9155–9160. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205697109>

Hill, M. D., Yiannakoulias, N., Jeerakathil, T., Tu, J. V., Svenson, L. W., & Schopflocher, D. P. (2004). The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: A population-based study. *Neurology*, 62(11), 2015–2020. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129482.70315.2F>

Hill, R. A., Patel, K. D., Medved, J., Reiss, A. M., & Nishiyama, A. (2013). NG2 Cells in White Matter But Not Gray Matter Proliferate in Response to PDGF. *The Journal of Neuroscience*, 33(36), 14558–14566. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2001-12.2013>

Hirayama, Y., Ikeda-Matsuo, Y., Notomi, S., Enaida, H., Kinouchi, H., & Koizumi, S. (2015). Astrocyte-Mediated Ischemic Tolerance. *The Journal of Neuroscience*, 35(9), 3794–3805. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4218-14.2015>

Huang, W., Zhao, N., Bai, X., Karram, K., Trotter, J., Goebbels, S., Scheller, A., & Kirchhoff, F. (2014). Novel NG2-CreERT2 knock-in mice demonstrate heterogeneous differentiation potential of NG2 glia during development. *Glia*, 62(6), 896–913. <https://doi.org/10.1002/glia.22648>

Hughes, E. G., Kang, S. H., Fukaya, M., & Bergles, D. E. (2013). Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nature neuroscience*, 16(6), 668–676. <https://doi.org/10.1038/nn.3390>

Illarionova, N. B., Gunnarson, E., Li, Y., Brismar, H., Bondar, A., Zelenin, S., & Aperia, A. (2010). Functional and molecular interactions between aquaporins and Na,K-ATPase. *Neuroscience*, 168(4), 915–925. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.062>

James, M. L., Blessing, R., Bennett, E., & Laskowitz, D. T. (2009). Apolipoprotein E modifies neurological outcome by affecting cerebral edema but not hematoma size after intracerebral hemorrhage in humans. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 18(2), 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.09.01>

Janeckova, L., Knotek, T., Kriska, J., Hermanova, Z., Kirdajova, D., Kubovciak, J., Berkova, L., Tureckova, J., Camacho Garcia, S., Galuskova, K., Kolar, M., Anderova, M., & Korinek, V. (2024). Astrocyte-like subpopulation of NG2 glia in the adult mouse cortex exhibits characteristics of neural progenitor cells. *Glia*, 72(2), 245–273. <https://doi.org/10.1002/glia.24471>

Jia, C., Keasey, M. P., Lovins, C., & Hagg, T. (2018). Inhibition of astrocyte FAK-JNK signaling promotes subventricular zone neurogenesis through CNTF. *Glia*, 66(11), 2456–2469. <https://doi.org/10.1002/glia.23498>

Jimenez, S., Baglietto-Vargas, D., Caballero, C., Moreno-Gonzalez, I., Torres, M., Sanchez-Varo, R., Ruano, D., Vizuete, M., Gutierrez, A., & Vitorica, J. (2008). Inflammatory Response in the Hippocampus of PS1<sup>M146L</sup>/APP<sup>751SL</sup> Mouse Model of Alzheimer's Disease: Age-Dependent Switch in the Microglial Phenotype from Alternative to Classic. *The Journal of Neuroscience*, 28(45), 11650–11661. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3024-08.2008>

Jones, L. L., Margolis, R. U., & Tuszynski, M. H. (2003). The chondroitin sulfate proteoglycans neurocan, brevican, phosphacan, and versican are differentially regulated following spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 182(2), 399–411. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00087-6](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00087-6)

Jourdain, P., Bergersen, L. H., Bhaukaurally, K., Bezzi, P., Santello, M., Domercq, M., Matute, C., Tonello, F., Gundersen, V., & Volterra, A. (2007). Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength. *Nature Neuroscience*, 10(3), 331–339. <https://doi.org/10.1038/nn1849>

