

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Lucie Steinbachová

Mikroprostředí gliomů a jejich interakce s nervovou tkání
Microenvironment of gliomas and their interaction with nervous tissue

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Zdeňka Drastichová, Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování

Ráda bych poděkovala své školitelce RNDr. Zdeňce Drastichové, Ph.D za veškeré odborné konzultace, ochotu, milý přístup, trpělivost a čas strávený vedením mé bakalářské práce. Velké díky patří také mé rodině, přátelům a spolužákům, kteří mě v průběhu studia podporovali a vždy mi byli oporou.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala 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

V Praze dne 7. 12. 2024

Lucie Steinbachová



Abstrakt

Gliomy představují nejčastější typ primárních nádorů centrální nervové soustavy. Vyznačují se vysokou heterogenitou, invazivním chováním a rezistencí vůči léčbě. Tato práce shrnuje aktuální poznatky o mikroprostředí gliomů, se zaměřením na interakce s nervovou tkání, zahrnující neurony, gliové buňky a jejich prekuzory. Bylo prokázáno, že gliomy využívají normální fyziologické procesy nervové tkáně, jako je synaptická signalizace nebo parakrinní komunikace, k podpoře svého růstu, invaze a odolnosti vůči terapii. Mezi klíčové molekulární a buněčné mechanismy, které přispívají k maligní progresi gliomů, patří tvorba elektrochemických synapsí mezi neurony a nádorovými buňkami, jejich vzájemná parakrinní signalizace a remodelace okolního prostředí. Práce popisuje význam vybraných neurotransmiterů (glutamát, kyselina γ -aminomáselná) a parakrinních faktorů (neuroligin-3, mozkový neurotrofický faktor) pro rozvoj nádorového bujení a epilepsie asociované s těmito tumory. Tyto poznatky poskytují základ pro identifikaci nových terapeutických cílů, přičemž práce některé z těchto cílů konkrétně zmiňuje.

Klíčová slova: gliom, nádorové mikroprostředí, synapse mezi neurony a buňkami gliomu, parakrinní signalizace, glutamát, neuroligin-3

Abstract

Gliomas are the most common type of primary tumors of the central nervous system. They are characterized by high heterogeneity, invasive behavior, and resistance to treatment. This thesis summarizes current knowledge about the glioma microenvironment, focusing on interactions with neural tissue, including neurons, glial cells, and their precursors. It has been demonstrated that gliomas exploit normal physiological processes of neural tissue, such as synaptic signaling and paracrine communication, to support their growth, invasion, and therapy resistance. Key molecular and cellular mechanisms contributing to the malignant progression of gliomas include the formation of electrochemical synapses between neurons and tumor cells, their mutual paracrine signaling, and the remodeling of the surrounding environment. The work describes the significance of selected neurotransmitters (glutamate, γ -aminobutyric acid) and paracrine factors (neuroligin-3, brain-derived neurotrophic factor) in tumorigenesis and brain tumor related epilepsy. These insights provide a foundation for identifying new therapeutic targets, some of which are specifically mentioned in this work.

Keywords: glioma, tumor microenvironment, neuron-to-glioma synapses, paracrine signaling, glutamate, neuroligin-3

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Gliomy.....	2
2.1	Symptomy a epidemiologie.....	2
2.2	Klasifikace gliomů	2
2.2.1	Rozdělení podle typu růstu.....	2
2.2.2	Rozdělení podle stupně malignity	2
2.2.3	WHO klasifikace	3
2.3	Buněčný původ gliomů	3
3	Mikroprostředí gliomů	4
3.1	Invaze gliomů.....	4
3.2	Interakce gliomů s extracelulární matrix.....	5
3.3	Vliv lokální hypoxie na chování gliomů	7
3.4	Sítě v nádorech mozku	8
4	Interakce gliomů s nervovou tkání	8
4.1	Interakce nádorových subpopulací a nervové tkáně.....	9
4.2	Elektrochemické synapse mezi neurony a gliomem.....	11
4.2.1	Excitační postsynaptické proudy	11
4.2.2	Draslíkové proudy závislé na neuronální aktivitě	12
4.2.3	Vliv depolarizace a role vápenatých iontů v buňkách gliomu.....	12
4.3	Epilepsie asociovaná s nádory.....	16
4.3.1	Spojitosť výskytu epilepsie s glutamátergní signalizací	16
4.3.2	Antioxidační systémy buněk gliomu.....	17
4.3.3	Význam GABA pro nadměrnou vzrušivost neuronů.....	18
4.3.4	Vliv IDH mutací na epilepsii asociovanou s nádorem	20
4.4	Parakrinní signalizace v mikroprostředí gliomu.....	20
4.4.1	Neuroigin-3	20
4.4.2	BDNF	23
5	Závěr.....	24

Seznam použitých zkratek

ADAM	z angl. A Disintegrin And Metalloproteinase
ADAM10, ADAM12	z angl. A Disintegrin And Metalloproteinase domain-containing protein 10/12
ADAMTS4, ADAMTS5	z angl. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4/5
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionová kyselina, z angl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AMPARs	receptor α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny
AP	akční potenciál
ATP	adenosintrifosfát
BDNF	mozkový neurotrofní faktor, z angl. brain-derived neurotrophic factor
CAMKII	z angl. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II
CNS	centrální nervová soustava
DBI	z angl. diazepam binding inhibitor; alternativní název acyl-CoA-binding protein (ACBP)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ECM	extracelulární matrix
EPSCs	excitační postsynaptické proudy, z angl. excitatory postsynaptic currents
ERK	z angl. extracellular signal-regulated kinase
FAK	fokální adhezivní kináza
GABA	kyselina γ -aminomáselná, z angl. γ -aminobutyric acid
GABA _A R	GABA _A receptor
HA	kyselina hyaluronová, z angl. hyaluronic acid
HIF	hypoxií indukovaný faktor, z angl. hypoxia induced factor
IDH	isocitrát dehydrogenáza
KCC2	z angl. K^{+} - Cl^{-} cotransporter 2
MAPK	mitogenem aktivovaná proteinkináza, z angl. mitogen-activated protein kinase
MMPs	matrixové metaloproteinázy, z angl. matrix metalloproteinases
mTOR	z angl. mammalian target of rapamycin
NF- κ B	nukleární faktor kappa B
NKCC1	z angl. Na^{+} - K^{+} - Cl^{-} cotransporter 1
NLGN3	neuroligin-3
NMDAR	N-metyl-D-aspartátový receptor
NPCs	z angl. neural precursor cells
OPCs	z angl. oligodendrocyte precursor cells
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza
RHAMM	z angl. receptor for hyaluronan mediated motility
RNA	ribonukleová kyselina
ROS	reaktivní formy kyslíku, z angl. reactive oxygen species
SICs	z angl. slow inward currents
sNLGN3	solubilní neuroligin-3
TMs	nádorové mikrotrubičky, z angl. tumor microtubes
TrkB	z angl. tropomyosin receptor kinase B
WHO	Světová zdravotnická organizace, z angl. World Health Organization
xCT	katalytická podjednotka systému x_c^{-}

1 Úvod

Primární nádory centrální nervové soustavy (CNS) představují vysoce různorodou skupinu nádorových onemocnění lokalizovaných v mozku a míše. Ačkoliv je jejich výskyt, pokrývající zhruba 2 % všech maligních neoplázií, poměrně vzácný, mohou patřit mezi jedny z nejzávažnějších diagnóz v oblasti onkologie. Mezi nejčastější z nich řadíme gliomy. Tyto nádory se vyznačují svou výraznou heterogenitou, invazivním chováním, rychlou progresí a schopností rozmanitými způsoby interagovat s okolní tkání. Tento charakter, v kombinaci s umístěním v kritických oblastech mozku, činí jejich léčbu problematickou a míra morbidity a mortality pacientů zůstává vysoká. Celosvětově se jejich roční incidence odhaduje na přibližně 5 případů na 100 000 obyvatel (*Ostrom *et al.*, 2014). Pro kategorizaci je momentálně využívána nejnovější verze klasifikačního systému Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) z roku 2021 (*Louis *et al.*, 2021).

V současné době probíhá intenzivní výzkum zaměřený na pochopení podstaty agresivního chování gliomů, jejich rezistence vůči léčbě a častého výskytu recidiv. Ukazuje se, že klíčem k rozluštění těchto jevů by mohlo být popsání interakcí probíhajících v nádorovém mikroprostředí. Tato síť kromě buněk gliomu obsahuje neurony, neuroglie, imunitní buňky, buňky vaskulárního endotelu a extracelulární matrix. V rámci nádorového mikroprostředí může docházet k modifikaci běžných fyziologických funkcí, čehož důsledkem vznikají příznivé podmínky pro vývoj novotvaru. Způsoby zprostředkování komunikace gliomu s přiléhajícími tkáněmi jsou rozmanité. Dle zjištěných poznatků nádorové buňky aktivně remodelují okolní prostředí a dynamicky interagují jak se zdravými, tak s dalšími nádorovými buňkami.

Kromě hypoxických podmínek, typických pro nádorové bujení, podněcuje invazi nádoru degradace a přestavba mezibuněčné hmoty. Strukturní změny iniciované nádorem zahrnují funkční propojení nádorových buněk prostřednictvím dlouhých výběžků buněčné membrány (tumor microtubes) (Osswald *et al.*, 2015). Buňky nádoru mají schopnost interagovat se do již existujících nervových okruhů, jejichž nervová aktivita je stimulována sekrecí parakrinních faktorů a elektrochemickou signalizací (Krishna *et al.*, 2023; Venkataramani *et al.*, 2019, 2022; Venkatesh *et al.*, 2015, 2017, 2019). Cílem bakalářské práce je shrnutí dosavadních poznatků týkajících se buněčných a molekulárních interakcí probíhajících v mikroprostředí gliomu, se zaměřením na vztah mezi nádorem a nervovou tkání. S ohledem na rozsáhlé množství dostupných informací týkajících se tohoto tématu se bude práce věnovat zejména vzájemnému působení gliomů s neurony, astrocyty a prekursorů gliových buněk.

2 Gliomy

Gliomy tvoří různorodou skupinu primárních nádorů centrální nervové soustavy. Jedná se o nejčastěji se vyskytující tumory mozku u dospělých i dětí. Existují i v benigních variantách, ale typicky se setkáváme spíše s maligními neopláziemi.

2.1 Symptomy a epidemiologie

Nejčastějším prvním příznakem nádorového postižení mozku bývají bolesti hlavy. K dalším příznakům řadíme epileptické paroxysmy nebo neurologický deficit vázaný na ložiskové postižení způsobené růstem či kompresí nádorovou masou (Rasmussen *et al.*, 2017).

Věkově upravená roční incidence všech gliomů se celosvětově pohybuje v rozmezí 4,67 až 5,73 na 100 000 osob. Nejrozšířenější a zároveň nejzhoubnější formu gliomů představuje glioblastom. Podílí se přibližně na polovině všech diagnóz těchto nádorů. Navzdory intenzivní léčbě, která zahrnuje kombinaci chirurgického zákroku, radioterapie a chemoterapie, zůstává prognóza velmi nepříznivá – pětileté přežití po diagnóze dosahuje méně než 5 % (*Ostrom *et al.*, 2014).

2.2 Klasifikace gliomů

Klasifikace gliomů je nezbytná pro přesné stanovení diagnózy, prognózy a volbu vhodné léčby. Současný systém kategorizace zahrnuje kritéria jako typ růstu nádoru, míru malignity a přítomnost specifických molekulárních markerů. Tímto způsobem lze odlišit jednotlivé typy gliomů a lépe pochopit jejich biologické chování, což je klíčové pro vývoj cílené léčby a zlepšení dlouhodobé prognózy pacientů.

2.2.1 Rozdělení podle typu růstu

Dle způsobu růstu a postupu nádoru tkání lze rozlišit gliomy difuzní a ohraničené (*Louis *et al.*, 2021). Difuzní gliomy prorůstají tkání a postupně pronikají do vzdálenějších oblastí mozku. Směrem od primárního ložiska klesá denzita nádorových buněk. Na periferiích nalézáme tzv. Schererovy sekundární struktury jinak označované jako perineuroální či perivaskulární satelitózy (Scherer, 1938). Tento typ gliomu se vyskytuje častěji a jeho léčba je obtížnější, neboť kompletní chirurgické odstranění všech nádorových buněk je kvůli jejich rozptýlené povaze prakticky nemožné.

Naopak ohraničené gliomy rostou jako kompaktní, jasně ohraničené masy, které jsou od okolní mozkové tkáně odděleny zřetelnou hranicí. Z toho vyplývá, že chirurgická resekce těchto typů nádorové hmoty je obecně snazší.

2.2.2 Rozdělení podle stupně malignity

Za účelem hodnocení závažnosti onemocnění a predikce jeho dalšího průběhu byla vypracována čtyřstupňová škála malignity gliomů. Začíná stupněm 1, který zahrnuje méně agresivní a lépe léčitelné

nádory, a končí stupněm 4, který charakterizuje nejagresivnější a prognosticky nejzávažnější nádory (*Louis *et al.*, 2021).

V návaznosti na tento systém byla zavedena označení low-grade a high-grade. Low-grade gliomy (gliomy nízkého stupně) jsou nádory s nižší mírou malignity, které rostou pomaleji a mají tendenci méně invazivně pronikat do okolní mozkové tkáně. I nádory s touto diagnózou bohužel během 5 až 15 let postupně přecházejí do malignějších forem (Chaichana *et al.*, 2010; Jansen *et al.*, 2019). Naopak high-grade gliomy (gliomy vysokého stupně) představují vysoce maligní nádory, které se vyznačují rychlým růstem a agresivním chováním, často s výraznou invazí do okolních struktur mozku. Tyto nádory jsou spojeny s horší prognózou a vyžadují intenzivnější a drastičtější léčebné přístupy (*Louis *et al.*, 2021).

2.2.3 WHO klasifikace

V minulosti se klasifikace gliomů opírala výhradně o histopatologické charakteristiky. Díky rozvoji genomických metod se však nyní do klasifikačních a diagnostických manuálů stále častěji zahrnují i molekulární a genetické znaky novotvarů. V současnosti je využívána 5. přepracovaná edice klasifikačního systému WHO pro nádory CNS z roku 2021. Podle tohoto systému byly gliomy rozděleny do tří skupin: dospělý typ difuzních gliomů, dětský typ difuzních gliomů a ohraničené astrocytární gliomy (*Louis *et al.*, 2021).

Molekulárně-genetické markery klíčové pro rozdělení difuzních gliomů u dospělých zahrnují přítomnost mutace isocitrát dehydrogenázy (IDH1/2) a kodelce 1p/19q. Mezi typy nádorů, které spadají do této skupiny, patří astrocytomy s mutací IDH, oligodendrogliomy, jenž mají IDH mutaci spolu s kodelcí 1p/19q a glioblastomy bez mutace IDH (*Louis *et al.*, 2021). Glioblastom je u dospělých nejčastěji diagnostikovaným a zároveň nejvíce letálním typem (*Ostrom *et al.*, 2014). Dětské difuzní gliomy se dále dělí podle úrovně malignity na nádory nízkého a vysokého stupně. Pro detailnější popis jsou využívány markery jako jsou mutace v genech *MYB* a *MYBL1* či mutace genů účastnících se signální dráhy MAPK (mitogenem aktivovaná proteinkináza) (*Louis *et al.*, 2021).

Další systematickou změnou zahrnutou v této edici je odlišné stanovení histopatologického stupně, kdy je stupeň oproti předchozí verzi stanoven v rámci jednoho typu nádoru, zatímco dříve stupně odpovídaly nádorům s podobným chováním (*Louis *et al.*, 2021).

Díky těmto vylepšením lze v klinických podmínkách přesněji stanovit diagnózu a prognózu, zvolit co nejvhodnější léčebný postup a zdokonalit koncept klinických studií.

2.3 Buněčný původ gliomů

Buňky gliomů sdílejí řadu histopatologických znaků se zdravými neurogliemi mozku, které byly historicky udávány jako buněčný typ iniciující karcinogenezi. Je ovšem na místě upřesnit, že buněčný původ gliomů je v dnešní době sporným tématem. Výchozím buněčným typem se dle řady studií ukázaly

býti prekurzory gliových buněk (Galvao *et al.*, 2014; Lindberg *et al.*, 2009; C. Liu *et al.*, 2011) či neurální prekurzorové buňky (neural precursor cells, NPCs) (Galli *et al.*, 2004; Holland *et al.*, 2000).

Prekurzorové buňky oligodendrocytů (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) jsou neaktivněji se množící buněčnou populací v dospělém mozku u lidí i hlodavců (Dawson *et al.*, 2003; Geha *et al.*, 2010) a jejich proliferace je výrazně ovlivněna mírou nervové aktivity (Gibson *et al.*, 2014). Některé studie naznačují, že OPCs mohou sloužit jako buňky původu pro určité typy gliomů (Alcantara Llaguno *et al.*, 2015; C. Liu *et al.*, 2011; Monje *et al.*, 2011). Výzkum ubírající se tímto směrem by mohl přispět k vývoji potenciální preventivní léčby či ke zvýšení efektivity současných léčebných postupů.

3 Mikroprostředí gliomů

Rakovinné bujení neprobíhá izolovaně, ale ve specifickém a aktivním mikroprostředí, které je klíčové pro růst a invazi nádoru. Mikroprostředí gliomů obsahuje široké spektrum komponent, zahrnující složky buněčného i nebuněčného charakteru. Mezi buněčné elementy patří kromě samotných nádorových buněk neurony, oligodendrocyty, astrocyty, endotelové buňky, fibroblasty a buňky imunitního systému. Modifikací či přizpůsobením funkce zmíněných buněčných typů dochází k vytvoření optimálních předpokladů pro progresi rakovinného bujení.

Pod strukturní a fyzikální komponenty této sítě spadá extracelulární hmota a hypoxické podmínky vznikající jako následek tumorigenních procesů.

3.1 Invaze gliomů

Progrese gliomů, zejména jejich nejagresivnějších forem, je založena na dvou klíčových procesech: invazi a proliferaci. Zatímco proliferací rozumíme rychlé dělení nádorových buněk, invaze je definována migrací gliomových buněk do zdravé okolní tkáně.

Buňky gliomu k invazi využívají již existující struktury tkáně mozku. Šíří se podél vláken bílé hmoty (intrafascikulární růst), v blízkosti neuronů (perineuronální satelitóza), kapilár (perivaskulární satelitóza) nebo pod *pia mater* (subpiální šíření). Tyto způsoby šíření byly poprvé popsány již v první polovině 20. století a po svém objeviteli se nazývají Schererovy sekundární struktury (Scherer, 1938, 1940).

K metastázám gliomu do extrakraniálních oblastí se setkáme pouze výjimečně (Smith *et al.*, 1969). Ačkoliv vzácný výskyt tohoto jevu není plně objasněn, důvodem by mohlo být krátké přežití pacientů a unikátní vlastnosti nádorového mikroprostředí, jehož nedílnou součástí je nervová tkáň mozku (da Cunha & Maldaun, 2019).

Invazivní chování gliomů podporují procesy jako je neovaskularizace a fokální nekróza, typické pro vysoce maligní gliomy (*Ahir *et al.*, 2020). Významným faktorem jsou zde také interakce mezi

buňkami gliomu a buňkami nervové tkáně, které zásadně ovlivňují šíření nádoru (Venkataramani *et al.*, 2019, 2022; Venkatesh *et al.*, 2019).

Vysoce invazivní charakter difuzních gliomů je z hlediska terapie velmi problematický. Infiltrace do zdravé tkáně komplikuje kompletní chirurgickou resekci tumoru a snižuje účinnost lokalizované radioterapie, čehož výsledkem je nevyhnutelná rekurence nádoru a další progresse onemocnění.

3.2 Interakce gliomů s extracelulární matrix

Extracelulární matrix (ECM) je složitá síť molekul, která poskytuje strukturální podporu tkáním a reguluje řadu procesů, jako je adheze, pohyb a dělení buněk. V kontextu gliomů hraje ECM důležitou roli při tvorbě nádorového mikroprostředí a přispívá k agresivnímu chování novotvaru. Gliomové buňky ECM aktivně rozkládají a remodelují, aby podpořily svůj invazivní růst a šíření.

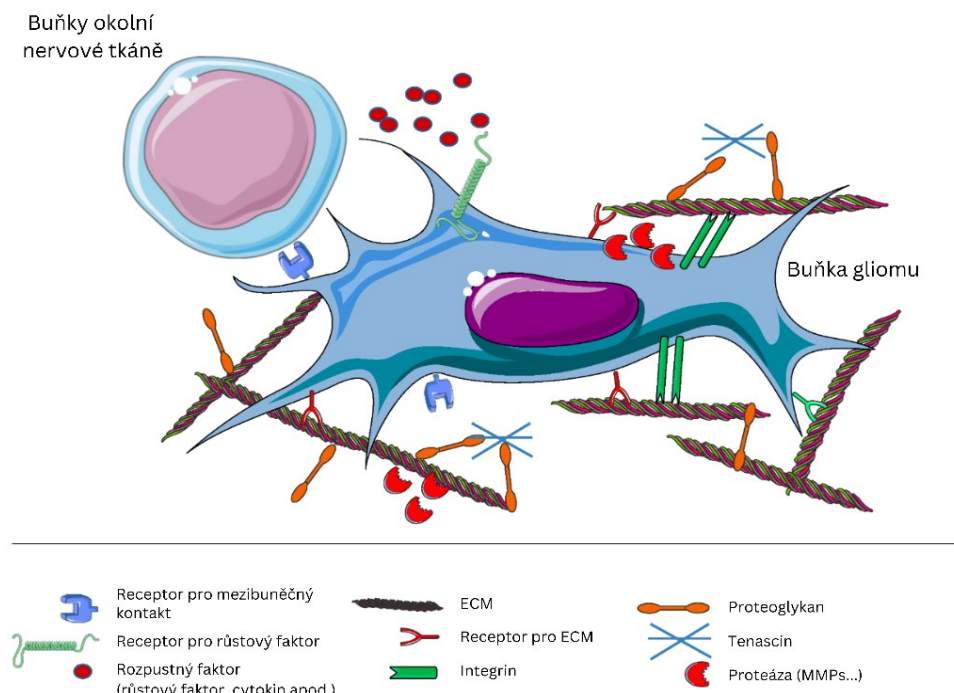
Extracelulární matrix CNS má dvě komponenty: parenchymatózní ECM a bazální membrány v okolí cév a *pia mater*. Parenchymatózní ECM je tvořena glykosaminoglykany (kyselina hyaluronová, HA), proteoglykany (brevikan, agrekan, versikan, neurokan), spojovacími proteiny (tenascin) a molekulami umožňujícími adhezi (fibronectin, integriny). Bazální membrány sestávají z proteoglykanů, několika typů kolagenu a adhezivních molekul (*Ferrer *et al.*, 2018).