Kana, V., Desland, F. A., Casanova-Acebes, M., Ayata, P., Badimon, A., Nabel, E., Yamamuro, K., Sneebouer, M., Tan, I.-L., Flanigan, M. E., Rose, S. A., Chang, C., Leader, A., Le Bourhis, H., Sweet, E. S., Tung, N., Wroblewska, A., Lavin, Y., See, P., ... Merad, M. (2019). CSF-1 controls cerebellar microglia and is required for motor function and social interaction. *Journal of Experimental Medicine*, 216(10), 2265–2281. <https://doi.org/10.1084/jem.20182037>

\*Kang, R., Gamdzyk, M., Lenahan, C., Tang, J., Tan, S., & Zhang, J. H. (2020). The Dual Role of Microglia in Blood-Brain Barrier Dysfunction after Stroke. *Current Neuropharmacology*, 18(12), 1237–1249. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200529150907>

Kang, S. H., Fukaya, M., Yang, J. K., Rothstein, J. D., & Bergles, D. E. (2010). NG2+ CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration. *Neuron*, 68(4), 668–681. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.009>

Kessaris, N., Fogarty, M., Iannarelli, P., Grist, M., Wegner, M., & Richardson, W. D. (2006). Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. *Nature neuroscience*, 9(2), 173–179. <https://doi.org/10.1038/nn1620>



- Koivunen, R.-J., Satopää, J., Meretoja, A., Strbian, D., Haapaniemi, E., Niemelä, M., Tatlisumak, T., & Putaala, J. (2015). Incidence, risk factors, etiology, severity and short-term outcome of non-traumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *European Journal of Neurology*, 22(1), 123–132. <https://doi.org/10.1111/ene.12543>
- Kolominsky-Rabas, P. L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B., & Heuschmann, P. U. (2001). Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*, 32(12), 2735–2740. <https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>
- Kuboyama, K., Harada, H., Tozaki-Saitoh, H., Tsuda, M., Ushijima, K., & Inoue, K. (2011). Astrocytic P2Y1 receptor is involved in the regulation of cytokine/chemokine transcription and cerebral damage in a rat model of cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(9), 1930–1941. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.49>
- \*Lakhan, S. E., Kirchgessner, A., & Hofer, M. (2009). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, 7(1), 97. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-97>
- Langhorne, P., Stott, D. J., Robertson, L., MacDonald, J., Jones, L., McAlpine, C., Dick, F., Taylor, G. S., & Murray, G. (2000). Medical Complications After Stroke. *Stroke*, 31(6), <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.6.1223>
- Lawson, L. J., Perry, V. H., Dri, P., & Gordon, S. (1990). Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*, 39(1), 151–170. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90229-w](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90229-w)
- Lee, S., Leach, M. K., Redmond, S. A., Chong, S. Y. C., Mellon, S. H., Tuck, S. J., Feng, Z.-Q., Corey, J. M., & Chan, J. R. (2012). A culture system to study oligodendrocyte myelination-processes using engineered nanofibers. *Nature methods*, 9(9), 917–922. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2105>
- Liau, J., Hoang, S., Choi, M., Eroglu, C., Choi, M., Sun, G., Percy, M., Wildman-Tobriner, B., Bliss, T., Guzman, R. G., Barres, B. A., & Steinberg, G. K. (2008). Thrombospondins 1 and 2 are Necessary for Synaptic Plasticity and Functional Recovery after Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28(10), 1722–1732. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.65>
- Liddel, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., Bennett, M. L., Münch, A. E., Chung, W.-S., Peterson, T. C., Wilton, D. K., Frouin, A., Napier, B. A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M. S., Rowitch, D. H., Dawson, V. L., Dawson, T. M., ... Barres, B. A. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541(7638), 481–487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- Liu, X. S., Chopp, M., Kassis, H., Jia, L. F., Hozeska-Solgot, A., Zhang, R. L., Chen, C., Cui, Y. S., & Zhang, Z. G. (2012). Valproic acid increases white matter repair and neurogenesis after stroke. *Neuroscience*, 220, 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.012>
- Liu, Z., Ran, Y., Qie, S., Gong, W., Gao, F., Ding, Z., & Xi, J. (2019). Melatonin protects against ischemic stroke by modulating microglia/macrophage polarization toward anti-

inflammatory phenotype through STAT3 pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 25(12), 1353–1362. <https://doi.org/10.1111/cns.13261>

Lu, Q. R., Sun, T., Zhu, Z., Ma, N., Garcia, M., Stiles, C. D., & Rowitch, D. H. (2002). Common Developmental Requirement for Olig Function Indicates a Motor Neuron/Oligodendrocyte Connection. *Cell*, 109(1), 75–86. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00678-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00678-5)

Lu, Y., Xiao, G., & Luo, W. (2016). Minocycline Suppresses NLRP3 Inflammasome Activation in Experimental Ischemic Stroke. *Neuroimmunomodulation*, 23(4), 230–238. <https://doi.org/10.1159/000452172>

Lu, Y., Zhou, M., Li, Y., Li, Y., Hua, Y., & Fan, Y. (2021). Minocycline promotes functional recovery in ischemic stroke by modulating microglia polarization through STAT1/STAT6 pathways. *Biochemical Pharmacology*, 186, 114464. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114464>

Magnusson, J. P., Göritz, C., Tatarishvili, J., Dias, D. O., Smith, E. M. K., Lindvall, O., Kokaia, Z., & Frisén, J. (2014). A latent neurogenic program in astrocytes regulated by Notch signaling in the mouse. *Science*, 346(6206), 237–241. <https://doi.org/10.1126/science.346.6206.237>

\*Malhotra, K., Chang, J. J., Khunger, A., Blacker, D., Switzer, J. A., Goyal, N., Hernandez, A. V., Pasupuleti, V., Alexandrov, A. V., & Tsivgoulis, G. (2018). Minocycline for acute stroke treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Neurology*, 265(8), 1871–1879. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8935-3>

Matcovitch-Natan, O., Winter, D. R., Giladi, A., Vargas Aguilar, S., Spinrad, A., Sarrazin, S., Ben-Yehuda, H., David, E., Zelada González, F., Perrin, P., Keren-Shaul, H., Gury, M., Lara-Astaiso, D., Thaiss, C. A., Cohen, M., Bahar Halpern, K., Baruch, K., Deczkowska, A., Lorenzo-Vivas, E., ... Amit, I. (2016). Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science*, 353(6301), aad8670. <https://doi.org/10.1126/science.aad8670>

Michelucci, A., Heurtaux, T., Grandbarbe, L., Morga, E., & Heuschling, P. (2009). Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid- $\beta$ . *Journal of Neuroimmunology*, 210(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.02.003>

Miralles, V. J., Martínez-López, I., Zaragoza, R., Borrás, E., García, C., Pallardó, F. V., & Viña, J. R. (2001). Na<sup>+</sup> dependent glutamate transporters (EAAT1, EAAT2, and EAAT3) in primary astrocyte cultures: Effect of oxidative stress. *Brain Research*, 922(1), 21–29. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03124-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03124-9)

Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F., & Helmchen, F. (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5726), 1314–1318. <https://doi.org/10.1126/science.1110647>

Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuvra, P., Yavagal, D. R., Ribo, M., Cognard, C., Hanel, R. A., Sila, C. A., Hassan, A. E., Millan, M., Levy, E. I., Mitchell, P., Chen, M., English, J. D., Shah, Q. A., Silver, F. L., ... Jovin, T. G. (2018). Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*, 378(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal706442>