Pro šíření nádoru dochází k využití ECM různými způsoby. Gliomové buňky exprimují složky ECM, jako je HA, brevikan, tenascin-C či fibronectin, které zvyšují jejich mobilitu a invazivitu (Delpech *et al.*, 1993; Lu *et al.*, 2012; Öz *et al.*, 2000). Kromě toho exprimují specifické integriny a receptory, které jim umožňují přilnout k ECM a pohybovat se v ní. Integriny, membránové receptory pro ECM, jsou zodpovědné za vazbu mezi gliomovými buňkami a ECM. Tato vazba aktivuje intracelulární signální dráhy, například dráhy FAK (fokální adhezivní kináza) a ERK (extracellular signal-regulated kinase), které podporují invazi nádorových buněk prostřednictvím regulace jejich adheze, migrace a proliferace (Nakada *et al.*, 2013; P. Zhou *et al.*, 2015).

Invazivní potenciál gliomových buněk je úzce spojen s jejich schopností remodelovat extracelulární matrix pomocí proteolytických enzymů. Klíčovou roli zde hrají matrixové metaloproteinázy (MMPs), především MMP-2 a MMP-9, které rozkládají složky ECM, jako jsou proteoglykany, fibronectin nebo kolageny, což usnadňuje migraci nádorových buněk (Acharekar *et al.*, 2023; Chintala *et al.*, 1996; Wang *et al.*, 2003). Zvýšená exprese MMP-2 a MMP-9 je spojena s nepříznivou prognózou u pacientů s gliomy (W. Zhou *et al.*, 2019). Další významnou skupinou jsou proteázy rodiny ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase), které mají jak adhezivní, tak proteolytické funkce. Zvýšená exprese ADAM12, ADAMTS4 a ADAMTS5 je spojena s růstem gliomů a jejich invazivitou (Cesarini *et al.*, 2018; Held-Feindt *et al.*, 2006; Kodama *et al.*, 2004; Nakada

et al., 2005). Remodelace ECM během kancerogeneze zvyšuje její mechanickou tuhost, což koreluje s vyšší invazivitou a rychlejším růstem nádoru (Ulrich *et al.*, 2009).

Další z řady molekul exprimovaných gliomy jsou tenasciny. Jedná se o glykoproteiny, jejichž exprese je obvykle u dospělých nízká, zvýšená bývá u solidních tumorů, především gliomů (C. H. Kim *et al.*, 2000; Varga *et al.*, 2012). Kromě vazby proteoglykanů jako je brevikan nebo neurokan usnadňuje tenascin invazi indukci metaloproteináz (Sarkar *et al.*, 2006) (viz [Obrázek 1](#)).



Obrázek 1: Přehled mechanismů umožňujících invazi buněk gliomů v rámci nádorového mikroprostředí. Invazivních procesů se kromě samotných nádorových buněk a složek ECM účastní spojovací molekuly, proteázy, rozpustné i vázané faktory a okolní buňky. Převzato z *Vollmann-Zwerenz *et al.*, 2020, upraveno.

Gliomy rovněž stimulují syntézu nových složek ECM a proteolytických enzymů v okolní zdravé tkáni, což posiluje jejich invazivní chování. S rostoucí malignitou nádorů se zvyšuje hladina hyaluronanu a fibronektinu, které přispívají k vyšší motilitě gliomových buněk (Akiyama *et al.*, 2001; Ohnishi *et al.*, 1998). HA se váže na receptory CD44 a RHAMM (Receptor for Hyaluronan Mediated Motility), čímž aktivuje signální dráhy podporující proliferaci a invazivitu buněk (Öz *et al.*, 2000; Radotra *et al.*, 1994).

Celkově tyto interakce umožňují gliomovým buňkám migrovat podél struktur, jako jsou krevní cévy či vlákna bílé hmoty, což podporuje jejich šíření do okolních tkání. Tento proces zahrnuje komplexní zpětnovazebné smyčky mezi buňkami gliomu a ECM, které přispívají k nádorové progresi.

3.3 Vliv lokální hypoxie na chování gliomů

Postupný růst tumorózní masy způsobuje hypoxii tkání mozku i samotného nádoru útlakem okolních cév a nedostatečným cévním zásobením nově tvořených buněk (Brat *et al.*, 2004; Evans *et al.*, 2004). Zatímco u normálních buněk dochází vlivem hypoxie k apoptóze či nekróze, nádorové buňky exprimují hypoxií indukované faktory (HIF) umožňující adaptaci buněčného metabolismu na změněné podmínky (Li *et al.*, 2009).

V současnosti byly popsány hypoxií indukované faktory HIF-1, HIF-2 a HIF-3, z kterých je nejlépe prostudovaný HIF-1 (hypoxií indukovaný faktor 1). Jedná se o heterodimerní transkripční faktory tvořené podjednotkami α (HIF-1 α) a β (HIF-1 β). Alfa podjednotka má regulační funkci a je senzitivní na kyslík, zatímco beta podjednotka plní roli transkripčního faktoru (Jiang *et al.*, 1997). Za přítomnosti kyslíku prochází HIF-1 α hydroxylací a následně se váže na Von Hippel-Lindau protein, tumor-supresorový protein fungující jako součást komplexu E3 ubiquitin ligázy. Tento komplex připojí na HIF-1 α molekuly ubikvitinu, což označuje podjednotku k degradaci v proteasomech. Při nedostatku kyslíku nenastává degradace HIF, dochází k jeho kumulaci a k vazbě na responzivní element HRE (Hypoxia Response Element) jaderné DNA (*Schito & Semenza, 2016).

Vliv hypoxií indukovaných faktorů je značně komplexní. Jedním ze způsobů jak zajistit adekvátní oxygenaci tkáně je neovaskularizace podpořená sekrecí vaskulárního endoteliárního růstového faktoru a dalších proangiogenních faktorů (Bos *et al.*, 2005; Ikeda *et al.*, 1995). Kromě angiogeneze podporuje hypoxie změny v metabolismu nádorových buněk. Gliomové buňky přecházejí na anaerobní glykolýzu, která umožňuje produkci energie za snížené spotřeby kyslíku. Tato preference anaerobního metabolismu před aerobním, a to i v přítomnosti dostatečných hladin kyslíku, se nazývá Warburgův efekt. Tato cesta je v porovnání s oxidativní fosforylací méně efektivní v tvorbě adenosintrifosfátu (ATP), oxidativní fosforylace produkuje 32 molekul ATP na jednu molekulu glukózy, zatímco glykolýza vytváří 2 molekuly ATP (Warburg *et al.*, 1927). Nádorové buňky tuto cestu preferují pro možnost využití metabolických produktů (např. laktátu, pyruvátu a dalších meziproductů glykolýzy) během vlastní proliferace. Buňky této změny dosahují upravenou expresí enzymů, jako je hexokináza a pyruvátkináza, potřebných pro glykolýzu. Jejich expresi stimuluje HIF-1 (Stanke *et al.*, 2021; *Strickland & Stoll, 2017).

Výše popsáný typ metabolismu vede k akumulaci laktátu a ke zvýšení acidózy v nádorovém mikroprostředí. Tento stav podporuje degradaci ECM, odumírání okolní tkáně a usnadnění migrace gliomových buněk (Kathagen *et al.*, 2013). V souvislosti s remodelací ECM lze zmínit také stimulační vliv hypoxie na expresi genů pro matrixové MMPs a HA (J. W. E. Chen *et al.*, 2018; Kumari & Kumar, 2023; Marallano *et al.*, 2024). Metabolická adaptace nádorových buněk představuje významnou oblast studia v kontextu gliomů.

3.4 Síť v nádorech mozku

Další klíčovou strukturou mikroprostředí jsou komplexní sítě dlouhých výběžků buněčné membrány, takzvaných nádorových mikrotrubiček (tumor microtubes, TMs). TMs jsou vysoce dynamické struktury, které umožňují invazi tumoru do mozku a tvorbu sítí maligních nádorových buněk odolných vůči léčbě. Jejich tvorba je zapříčiněna činností neuromodulinu (neuronal growth associated protein 43, GAP-43) (Osswald *et al.*, 2015). Za fyziologických podmínek je zodpovědný za růst axonů (Skene *et al.*, 1986). V kontextu gliomu je jeho funkce podobná – za spolupráce cytoskeletárními proteiny řídí růst TMs (Krigers *et al.*, 2023; Osswald *et al.*, 2015).

Pro funkci TMs jsou zásadní mezerové spoje (gap junctions), neboť umožňují přenos signálů a molekul mezi propojenými buňkami. Mezerové spoje jsou tvořeny konexiny, zejména konexinem 43, který je hojně exprimován v nádorových buňkách glioblastomu. Konexiny jsou složeny ze dvou hemikanálů (konexonů), jež se spojují s konexony sousedních buněk a vytvářejí tak funkční spoje mezi buňkami (Gielen *et al.*, 2013; Munoz *et al.*, 2014; Osswald *et al.*, 2015).

Zmíněné struktury umožňují výměnu iontů, malých molekul a metabolitů jako např. ATP nebo inositoltrisfosfát, což podporuje synchronizované chování nádorových buněk. Studie naznačují, že právě toto aktivní syncytium tumoru je zodpovědné za odolnost vůči cytotoxické léčbě (Pasquier *et al.*, 2013; Weil *et al.*, 2017). Mechanismus, objasňující rezistenci souvisí s homeostázou vápníku (Ca^{2+}). Cytotoxicita způsobená radiologickou léčbou funguje na principu zvýšení intracelulární koncentrace vápníku a následné indukci apoptózy (Tombal *et al.*, 2002). U buněk propojených nádorovými mikrotrubičkami byly zaznamenány nižší hladiny vápníku a právě těmto buňkám se dařilo přežít jak po radiační expozici, tak po chemoterapeutické léčbě alkylačním agens temozolomidem (Osswald *et al.*, 2015; Weil *et al.*, 2017). U buněk gliomu, kde nebylo pozorováno toto vzájemné propojení, je léčba více účinná (Osswald *et al.*, 2015). Z toho vyplývá, že TMs mohou být nádorem využity jako prostředek, jak redistribuovat toxické hladiny vápníku a tím uniknout destruktivním účinkům léčby na buňky tumoru.

4 Interakce gliomů s nervovou tkání

Činnost nervového systému hraje ústřední roli v řadě fyziologických procesů, včetně vývoje nervové tkáně a její plasticity. Elektrická aktivita má vliv na tvorbu mozkových struktur a na chování nervových kmenových buněk jak v dětském, tak v dospělém mozku. Prekursorové buňky neuronů a oligodendrocytů (NPCs a OPCs) rychle reagují na nervovou činnost díky přítomnosti funkčních synapsí s neurony (Gibson *et al.*, 2014; Ohtaka-Maruyama *et al.*, 2018). Tato reakce přispívá k tvorbě zralých oligodendrocytů a k remodelaci myelinu v závislosti na úrovni aktivity, což následně zlepšuje funkci konkrétního nervového okruhu (Gibson *et al.*, 2014; Wiesel & Hubel, 1963a, 1963b; Wiesel & Hubel, 1965).