- Nor, A. M., McAllister, C., Louw, S. J., Dyker, A. G., Davis, M., Jenkinson, D., & Ford, G. A. (2004). Agreement Between Ambulance Paramedic- and Physician-Recorded Neurological Signs With Face Arm Speech Test (FAST) in Acute Stroke Patients. *Stroke*, 35(6), 1355–1359. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000128529.63156.c5>
- Oberheim, N. A., Takano, T., Han, X., He, W., Lin, J. H. C., Wang, F., Xu, Q., Wyatt, J. D., Pilcher, W., Ojemann, J. G., Ransom, B. R., Goldman, S. A., & Nedergaard, M. (2009). Uniquely Hominid Features of Adult Human Astrocytes. *The Journal of Neuroscience*, 29(10), 3276–3287. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4707-08.2009>
- O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., Rangarajan, S., Islam, S., Pais, P., McQueen, M. J., Mondo, C., Damasceno, A., Lopez-Jaramillo, P., Hankey, G. J., Dans, A. L., Yusuf, K., Truelsen, T., Diener, H.-C., Sacco, R. L., ... Yusuf, S. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *The Lancet*, 376(9735), 112–123. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
- Overman, J. J., Clarkson, A. N., Wanner, I. B., Overman, W. T., Eckstein, I., Maguire, J. L., Dinov, I. D., Toga, A. W., & Carmichael, S. T. (2012). A role for ephrin-A5 in axonal sprouting, recovery, and activity-dependent plasticity after stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(33). <https://doi.org/10.1073/pnas.1204386109>
- Pannasch, U., & Rouach, N. (2013). Emerging role for astroglial networks in information processing: From synapse to behavior. *Trends in Neurosciences*, 36(7), 405–417. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.04.004>
- Pantoni, L., Garcia, J. H., & Gutierrez, J. A. (1996). Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke*, 27(9), 1641–1647. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.9.1641>
- Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., Giustetto, M., Ferreira, T. A., Guiducci, E., Dumas, L., Ragozzino, D., & Gross, C. T. (2011). Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development. *Science*, 333(6048), 1456–1458. <https://doi.org/10.1126/science.1202529>
- \*Rajati, F., Rajati, M., Rasulehvandi, R., & Kazemina, M. (2023). Prevalence of stroke in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 32, 101746. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2023.101746>
- \*Rawlinson, C., Jenkins, S., Thei, L., Dallas, M. L., & Chen, R. (2020). Post-Ischaemic Immunological Response in the Brain: Targeting Microglia in Ischaemic Stroke Therapy. *Brain Sciences*, 10(3), 159. <https://doi.org/10.3390/brainsci10030159>
- Reitmeir, R., Kilic, E., Kilic, Ü., Bacigaluppi, M., ElAli, A., Salani, G., Pluchino, S., Gassmann, M., & Hermann, D. M. (2011). Post-acute delivery of erythropoietin induces stroke recovery by promoting perilesional tissue remodelling and contralesional pyramidal tract plasticity. *Brain*, 134(1), 84–99. <https://doi.org/10.1093/brain/awq344>
- Rivers, L. E., Young, K. M., Rizzi, M., Jamen, F., Psachoulia, K., Wade, A., Kessaris, N., & Richardson, W. D. (2008). PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice. *Nature neuroscience*, 11(12), 10.1038/nn.2220. <https://doi.org/10.1038/nn.2220>