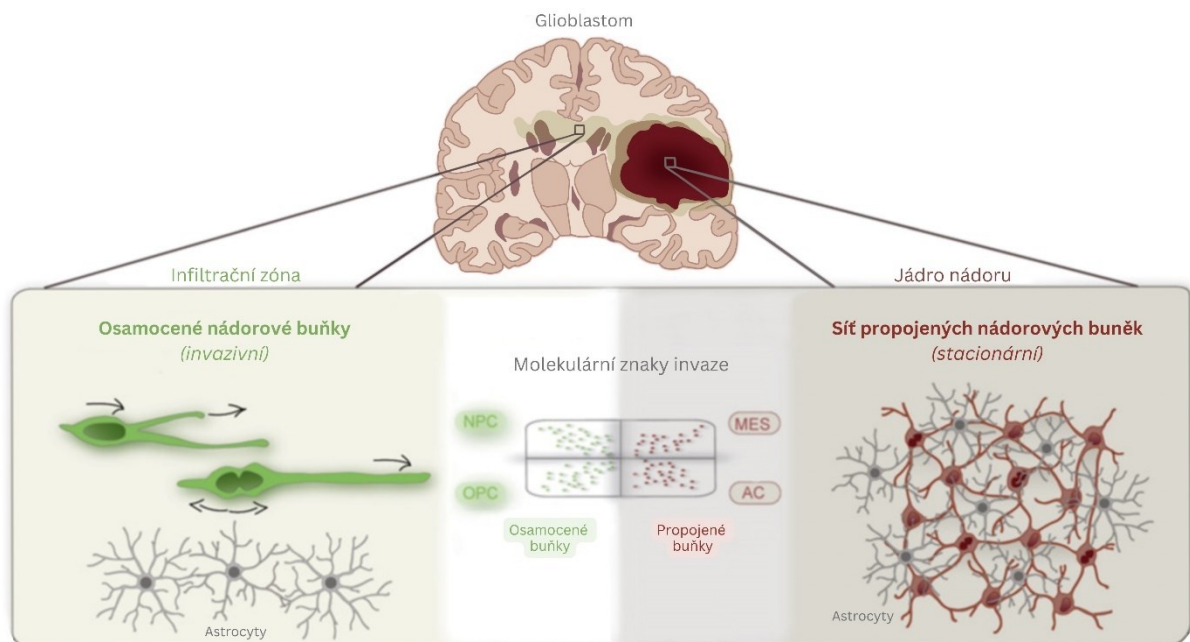
Novotvary mají tendenci rekapitulovat a přivlastňovat si principy vývoje a růstu typické pro buňky, ze kterých vznikly (*Keough & Monje, 2022). Vzhledem k předpokládanému vzniku gliomů z NPCs a OPCs je logické, že mezi procesy normálního nervového vývoje a tumorogenezí existuje mnoho paralel. Vývoj gliomů je, obdobně jako neurogeneze, silně závislý na nervové aktivitě. Nervová aktivita u gliomů podporuje proliferaci buněk, což bylo prokázáno v řadě studií (Pan *et al.*, 2021; Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2015, 2017, 2019). Dále ovlivňuje nádorovou invazivitu a rezistenci vůči léčbě (Osswald *et al.*, 2015; Venkataramani *et al.*, 2019; Weil *et al.*, 2017). Komunikace mezi nádorem a nervovým systémem má vysoce dynamický a obousměrný charakter. Aktivní neurony výrazně přispívají k utváření mikroprostředí mozkových nádorů prostřednictvím patologického využití mechanismů, které by za běžných okolností sloužily k udržení nervové plasticity a zdravé mozkové tkáně. Tento proces zahrnuje zejména signalizaci mezi neurony a gliomovými buňkami, která podporuje růst nádorových buněk, jejich migraci a šíření v okolní tkáni. Zároveň jsou gliomy schopny manipulovat s nervovou strukturou a funkcí tak, aby zesílily nervové signály podporující maligní růst (Pan *et al.*, 2021; Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2015, 2017, 2019). Vzájemná interakce buněk gliomu s neurony může být zprostředkována tvorbou elektrochemických synapsí (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019) či parakrinní cestou za účasti neurotrofinů, růstových faktorů, cytokinů a dalších faktorů (Pan *et al.*, 2021; Taylor *et al.*, 2023; Venkatesh *et al.*, 2015, 2017).

4.1 Interakce nádorových subpopulací a nervové tkáně

Gliomy představují skupinu nádorů, které se od sebe navzájem odlišují nejen z hlediska molekulární struktury, ale i klinických projevů. Tato heterogenita však není omezena pouze na různé typy gliomů, vysoká variabilita existuje i v rámci jednoho nádoru, kde se jednotlivé subpopulace mohou lišit genetickým profilem, buněčným složením a odpovědí na léčbu. Právě kvůli těmto vlastnostem byla nejagresivnější forma gliomu historicky nazývána pojmem glioblastoma **multiforme** (dle aktuální klasifikace WHO je dnes používán pouze termín glioblastom) (*Louis *et al.*, 2021). V nádorové hmotě glioblastomu lze pozorovat odlišně se chovající subpopulace buněk, které vytvářejí různé typy intercelulárních spojení s nervovou tkání (Venkataramani *et al.*, 2022).

V infiltrační zóně nádoru, zodpovědné za invazi do zdravé mozkové tkáně, se nachází osamocené gliomové buňky. Tyto buňky jsou synapticky napojeny na neurony, ale nejsou propojené se zbytkem masy tumoru ani s astrocyty (Venkataramani *et al.*, 2019, 2022). Vyznačují se vlastnostmi připomínajícími kmenové buňky, podobají se především neurálním prekurzorovým buňkám („NPC-like“) nebo prekurzorovým buňkám oligodendrocytů („OPC-like“), které fyziologicky tvoří synapse s neurony ve zdravém mozku (Bergles *et al.*, 2000; Lin & Bergles, 2004; Venkataramani *et al.*, 2022). Vykazují migrační vzorce připomínající dynamiku, jakou lze pozorovat u nezralých neuronů (Ohtaka-Maruyama *et al.*, 2018; Wefers *et al.*, 2017).

V proliferativní (centrální) zóně nádoru je buněčná hustota výrazně vyšší, přičemž se zde nachází mnohočetné, mezerovými spoji zprostředkované kontakty mezi gliomovými buňkami a astrocyty. Buňky této subpopulace vykazují zvýšenou schopnost vytvářet TMs, což je zásadní pro fungování nádorové sítě propojené mezerovými spoji. Disponují silnější schopností regenerace po chirurgické resekci, radioterapii nebo chemoterapii. Gliomové buňky tohoto typu se vyskytují v astrocytárních („AC-like“) nebo mezenchymálních („MES-like“) stavech a sdílejí charakteristiky typické pro astrocyty či mezenchymální buňky (Osswald *et al.*, 2015; Venkataramani *et al.*, 2022; Weil *et al.*, 2017) (viz [Obrázek 2](#)).



Obrázek 2: Subpopulace buněk v nádorové hmotě glioblastomu. Uprostřed schématu jsou znázorněny molekulární znaky příslušící jednotlivým subpopulacím nádorových buněk – molekulární charakteristiky typické pro OPCs („OPC“), NPCs („NPC“), mezenchymální kmenové buňky („MES“) a astrocyty („AC“). Převzato z Venkataramani *et al.*, 2022, upraveno.

Ukazuje se, že v rámci progresu glioblastomu dochází k postupnému přechodu mezi těmito dvěma buněčnými stavy. Během expanze nádorové hmoty se izolované buňky postupně integrují do sítě propojených gliomových buněk (Venkataramani *et al.*, 2022). Tento proces, známý jako plasticita buněčných stavů, naznačuje, že gliomové buňky mohou dynamicky měnit své chování a přizpůsobovat se různým podmínkám prostředí, včetně léčby (Neftel *et al.*, 2019).

Tyto poznatky jsou podpořeny výzkumem, který naznačuje, že u recidivujícího typu lidského glioblastomu bez mutace IDH je invazivní chování asociované s expresí genů spojených se synaptickou signalizací (Varn *et al.*, 2022).

4.2 Elektrochemické synapse mezi neurony a gliomem

Pomocí elektronové mikroskopie byla odhalena přítomnost synaptických spojení mezi lidskými gliomovými buňkami implantovanými do myši (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019). Synapse byly dále pozorovány u dalších rozmanitých experimentálních modelů, včetně čerstvých lidských bioptických vzorků *in situ* a lidských gliomových buněk kultivovaných společně s neurony (Venkataramani *et al.*, 2019).

Neurogliomální synapse (neurogliomal synapses) se obecně skládají z presynaptické neuronální a postsynaptické gliomové části. Postsynaptickou část představují nádorové mikrotrubičky (Venkataramani *et al.*, 2019).

Vliv synapsí na nádor může být regulován několika způsoby – pomocí neurotransmiterů, prostřednictvím iontových kanálů či přes TMs využívající mezerové spoje.

4.2.1 Excitační postsynaptické proudy

Jako následek elektrických signálů putujících od neuronů se v některých buňkách gliomu tvoří rychlé excitační postsynaptické proudy (excitatory postsynaptic currents, EPSCs). Vznik těchto proudů je způsoben vstupem vápenatých iontů do buňky pomocí receptorů aktivovaných neurotransmitery. Klíčovou roli zde hraje glutamát, hlavní excitační neurotransmitter centrální nervové soustavy (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019).

Ionotropní glutamátové receptory pro α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionovou kyselinu (AMPA) představují nejdůležitější typ receptoru v neurogliomálních synapsích (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019). AMPARs, postrádající podjednotku GluA2 nebo obsahující GluA2 bez kompletní úpravy RNA na pozici Q/R, jsou propustné pro vápník. Editace GluA2 přetváří glutamin (Q) na arginin (R), což vede ke změně struktury a chemických vlastností kanálu AMPA receptoru. Díky pozitivnímu náboji argininu se selektivita kanálu posouvá ve prospěch sodných (Na^+) a draselných (K^+) iontů, kdežto propustnost pro vápenaté ionty je snížena (Burnashev *et al.*, 1992; Hollmann *et al.*, 1991; Maas *et al.*, 2001; Sommer *et al.*, 1991). Ve zdravém mozku je neúplná editace raritou, zatímco u gliomů je běžná (Maas *et al.*, 2001; Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019).

EPSCs způsobují depolarizaci membrány gliomových buněk, která následně podporuje růst nádoru. Tato zjištění byla potvrzena pomocí optogenetické stimulace na xenograftovém modelu gliomu u myši, která vedla k proliferaci nádorových buněk (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019). Tyto výsledky jsou v souladu se závěry z experimentů zaměřených na potlačení synapticky indukované depolarizace gliomových buněk inhibicí AMPA receptorů. Jako perspektivní léčivo pro tyto účely se jeví perampanel, antiepileptikum působící jako nekompetitivní antagonist AMPAR (Dunn-Pirio *et al.*, 2018; Izumoto *et al.*, 2018). Podání perampanelu potlačuje buněčné dělení a migraci a indukuje

apoptózu u buněk gliomu se současným prodloužením doby přežití laboratorních myší (Ishiuchi *et al.*, 2002; Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019).

4.2.2 Draslíkové proudy závislé na neuronální aktivitě

U některých gliomových buněk byla zaznamenána prodloužená elektrofyziologická reakce na aktivitu neuronů – tzv. slow inward currents (SICs). Tyto proudy, trvající déle než 1 sekundu, se svou kinetikou odlišují od rychlých EPSCs s trváním pod 5 milisekund. SICs nenesou charakteristiky synaptických odpovědí (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019), ale spíše připomínají excitační proudy indukované neuronální aktivitou, které byly pozorovány u astrocytů a některých OPCs (Meeks & Mennerick, 2007; Sibille *et al.*, 2014; Spitzer *et al.*, 2019). Amplituda a trvání těchto proudů v gliomech se zvyšují úměrně aktivitě lokálních neuronů (Venkatesh *et al.*, 2019).

V důsledku činnosti neuronů může dojít k úniku neuronálního draslíku do extracelulárních prostorů (Bergles & Jahr, 1997; Sibille *et al.*, 2014) a do blízkosti rakovinných buněk. Bylo prokázáno, že SICs v gliomech jsou závislé na zvýšené koncentraci draslíku v jejich okolí. Závislost vzniku proudů na extracelulárním draslíku lze efektivně potvrdit. I v přítomnosti farmakologického utlumení neuronální aktivity lze ve vzorku vyvolat SICs pomocí aplikace draslíku. Pro inhibici vzniku SICs lze využít baryum, které je inhibítorem kanálů zajišťujících vtok K^+ do gliomových buněk. V rámci sítí gliomových buněk propojených TMs jsou proudy zesíleny prostřednictvím mezerových spojů. Těmito sítěmi, které připomínají strukturální uspořádání astrocytů spojených mezerovými spoji ve zdravém mozku, se šíří elektrochemické signály a následně proudy vápenatých iontů (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019).

Meklofenamát, blokátor proteinu tvořícího mezerové spoje, konexinu-43, významně potlačuje amplifikaci draslíkových proudů a následně i proliferaci a růst gliomových xenograftů. Tyto výsledky naznačují, že síťové uspořádání buněk nádoru hraje důležitou roli v těchto elektrofyziologických procesech (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019).

4.2.3 Vliv depolarizace a role vápenatých iontů v buňkách gliomu

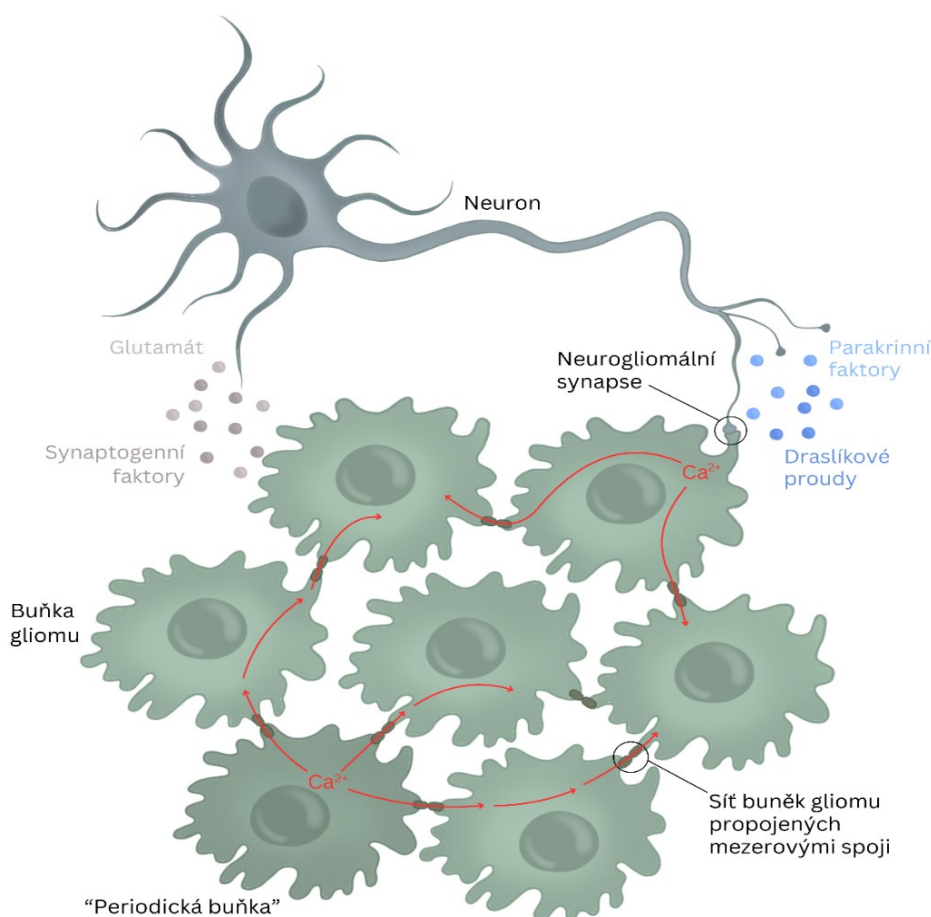
Depolarizace membrány gliomových buněk způsobená elektrochemickou signalizací ve formě EPSCs a SICs podporuje progresi tumoru. Nejenže dochází ke stimulaci proliferace, ale také je podněcován invazivní potenciál nádoru, a to jak iniciací rozvětvení a tvorby nových TMs v buněčných sítích, tak zvýšením rychlosti infiltrace nepropojených gliomových buněk (Venkataramani *et al.*, 2019, 2022; Venkatesh *et al.*, 2019). Inhibice AMPA receptorů propustných pro vápník má za následek sníženou tvorbu nových TMs, potlačení buněčné migrace a indukci apoptózy buněk glioblastomu, což vede k redukci invazivity (Ishiuchi *et al.*, 2002; Venkataramani *et al.*, 2022).

Přesný mechanismus, jakým depolarizace ovlivňuje proliferaci a invazi gliomových buněk, zatím není jasný, ale předpokládá se, že za tímto procesem stojí vnitrobuněčné procesy spojené

s vápenatými ionty. Elektrické proudy mohou vyvolat přechodné změny koncentrace vápenatých iontů v sítích nádorových buněk. Transport Ca^{2+} mezi jednotlivými buňkami je zprostředkován nádorovými mikrotrubičkami. Přechodné vápníkové signály jsou koordinovány v rámci celých mnohobuněných sítí a opakují se ve vzorcích, což naznačuje, že různé části nádoru spolu komunikují a synchronizují své chování. I přesto, že synapse s neurony tvoří jenom část gliomových buněk, díky tomuto funkčnímu propojení má jedna neurogliomální synapse potenciál ovlivnit více nádorových buněk najednou (viz [Obrázek 3](#)). S frekvencí vápníkových signálů koreluje migrační aktivita nádorových buněk (Hausmann *et al.*, 2023; Osswald *et al.*, 2015; Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019).

Vápník je klíčovou signální molekulou, která funguje jako druhý posel v mnoha intracelulárních signalizačních procesech. Zvýšená intracelulární koncentrace Ca^{2+} slouží k aktivaci proonkogenních signálních drah, jako jsou Akt a ERK dráhy, které podporují buněčný růst, proliferaci a přežití nádorových buněk (Ishuchi *et al.*, 2007; *Pei *et al.*, 2020).

Nedávná studie, využívající buňky glioblastomu pocházející od pacientů, které byly vneseny do myši, odhalila existenci specifických subpopulací gliomových buněk. Tyto buňky vykazují vlastnosti podobné buňkám schopným spontánně tvořit akční potenciál (pacemaker buňky). Na základě jejich schopnosti autonomně vytvářet periodické oscilace Ca^{2+} obdržely název periodické buňky (periodic cells). Tyto nádorové buňky mají obzvláště vysoký počet propojení s jinými buňkami v nádorové síti zprostředkované TMs. Díky těmto spojmům se vlny Ca^{2+} od periodických buněk dále šíří nádorovou sítí (Hausmann *et al.*, 2023) (viz [Obrázek 3](#)). Zmíněný fenomén koresponduje s již popsanou závislostí vápníkových vln na mezibuněčných spojích zprostředkovaných nádorovými mikrotrubičkami (Osswald *et al.*, 2015). V závislosti na frekvenci vln jsou následně aktivovány signální dráhy MAPK a NF- κ B (nukleární faktor kappa B), které podporují proliferaci a přežití buněk. Jak zabráněním vstupu Ca^{2+} do buněk, tak chelací Ca^{2+} a inhibicí propojení nádorových buněk prostřednictvím blokování mezerových spojů bylo dosaženo výrazného snížení proliferace gliomových buněk. Identita periodických buněk v rámci sítě gliomových buněk se ukázala být plastická a adaptivní, postupem času se může měnit. Odstranění stávajících periodických buněk laserem vede ke zvýšené úmrtnosti ostatních buněk glioblastomu propojených v síti, což naznačuje jejich zásadní význam pro integritu nádorové sítě. Tímto však není dosaženo celkové eliminace tohoto typu buněk, roli posléze přebírají nové buňky. Aktivita periodických buněk závisí na vápníkem řízených draselných kanálech KCa3.1 , které lze efektivně zacílit pomocí příslušných inhibitorů procházejících hematoencefalickou bariérou (Hausmann *et al.*, 2023). Tento poznatek je v souladu s dřívějšími studiemi, které se zabývaly vlivem zvýšené exprese KCa3.1 , na invazivitu nádorů. Zvýšená exprese těchto draselných kanálů se u gliomů vyskytuje běžně a projevuje se jako kauzální faktor pro invazivní chování. Proto se jejich inhibice jeví být perspektivním přístupem k léčbě gliomů (D'Alessandro *et al.*, 2013, 2016; Turner *et al.*, 2014).



Obrázek 3: Síť buněk gliomu propojených mezerovými spoji a jejich vzájemná komunikace s neurony. Neuronální aktivita podporuje růst gliomu prostřednictvím sekrece parakrinních růstových faktorů, jako jsou NLGN3 a BDNF, a elektrochemické komunikace mezi neurony a gliomovými buňkami. Draslíkové proudy a signalizace AMPA receptorů podporují proliferaci a invazi gliomů. Propojení gliomových buněk mezerovými spoji vytváří síť, v rámci které dochází k synchronizaci depolarizace a oscilací vápenatých iontů důležitých pro růst nádoru. Periodické buňky autonomně vytvářejí rytmické oscilace Ca^{2+} , které se dále šíří sítí propojených nádorových buněk. Gliomy navíc vylučují glutamát a synaptogenní faktory, které zvyšují neuronální aktivitu, což dále urychluje progresi nádoru a přestavbu neuronálních okruhů. Překresleno dle *Mancusi & Monje, 2023.

V návaznosti na uvedené poznatky vyvstává otázka, zdali jsou gliomové buňky samy schopny tvořit akční potenciály (AP). Rané elektrofyziologické studie zjistily, že většina buněk v řezech lidského gliomu generuje krátké akční potenciály (Charalampos *et al.*, 1998; Labrakakis *et al.*, 1997; Patt *et al.*, 1996). Aby bylo možné jednoznačně prokázat, že tyto buňky jsou nádorového původu, bylo nutné využít transkriptomiku jednotlivých buněk (single cell transcriptomics), metodu umožňující analýzu genové exprese jednotlivých buněk v heterogenních buněčných populacích. Nedávný výzkum přinesl překvapivé zjištění, že některé gliomové buňky jsou schopné spouštět akční potenciály. Tyto buňky jsou definovány jako hybridní kombinace transkriptomů GABAergních neuronů (tj. neuronů využívajících neurotransmitter kyselinu γ -aminomáselnou, GABA) a OPCs, která byla nazvána GABA-OPCs (Curry

et al., 2024). Objev posouvá tradiční představy o tom, že AP vytvářené v mozku jsou výhradně doménou neuronů a slouží jako další důkaz, který posiluje přesvědčení, že OPCs mohou být buňkami s potenciálem pro iniciaci vývoje gliomů. V kontextu provázanosti gliomových buněk s neurony můžeme poukázat na to, že nádorové buňky s neurony nejen interagují, ale také vykazují mnohé charakteristiky, které jsou neuronům vlastní. Zdá se, že gliomové sítě imitují jak morfologické, tak funkční rysy nervové tkáně.

Uvedený nový buněčný typ, schopný vytvářet akční potenciály, byl identifikován jak v nádorových, tak nenádorových vzorcích, což naznačuje, že tato elektrofyziologická aktivita nemusí být omezena pouze na gliomové buňky, ale mohou ji vykazovat i OPCs ve zdravém lidském mozku (Curry *et al.*, 2024). Tento nález koresponduje s výzkumem, který prokázal schopnost OPCs generovat akční potenciály ve zdravém mozku potkana (Káradóttir *et al.*, 2008).