- Rouach, N., Koulakoff, A., Abudara, V., Willecke, K., & Giaume, C. (2008). Astroglial Metabolic Networks Sustain Hippocampal Synaptic Transmission. *Science*, 322(5907), 1551–1555. <https://doi.org/10.1126/science.1164022>
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J. (Buddy), Culebras, A., Elkind, M. S. V., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J.-M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., & Vinters, H. V. (2013). An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- \*Saver, J. L. (2006). Time Is Brain—Quantified. *Stroke*, 37(1), 263–266. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab>
- Scemes, E., Suadicani, S. O., & Spray, D. C. (2000). Intercellular Communication in Spinal Cord Astrocytes: Fine Tuning between Gap Junctions and P2 Nucleotide Receptors in Calcium Wave Propagation. *The Journal of Neuroscience*, 20(4), 1435–1445. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-04-01435.2000>
- \*Shen, X.-Y., Gao, Z.-K., Han, Y., Yuan, M., Guo, Y.-S., & Bi, X. (2021). Activation and Role of Astrocytes in Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 755955. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.755955>
- Song, H., Stevens, C. F., & Gage, F. H. (2002). Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*, 417(6884), 39–44. <https://doi.org/10.1038/417039a>
- Stephenson, D., Yin, T., Smalstig, E. B., Hsu, M. A., Panetta, J., Little, S., & Clemens, J. (2000). Transcription Factor Nuclear Factor-Kappa B is Activated in Neurons after Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 20(3), 592–603. <https://doi.org/10.1097/00004647-200003000-00017>
- Stevens, B., Porta, S., Haak, L. L., Gallo, V., & Fields, R. D. (2002). Adenosine: a neuron-glia transmitter promoting myelination in the CNS in response to action potentials. *Neuron*, 36(5), 855–868. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01067-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01067-x)
- von Streitberg, A., Jäkel, S., Eugenin von Bernhardt, J., Straube, C., Buggenthin, F., Marr, C., & Dimou, L. (2021). NG2-Glia Transiently Overcome Their Homeostatic Network and Contribute to Wound Closure After Brain Injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.662056>
- Tan, A. M., Colletti, M., Rorai, A. T., Skene, J. H. P., & Levine, J. M. (2006). Antibodies against the NG2 Proteoglycan Promote the Regeneration of Sensory Axons within the Dorsal Columns of the Spinal Cord. *The Journal of Neuroscience*, 26(18), 4729–4739. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3900-05.2006>
- Tanaka, K., Nogawa, S., Ito, D., Suzuki, S., Dembo, T., Kosakai, A., & Fukuuchi, Y. (2001). Activation of NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells during post-ischemic reperfusion in the rat brain: *Neuroreport*, 12(10), 2169–2174. <https://doi.org/10.1097/00001756-200107200-00025>

Tarozzo, G., Campanella, M., Ghiani, M., Bulfone, A., & Beltramo, M. (2002). Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1, in response to ischaemia-reperfusion brain injury in the rat. *European Journal of Neuroscience*, *15*(10), 1663–1668. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02007.x>

\*Taveggia, C., Feltri, M. L., & Wrabetz, L. (2010). Signals to promote myelin formation and repair. *Nature reviews. Neurology*, *6*(5), 276–287. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.37>

Taveggia, C., Zanazzi, G., Petrylak, A., Yano, H., Rosenbluth, J., Einheber, S., Xu, X., Esper, R. M., Loeb, J. A., Shrager, P., Chao, M. V., Falls, D. L., Role, L., & Salzer, J. L. (2005). Neuregulin-1 Type III Determines the Ensheathment Fate of Axons. *Neuron*, *47*(5), 681–694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.08.017>

Tokita, Y., Keino, H., Matsui, F., Aono, S., Ishiguro, H., Higashiyama, S., & Oohira, A. (2001). Regulation of Neuregulin Expression in the Injured Rat Brain and Cultured Astrocytes. *The Journal of Neuroscience*, *21*(4), 1257–1264. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-04-01257.2001>

Ullian, E. M., Sapperstein, S. K., Christopherson, K. S., & Barres, B. A. (2001). Control of Synapse Number by Glia. *Science*, *291*(5504), 657–661. <https://doi.org/10.1126/science.291.5504.657>

VanRyzin, J. W., Yu, S. J., Perez-Pouchoulen, M., & McCarthy, M. M. (2016). Temporary Depletion of Microglia during the Early Postnatal Period Induces Lasting Sex-Dependent and Sex-Independent Effects on Behavior in Rats. *Eneuro*, *3*(6), ENEURO.0297-16.2016. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0297-16.2016>

Viganò, F., Möbius, W., Götz, M., & Dimou, L. (2013). Transplantation reveals regional differences in oligodendrocyte differentiation in the adult brain. *Nature Neuroscience*, *16*(10), 1370–1372. <https://doi.org/10.1038/nn.3503>

Watkins, T. A., Emery, B., Mulinyawe, S., & Barres, B. A. (2008). Distinct Stages of Myelination Regulated by  $\gamma$ -Secretase and Astrocytes in a Rapidly Myelinating CNS Coculture System. *Neuron*, *60*(4), 555–569. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.011>