GABA-OPCs jsou silněji zastoupeny v gliomech s IDH mutací (Curry *et al.*, 2024). Tato skupina se vyznačuje nižší malignitou společně s lepší prognózou a vyskytuje se zde zvýšený výskyt epilepsie vyvolané nádorem (H. Chen *et al.*, 2017). Epileptická aktivita by mohla být úzce spjata s akčními potenciály generovanými gliomovými buňkami, avšak v současnosti zatím nejsou k dispozici přímé důkazy, které by tento vztah potvrzovaly. Jako další rovinu tohoto komplexního systému kauzalit lze uvést spojitost GABAergního transkriptomového profilu GABA-OPCs s rolí GABAergní signalizace v indukci epileptiformní aktivity. Dysregulace GABAergní signalizace v perineuronálním prostředí může vést ke vzniku excitačních signálů (Barron *et al.*, 2023; Pallud *et al.*, 2014). Jak bylo dříve popsáno, excitační nervová aktivita podporuje progresi gliomů (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019).

Zde si lze povšimnout pozoruhodného paradoxu, kdy neurotransmitter, který má za normálních podmínek inhibiční funkci, ve specifickém mikroprostředí plní opačnou, stimulační úlohu. Rovněž skutečnost, že epileptické záchvaty se ve větší míře objevují u pacientů s méně maligními formami gliomu, se zdá býti v nesouladu s definovanou příznivou rolí hyperexcitabilních neuronů na rozvoj rakovinného bujení. Mohlo by se ovšem jednat o spojitost s častou postupnou transformací nízce maligních gliomů na gliomy vyššího stupně (Chaichana *et al.*, 2010; Jansen *et al.*, 2019. Za zmínku stojí, že Venkataramani a spol. v rámci výzkumu prováděném na modelech glioblastomu uvedli, že se jim v nádorových buňkách nepodařilo vyvolat akční potenciály (Venkataramani *et al.*, 2019). Glioblastom je vysoce maligní formou gliomu, dávalo by proto smysl, kdyby u něj byly přítomny invazivní a proliferační mechanismy spojené se zvýšenou vzrušivostí neuronů. Tyto poznatky naznačují, že elektrofyziologie nádorových buněk může mít různé účinky na progresi tumoru v závislosti na genomickém a molekulárním kontextu konkrétní maligní entity. To dále podtrhuje, jak vysoce komplexní a heterogenní mohou nádorová mikroprostředí být.

4.3 Epilepsie asociovaná s nádory

Epileptické záchvaty jsou běžnou komorbiditou u pacientů s gliomy. Odhaduje se, že až více než 80 % pacientů s nízkostupňovými formami (Chang *et al.*, 2008; You *et al.*, 2012) a 30–60 % pacientů s vysokostupňovými gliomy (Rilinger *et al.*, 2024; Sizoo *et al.*, 2010) zažívá epileptické záchvaty. Podávání antiepileptik je důležitou součástí současných léčebných postupů.

Interakce gliomu s neurony se zdají být obousměrné – nejen, že nervová aktivita podporuje nádorový růst (Venkatesh *et al.*, 2015), ale gliom také aktivně ovlivňuje neuronální činnost. V preklinických studiích dospělých i pediatrických gliomů bylo zjištěno, že nádory mohou způsobovat zvýšenou vzrušivost neuronů a epileptické záchvaty (Buckingham *et al.*, 2011; Campbell *et al.*, 2012; Chaunsali *et al.*, 2020). Existuje více teorií objasňujících vznik tohoto jevu, původ je pravděpodobně multifaktoriální. Vliv gliomu na dráždivost neuronů může být zprostředkován nesynaptickým uvolňováním glutamátu (Behrens *et al.*, 2000; Buckingham *et al.*, 2011), narušením hospodaření s draslíkem (Curry *et al.*, 2023), sekrecí látek, které podporují tvorbu synapsí (Venkataramani *et al.*, 2019), a také tlumením inhibičních interneuronů v okolí nádoru (Campbell *et al.*, 2015; Tewari *et al.*, 2018).

Studie ukázaly, že epileptické záchvaty u lidí a pokusných zvířat s gliomem pocházejí z peritumorální oblasti vzdálené 1-2 mm od nádorové masy zodpovědné za invazi mezi neurony (Köhling *et al.*, 2006; Patt *et al.*, 2000; Senner *et al.*, 2004). Umístění neoplastických buněk blízko neuronů umožňuje snadnou vzájemnou interakci, která může vyústit v nadměrnou vzrušivost neuronů.

4.3.1 Spojitost výskytu epilepsie s glutamátergní signalizací

Jedním z potenciálních vysvětlení epileptiformní aktivity doprovázející gliomy je zvýšená extracelulární koncentrace glutamátu, kterou lze pozorovat v peritumorálních regionech (Behrens *et al.*, 2000; Buckingham *et al.*, 2011; Marcus *et al.*, 2010; Yuen *et al.*, 2012). Možným zdrojem zvýšené hladiny glutamátu je jeho transport pomocí systému x_c^- . Jedná se o cystin-glutamátový antiportér, který vyměňuje cystin za intracelulární glutamát (Bannai, 1986; Bannai & Kitamura, 1980). Systém x_c^- je heterodimerní proteinový komplex, skládající se z katalytického lehkého (xCT) a regulačního těžkého řetězce (4F2hc) (Sato *et al.*, 1999). Oba řetězce jsou vysoce exprimovány v gliomech (Chung *et al.*, 2005; J. Y. Kim *et al.*, 2001; Savaskan *et al.*, 2008). Vysoká exprese xCT koreluje s horší prognózou u pacientů s vysoce maligními formami gliomu (Robert *et al.*, 2015; Takeuchi *et al.*, 2013). Sulfazalazin, látka s protizánětlivými účinky, používaná mimo jiné k léčbě Crohnovy choroby, blokuje systém x_c^- a tím snižuje epileptiformní aktivitu v peritumorálním prostředí (Campbell *et al.*, 2012; Lyons *et al.*, 2007). Inhibice systému x_c^- je tedy potenciálním terapeutickým cílem pro léčbu epilepsie spojené s gliomy.

Tento mechanismus představuje další způsob, jakým je glutamát zapojen do signalizace vedoucí k progresi nádoru. Probíhá zde autokrinní proces, při kterém glutamát vylučovaný gliomovými buňkami

ovlivňuje jejich vlastní růst a invazi díky přítomnosti glutamátových receptorů na jejich membráně (Lyons *et al.*, 2007). Zároveň může sekretovaný glutamát parakrinní cestou zvyšovat vzrušivost postižených kortikálních nervových sítí, čehož následkem je vyšší excitační nervová aktivita (Buckingham *et al.*, 2011; Campbell *et al.*, 2012). Tím je podněcována aktivace neurogliomálních synapsí a uvolňování parakrinních faktorů, které pozitivně ovlivňují karcinogenní procesy (Venkataramani *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2015, 2019).

Ukazuje se, že export glutamátu z buněk gliomu způsobuje excitotoxickou nekrózu přiléhajících buněk zdravé mozkové tkáně (Takano *et al.*, 2001; Ye & Sontheimer, 1999), čímž je uvolňován okolní prostor, který je posléze využíván k migraci a invazi nádoru. Nekróza je jedním z typických znaků vysoce maligních gliomů (Barker *et al.*, 1996; Miller *et al.*, 2006). Aktivace glutamátových receptorů neuronů, především N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDAR) (Sattler *et al.*, 1998; Tymianski *et al.*, 1993), je obvykle následována zvýšením intracelulární hladiny vápenatých iontů (Brorson *et al.*, 1994; Hartley *et al.*, 1993) a dlouhodobé vystavení glutamátu může způsobit vápníkem zprostředkovanou neurotoxicitu (Choi, 1985, 1987). Glutamát uvolňovaný gliomovými buňkami tak může indukovat na vápníku závislou buněčnou smrt neuronů nacházejících se v blízkosti nádorových buněk (Ye & Sontheimer, 1999).

Fyziologicky jsou výkyvy glutamátu v extracelulárním prostředí regulovány astrocyty, které zde plní neuroprotektivní roli a přebytečný neurotransmiter efektivně vychytávají (Rothstein *et al.*, 1996; Yao *et al.*, 2014). Glutamát je uvnitř astrocytů rychle přeměňován enzymem glutamin syntetázou na glutamin (Norenberg & Martinez-Hernandez, 1979).

Další cesta, kterou se gliomy účastní metabolismu glutamátu, je zprostředkována enzymem glutaminázou. Tento enzym je exprimován astrocyty i buňkami gliomu, avšak v nádorových buňkách byla zaznamenána exprese výrazně vyšší (Yao *et al.*, 2014). Při deaminaci glutaminu na glutamát pomocí glutaminázy dochází k produkci vysoké koncentrace amoniaku, což vede ke zvýšení oxidativního stresu působícího na astrocyty. Dochází ke zvětšování jejich objemu, narušení funkce a neschopnosti účinně přijímat glutamát (Jayakumar *et al.*, 2006). Tímto způsobem může být v mikroprostředí gliomu obcházen neuroprotektivní mechanismus zprostředkovaný astrocyty (Yao *et al.*, 2014).

4.3.2 Antioxidační systémy buněk gliomu

Jak již bylo uvedeno, gliomy vykazují zvýšenou expresi podjednotek cystin-glutamátového antiportéru (Chung *et al.*, 2005; J. Y. Kim *et al.*, 2001; Savaskan *et al.*, 2008). Činnost transportéru umožňuje vstup cystinu do nádorových buněk.

Cystin představuje oxidovanou formu cysteinu a je nezbytný pro syntézu glutathionu, který působí jako významný intracelulární antioxidant. Rychlý růst a metabolismus nádoru, často doprovázený vznikem hypoxických podmínek, vede ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku

(ROS) (Louw *et al.*, 1997). Pokud ROS nejsou neutralizovány, mohou poškodit buněčné membrány, DNA a další životně důležité struktury. Pro ochranu před ROS je buňkami gliomu ve zvýšené míře syntetizován glutathion, což vyžaduje intenzivní příjem cystinu z extracelulárního prostředí, zajišťovaný systémem x_c^- (Chung *et al.*, 2005; Ogunrinu & Sontheimer, 2010). Inhibice systému x_c^- byla prokázána jako účinný prostředek vedoucí k potlačení příjmu cystinu i produkce glutathionu buňkami gliomu a způsobila pokles růstu nádoru *in vivo* (Lyons *et al.*, 2007).

Chemoterapie a radioterapie často fungují na principu indukce výrazného nárůstu intracelulárních reaktivních kyslíkových forem, což má za následek zastavení buněčného cyklu, senescenci a apoptózu. Vysoké hladiny ROS mohou vyvolat apoptózu v důsledku oxidačního poškození DNA, makromolekul, lipidů a mitochondrií (Leach *et al.*, 2001; C. Liu *et al.*, 2018; Tian *et al.*, 2015). Vzhledem k výrazné aktivitě antioxidantních systémů přítomných v buňkách gliomů se efektivita terapeutických intervencí snižuje (Polewski *et al.*, 2016; Rocha *et al.*, 2014).

Zde se ukazuje, jak jeden prvek přítomný v nádorovém mikroprostředí může ovlivnit průběh onemocnění několika různými způsoby. Antiport glutamátu s cystinem vede k extracelulárnímu zvýšení hladiny glutamátu, čímž je posilována dráždivost neuronů, a tím vyvolává další procesy, které stimulují progresi tumoru. Excitační aktivita na neurogliomálních synapsích je následována aktivací proliferačních mechanismů uvnitř gliomových buněk a také má vliv na sekreci parakrinních faktorů, jež napomáhají karcinogenezi. Cystin, který proniká do gliomových buněk, je využíván k syntéze antioxidantů, což dále podněcuje růst a hraje klíčovou roli v rezistenci vůči terapeutickým zásahům.

4.3.3 Význam GABA pro nadměrnou vzrušivost neuronů

Kyselina γ -aminomáselná (GABA) je hlavní inhibiční neurotransmitter v centrálním nervovém systému savců. GABAergní signalizace je zprostředkována tokem chloridových iontů (Cl^-) dovnitř neuronů přes GABA receptory, především ionotropní GABA_A receptory (GABA_AR). Tímto dochází k posunu membránového potenciálu do hyperpolarizovaného stavu a redukcii excitability neuronů (*Ghit *et al.*, 2021).

V kulturách nádorových buněk s neurony bylo prokázáno, že buňky nízkostupňových gliomů exprimují GABA_A receptory, jejichž stimulace vede k potlačení nádorového růstu (Badalotti *et al.*, 2024; Blanchart *et al.*, 2017; Labrakakis *et al.*, 1998). Tento fenomén naznačuje, že GABA receptory mohou být významným regulačním prvkem v dynamice rakovinného bujení. V peritumorální zóně byla ovšem zaznamenána významná redukce jak počtu GABAergních interneuronů, tak jejich míry aktivace. Příčinou tohoto jevu je pravděpodobně degradace perineurálních sítí, které interneurony obklopují a chrání. Degradace je způsobena proteázami uvolňovanými gliomem (Campbell *et al.*, 2015; Hatcher *et al.*, 2020; Tewari *et al.*, 2018). Tímto způsobem dochází k potlačení inhibiční neurotransmise neuronů a umocnění jejich náchylnosti ke zvýšené excitační aktivitě.

U vysoce maligních gliomů byla zdokumentována nadměrná exprese proteinu DBI (diazepam binding inhibitor, také acyl-CoA-binding protein, ACBP), vázajícího se na diazepamové vazebné místo GABA receptoru (Alho *et al.*, 1995). GABA_AR obsahuje řadu allosterických vazebných míst, prostřednictvím kterých je modulována aktivita receptoru. Jedním z těchto allosterických míst je diazepamové vazebné místo, na které se váží benzodiazepiny – psychoaktivní skupina léčiv, využívaná mimo jiné pro útlum epileptických záchvatů asociovaných s gliomy (Koekkoek *et al.*, 2016; Van Der Meer *et al.*, 2023). Benzodiazepiny posilují tlumivý účinek GABAergní signalizace. DBI se řadí do skupiny endozepinů, endogenních látek vázajících se na diazepamové vazebné místo, a má opačný účinek než benzodiazepiny (Guidotti *et al.*, 1983). Nadměrná exprese DBI v gliomech může narušovat inhibiční účinky GABA receptorů prostřednictvím jejich negativní allosterické modulace, což může vést k podpoře růstu nádorových buněk. DBI se také intracelulárně váže na acylkoenzym A a následně hraje roli v lipidovém metabolismu gliomových buněk, nezbytném pro jejich proliferaci (Duman *et al.*, 2019).

Potlačení inhibičních účinků GABAergního systému může přispívat ke snížení prahu pro vznik akčních potenciálů u neuronů a rozvoji epilepsie asociované s nádory. Jedním z hlavních mechanismů této dysregulace je abnormální aktivita přenašečů chloridových iontů, jenž byla identifikována v peritumorální oblasti. Intracelulární koncentrace chloridu určuje, zda GABA vyvolá vtok chloridových iontů do buňky nebo jejich uvolňování do extracelulárního prostředí. Transportéry KCC2 (K⁺-Cl⁻ cotransporter 2) a NKCC1 (Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter 1) regulují vnitrobuněčnou koncentraci Cl⁻ v neuronech. Zatímco KCC2 z buňky Cl⁻ exportuje, čímž podporuje inhibiční účinky GABA, NKCC1 intracelulární koncentraci Cl⁻ zvyšuje. Akumulace chloridových iontů uvnitř buňky způsobuje, že při následné aktivaci GABA receptoru tyto ionty nepřitékají dovnitř, ale odtékají ven do extracelulárního prostoru. Touto cestou může dojít k depolarizaci namísto hyperpolarizace, což vede ke vzniku excitačního signálu, v kontrastu s typickým inhibičním působením GABAergní signalizace. V rámci nádorového mikroprostředí bylo prokázáno zvýšení exprese NKCC1 a snížení exprese KCC2 (Pallud *et al.*, 2014). Změny ve funkci zmíněných transportérů vedou k nárůstu intracelulární koncentrace Cl⁻ v neuronech. Tímto způsobem lze převrátit inhibiční účinky GABA na excitační, a tím výrazně posílit dráždivost neuronů (Barron *et al.*, 2023; Campbell *et al.*, 2015). Podobný mechanismus depolarizace vyvolané mediátorem GABA byl zaznamenán u NPCs a OPCs (Lin & Bergles, 2004; Owens *et al.*, 1996).

V důsledku těchto procesů dochází ke ztrátě inhibiční kontroly a navýšení frekvence excitačních reakcí neuronů v peritumorálním prostředí, což nejen podporuje vznik epileptických záchvatů, ale také usnadňuje progresi nádoru.

4.3.4 Vliv IDH mutací na epilepsii asociovanou s nádorem

Rizikovým faktorem pro rozvoj epileptických záchvatů u pacientů s gliomem je také přítomnost mutace pro isocitrát dehydrogenázu, vyskytující se u více než 70 % nízkostupňových gliomů (H. Chen *et al.*, 2017; Duan *et al.*, 2018; Yan *et al.*, 2009; Zhong *et al.*, 2015).

Tento enzym katalyzuje oxidativní dekarboxylaci isocitrátu na α -ketoglutarát v Krebsově cyklu. U mutované IDH je funkce pozměněna a místo toho dochází k redukci α -ketoglutarátu na 2-hydroxyglutarát (Andronesi *et al.*, 2012; L. Dang *et al.*, 2009). 2-hydroxyglutarát je onkometabolit, který svou strukturou připomíná glutamát. Tato podobnost umožňuje aktivaci N-methyl-D-aspartátových receptorů, což vede ke stimulaci neuronů v okolí nádoru a vzniku epileptiformní aktivity (H. Chen *et al.*, 2017; Ohno *et al.*, 2021). Farmakologická inhibice mutované IDH je dalším směrem, kterým se lze vydat v rámci výzkumu zaměřujícím se na vývoj léčby gliomů a s nimi asociované epilepsie (Rohle *et al.*, 2013).

4.4 Parakrinní signalizace v mikroprostředí gliomu

Parakrinní signalizace je typ buněčné komunikace, při které buňky uvolňují signální molekuly do extracelulárního prostředí a tím působí na buňky, které se nacházejí v nejbližším okolí. Tento proces je dalším podstatným mechanismem interakce mezi gliomy a buňkami v okolí nádoru, včetně neuronů. Parakrinní faktory uvolňované do nádorového mikroprostředí podporují proliferaci a růst u vysoce maligních gliomů (Pan *et al.*, 2021; Taylor *et al.*, 2023; Venkatesh *et al.*, 2015, 2017).

Hlavním typem molekul, které mají mitogenní efekt na gliomy, se ukázaly být proteiny, jejichž uvolňování je regulováno nervovou aktivitou (Venkatesh *et al.*, 2015). Nejlépe popsané molekuly v této oblasti zahrnují zejména neuroligin-3 (NLGN3) (Venkatesh *et al.*, 2015, 2017) a mozkový neurotrofní faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) (Taylor *et al.*, 2023).

4.4.1 Neuroligin-3

Neuroliginy jsou postsynaptické adhezní molekuly důležité pro formování a správnou funkci synapsí. Jedná se o transmembránové proteiny, které prostřednictvím extracelulární domény interagují se svými presynaptickými ligandy, neurexiny. Tento adhezní mechanismus zásadním způsobem ovlivňuje regulaci synaptogeneze, přenosu signálů a dalších synaptických dějů (Graf *et al.*, 2004; Ichtchenko *et al.*, 1995; Scheiffele *et al.*, 2000; Song *et al.*, 1999).

U člověka bylo identifikováno 5 členů genové rodiny neuroliginů: *NLGN1*, *NLGN2*, *NLGN3*, *NLGN4* a *NLGN4Y* (také známý jako *NLGN5*). Poslední zmíněný typ je pro člověka unikátní a jako jediný se nevyskytuje u myši (Bolliger *et al.*, 2001; Ichtchenko *et al.*, 1995, 1996).

Pomocí optogenetické regulace aktivity kortikálních neuronů v nádorovém modelu pediatrického glioblastomu odvozeného od pacienta (patient derived xenograft) bylo zjištěno, že aktivita

těchto neuronů podporuje proliferaci a růst gliomu v *in vivo* podmínkách. Na základě tohoto poznatku bylo odhaleno, že solubilní neuroligin-3 se chová jako účinný mitogen, jehož sekrece je stimulována nervovou činností (Venkatesh *et al.*, 2015, 2017). Zvýšené hladiny exprese NLGN3 korelují s horší prognózou a kratším přežitím u pacientů s glioblastomem (R. Liu *et al.*, 2018; Venkatesh *et al.*, 2015).

NLGN3 je hojně exprimován v neuronech, avšak za jeho sekreci v nádorovém mikroprostředí primárně odpovídají OPCs (Venkatesh *et al.*, 2017). To ukazuje, že OPCs jsou dalším buněčným typem, který přispívá k růstu v mikroprostředí gliomů.

Jelikož neuroligin-3 existuje ve formě transmembránového proteinu pevně zakotveného v buněčné membráně, jeho přeměna na aktivní rozpustnou formu závisí na proteolytickém štěpení. Tento krok je zprostředkován aktivitou enzymu ADAM10 (A Disintegrin And Metalloproteinase domain-containing protein 10) (Venkatesh *et al.*, 2017). Proteiny z rodiny ADAM jsou proteázy ukotvené v membráně, které štěpí ektodomény membránově vázaných proteinů, čímž umožňují jejich uvolnění do mimobuněčného prostředí. Tento proces je označován termínem „shedding“, z čehož vyplývá i zařazení těchto proteáz do skupiny enzymů nazývaných sheddases (*Kheradmand & Werb, 2002).