Waziry, R., Heshmatollah, A., Bos, D., Chibnik, L. B., Ikram, M. A., Hofman, A., & Ikram, M. K. (2020). Time Trends in Survival Following First Hemorrhagic or Ischemic Stroke Between 1991 and 2015 in the Rotterdam Study. *Stroke*, *51*(3), 824–829. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027198>

Wilhelmsson, U., Bushong, E. A., Price, D. L., Smarr, B. L., Phung, V., Terada, M., Ellisman, M. H., & Pekny, M. (2006). Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(46), 17513–17518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602841103>

Wilkins, A., Majed, H., Layfield, R., Compston, A., & Chandran, S. (2003). Oligodendrocytes Promote Neuronal Survival and Axonal Length by Distinct Intracellular Mechanisms: A Novel Role for Oligodendrocyte-Derived Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor. *The Journal of Neuroscience*, *23*(12), 4967–4974. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-12-04967.2003>

- Yang, F., Wang, Z., Wei, X., Han, H., Meng, X., Zhang, Y., Shi, W., Li, F., Xin, T., Pang, Q., & Yi, F. (2014). NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(4), 660–667. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.242>
- Yao, L., Kan, E. M., Lu, J., Hao, A., Dheen, S. T., Kaur, C., & Ling, E.-A. (2013). Toll-like receptor 4 mediates microglial activation and production of inflammatory mediators in neonatal rat brain following hypoxia: Role of TLR4 in hypoxic microglia. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1), 785. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-23>
- Yasuda, Y., Tateishi, N., Shimoda, T., Satoh, S., Ogitani, E., & Fujita, S. (2004). Relationship between S100 $\beta$  and GFAP expression in astrocytes during infarction and glial scar formation after mild transient ischemia. *Brain Research*, 1021(1), 20–31. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.015>
- Young, K. M., Psachoulia, K., Tripathi, R. B., Dunn, S.-J., Cossell, L., Attwell, D., Tohyama, K., & Richardson, W. D. (2013). Oligodendrocyte Dynamics in the Healthy Adult CNS: Evidence for Myelin Remodeling. *Neuron*, 77(5), 873–885. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.006>
- Yu, X., Wu, H., Zhao, Y., Guo, Y., Chen, Y., Dong, P., Mu, Q., Wang, X., & Wang, X. (2018). Bone marrow mesenchymal stromal cells alleviate brain white matter injury via the enhanced proliferation of oligodendrocyte progenitor cells in focal cerebral ischemic rats. *Brain Research*, 1680, 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.12.019>
- Zamanian, J. L., Xu, L., Foo, L. C., Nouri, N., Zhou, L., Giffard, R. G., & Barres, B. A. (2012). Genomic Analysis of Reactive Astroglia. *The Journal of Neuroscience*, 32(18), 6391–6410. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012>
- Zaro-Weber, O., Fleischer, H., Reiblich, L., Schuster, A., Moeller-Hartmann, W., & Heiss, W.-D. (2019). Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with 15O-positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 85(6), 875–886. <https://doi.org/10.1002/ana.25479>
- Zhang, J., Li, Y., Zheng, X., Gao, Q., Liu, Z., Qu, R., Borneman, J., Elias, S. B., & Chopp, M. (2008). Bone Marrow Stromal Cells Protect Oligodendrocytes From Oxygen-Glucose Deprivation Injury. *Journal of neuroscience research*, 86(7), 1501–1510. <https://doi.org/10.1002/jnr.21617>
- Zhou, X., Lu, W., Wang, Y., Li, J., & Luo, Y. (2020). A20-Binding Inhibitor of NF- $\kappa$ B 1 Ameliorates Neuroinflammation and Mediates Antineuroinflammatory Effect of Electroacupuncture in Cerebral Ischemia/Reperfusion Rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2020, 6980398. <https://doi.org/10.1155/2020/6980398>
- \*Zohaib Siddiqi, A., Young, A., & Wadhwa, A. (2023). Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke. In D. C. Gaze (Ed.), *Novel Pathogenesis and Treatments for Cardiovascular Disease*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.106389>