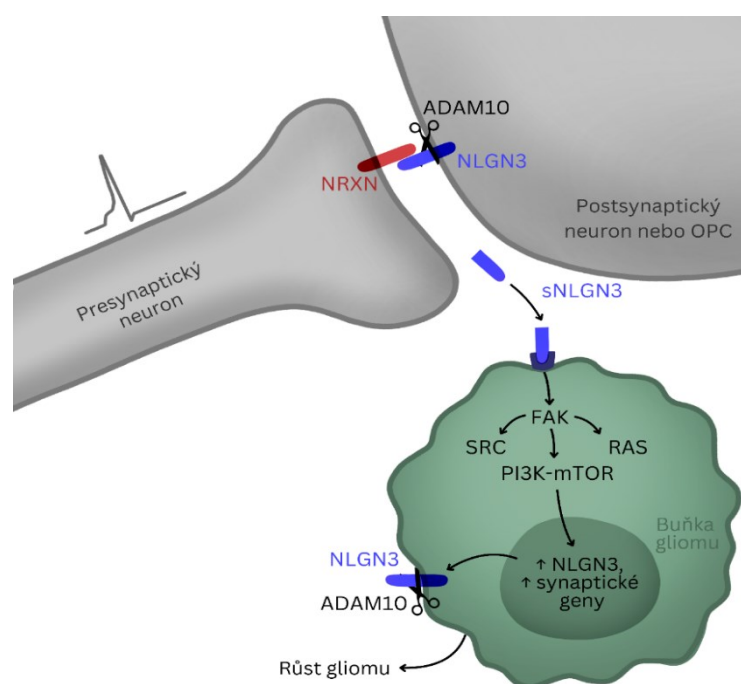
Jako následek nervové aktivity je produkováno vyšší množství ADAM10, který štěpí neuroligin-3 upevněný na membráně OPCs, neuronů a gliomových buněk. Bylo otestováno, že optogenetická stimulace, čili řízená aktivace neuronů, proteolýzu podporuje. Opačného výsledku je dosaženo za použití neurotoxinu tetrodotoxinu. Tetrodotoxin působí jako inhibitor napětíově řízených sodíkových kanálů, čímž znemožňuje vznik akčního potenciálu na membránách neuronů. V tomto případě je štěpení NLGN3 potlačeno (Venkatesh *et al.*, 2017).

Odštěpením ektodomény NLGN3 vzniká solubilní, bioaktivní forma proteinu (sNLGN3), která se uvolňuje do mezibuněčného prostoru. Tato forma proteinu následně aktivuje v gliomových buňkách několik vnitrobuněčných signálních drah podporujících nádorovou proliferaci. Přesný mechanismus, jakým sNLGN3 přítomný v mezibuněčném prostoru spouští tyto signální dráhy, zatím není zcela znám. Dosavadní poznatky však naznačují, že klíčovou roli v tomto procesu hraje enzym fokální adhezivní kináza. FAK po své aktivaci fosforyluje různé cílové proteiny, což vede k aktivaci kinázy Src a signálních kaskád PI3K–mTOR a Ras/Raf/MAPK. Tyto signální kaskády regulují buněčné procesy, jako jsou proliferace, migrace a přežití buněk. Důležitost těchto drah dokládají experimenty, které ukazují, že farmakologická inhibice PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza) nebo mTOR (mammalian target of rapamycin), případně umlčení jejich exprese, zabraňuje mitogennímu efektu zprostředkovanému NLGN3 (Venkatesh *et al.*, 2015, 2017). Centrální roli FAK v těchto dějích dokazuje i pozorování, že inhibice FAK zabraňuje stimulačním účinkům NLGN-3 na proliferaci gliomů (Venkatesh *et al.*, 2017).

Výsledkem této mnohočetné signalizace je zvýšená exprese genů spojených s proliferací, některých genů pro draslíkové kanály a také exprese několika genů známých pro podporu malignity v gliomu, včetně genu pro protein Tweety-homolog 1 (*TTYH1*) (Venkatesh *et al.*, 2017), který byl identifikován jako potentní iniciátor formace TMs (Jung *et al.*, 2017).

Kromě toho je v gliomu indukována zvýšená exprese genů důležitých pro funkci synapsí. To může dále posilovat zpětnovazebnou smyčku vedoucí k zesílení stimulačních účinků, které má nervová aktivita na proliferaci gliomu (Venkatesh *et al.*, 2015, 2019).

Dále bylo zjištěno, že po expozici gliomových buněk NLGN3 dochází k aktivaci jejich vlastní exprese NLGN3. Jinými slovy, gliomové buňky, které jsou vystaveny NLGN3 z okolí, začnou tento protein samy produkovat. Tato data naznačují, že nádorové buňky se aktivně podílejí na udržování vysoké koncentrace NLGN3 v nádorovém mikroprostředí (viz [Obrázek 4](#)). Tento proces je řízen uvolňováním NLGN3 z normálních buněk nervové tkáně (Venkatesh *et al.*, 2017). S těmito poznatky souvisí i studie uvádějící, že NLGN3 produkovaný gliomem zvyšuje aktivitu proteázy ADAM10. To má za následek podporu štěpení NLGN3 a produkci jeho solubilní formy – vzniká zde další pozitivní zpětnovazebná smyčka, která podporuje nádorovou progresi (N. N. Dang *et al.*, 2021).



Obrázek 4: Schéma shrnující mechanismus sekrece neuroliginu-3 a jeho vliv na buňku gliomu. Překresleno dle Venkatesh *et al.*, 2017.

Ačkoliv úplný význam některých z uvedených pozorování zůstává neobjasněn, lze předpokládat, že funkce NLGN3 sahá nad rámec jeho role jako mitogenu.

Blokování uvolňování neuroliginu-3 do mikroprostředí nádoru je jednou z potenciálních terapeutických strategií využitelných pro zpomalení proliferace nádorových buněk. Inhibitory ADAM10

prokazatelně potlačují růst u xenograftů vysoce maligních gliomů (Venkatesh *et al.*, 2017) a byly uvedeny do první fáze klinického testování (ClinicalTrials.gov, 2024).

4.4.2 BDNF

BDNF je neurotrofin známý svou klíčovou rolí pro přežívání, růst a diferenciaci neuronů (Acheson *et al.*, 1995). V mikroprostředí gliomu funguje BDNF jako důležitý parakrinní faktor, ovlivňující růst a malignitu nádoru. Jeho aktivita je úzce propojena s neuronální aktivitou, která stimuluje jeho sekreci gliomovými buňkami a tím podporuje progresi gliomu (Pan *et al.*, 2021; Venkatesh *et al.*, 2015).

BDNF interaguje s receptorem TrkB (tropomyosin receptor kinase B), čímž aktivuje řadu signálních drah, včetně dráhy CAMKII (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II) závislé na vápníku, která je zásadní pro regulaci plasticity neurogliomálních synapsí. Tento mechanismus zahrnuje zvýšený transport AMPA receptorů na membrány gliomových buněk, což zvyšuje amplitudu glutamátém vyvolaných proudů (EPSCs, SICs) a podporuje stimulační vliv excitační nervové aktivity na progresi nádoru (Taylor *et al.*, 2023). Farmakologická nebo genetická inhibice TrkB tlumí synaptogenní mechanismy a prodlužuje přežití v xenograftových modelech. To činí tuto signální dráhu slibným cílem pro budoucí terapeutické intervence (Taylor *et al.*, 2023; Venkatesh *et al.*, 2015).

BDNF lze tedy považovat za spojovací prvek mezi parakrinní signalizací a synaptickými procesy, čímž přispívá k nádorovému růstu prostřednictvím pozitivní zpětné vazby.

5 Závěr

Tato práce se věnovala rozboru vybraných složek mikroprostředí gliomů, s důrazem na jejich komunikaci s nervovou tkání, zahrnující neurony, gliové buňky a jejich prekursorů. Na první pohled se může zdát nepravděpodobné, že by řízený, uspořádaný a složitý vývoj nervového systému mohl mít společné rysy s dysregulovanými, zdánlivě chaotickými maligními entitami, za které jsou nádory všeobecně považovány. Navzdory tomu, jedním z hlavních závěrů práce je, že gliomy nejsou jen pasivními masami nádorových buněk, ale aktivními účastníky v dynamickém prostředí mozku. Tato dynamika je zajištěna řadou specifických mechanismů, včetně tvorby nádorových mikrotrubiček a mezerových spojů, které umožňují propojení jednotlivých gliomových buněk do synchronizovaných sítí. Tyto sítě zajišťují nejen spojení buněk gliomu, ale také integraci do již existujících nervových okruhů. Zároveň TMs zvyšují odolnost nádorů vůči chemoterapii a radioterapii. Tyto procesy mohou být blokovány farmakologickými látkami, které inhibují mezerové spoje, kupříkladu meklofenamátem.

Bylo prokázáno, že vývoj a chování gliomů úzce odráží principy normálního vývoje mozkové tkáně, což zdůrazňuje paralely mezi neurogenézí a tumorogenezí. Gliomy využívají mechanismy typické pro zdravou nervovou tkáň, jako je synaptická signalizace, remodelace extracelulární matrix a dynamická interakce s okolními buňkami, k podpoře svého růstu a šíření.

Excitační nervová aktivita může pozitivně ovlivňovat růst nádorů mozku. Tento jev ilustruje, jak základní fyziologická funkce orgánu může přispívat k rozvoji nádoru, který se v něm formuje. Na druhou stranu gliomy aktivně ovlivňují funkci neuronů tím, že zvyšují jejich excitabilitu. Toto vzájemné propojení vytváří zpětnovazebnou smyčku, kde gliomy stimulují neurony k vyšší aktivitě, a tím si zajišťují další tok elektrochemických a parakrinních signálů zpět do nádoru. Tento mechanismus urychluje růst a agresivitu gliomů, což zvyšuje jejich maligní potenciál a schopnost šíření. Identifikace elektrochemických synapsí mezi gliomovými buňkami a neurony otevírá cestu k novým cílům léčby zaměřené na narušení těchto spojení. Blokováním ionotropních glutamátových receptorů (zejména AMPA receptorů) by se mohla výrazně snížit depolarizace gliomových buněk a tím omezit jejich růst a migrace. Perampanel, antiepileptikum působící jako nekompetitivní antagonist AMPAR, již prokázal svůj potenciál jak pro snižování epileptické aktivity, tak pro potlačení proliferace gliomových buněk.

Zvýšená koncentrace glutamátu v peritumorální oblasti nejen podporuje nadměrnou vzrušivost neuronů vedoucí k epilepsii, ale zároveň usnadňuje invazi gliomů do okolní tkáně. Inhibice cystin-glutamátového antiportéru (systému x_c^-), který je klíčový pro transport glutamátu, se ukazuje jako perspektivní terapeutická cesta. Sulfazalazin, který blokuje tento transportér, má prokázanou schopnost snižovat epileptiformní aktivitu, což by mohlo mít dalekosáhlý přínos pro léčbu epilepsie spojené s gliomy.

Významná je i role GABA v kontextu gliomů, a to nejen jako inhibičního neurotransmiteru, ale také jako faktoru, jehož dysregulace může přispět k růstu nádoru. Bylo prokázáno, že buňky

nízkostupňových gliomů exprimují GABA_A receptory, jejichž aktivace vede k inhibici nádorového růstu. Tato skutečnost naznačuje potenciál využití GABAergní signalizace jako terapeutického cíle.

Další důležitou oblastí je identifikace klíčových parakrinních faktorů, jako je neuroligin-3 a BDNF, které významně ovlivňují růst a šíření gliomových buněk. Inhibice těchto faktorů, v případě NLGN3 například zacílením na enzym ADAM10, by mohla přispět k omezení nádorové proliferace a invazivity.

Z dlouhodobého hlediska se ukazuje, že vědecký výzkum zaměřený na interakce mezi gliomy a nervovou tkání může vést k vývoji nových, personalizovaných terapeutických přístupů, které budou lépe zohledňovat specifické molekulární charakteristiky nádorů jednotlivých pacientů. Tento přístup by mohl zlepšit prognózu pacientů, ať už snížením rizika recidivy nebo prodloužením přežití. Také je zde potenciál pro zvýšení kvality života pacientů zmírněním výskytu komorbidit – zejména epilepsie. Je však důležité zdůraznit, že řada uvedených terapeutických cílů byla dosud hodnocena převážně v rámci preklinických studií, pro jejichž účely jsou nejčastěji využívány myší modely. Pro plné zavedení léčiv do klinické praxe je nutné provést další klinické studie, které ověří jejich účinnost, bezpečnost a reálný léčebný potenciál na úrovni pacientů. Rovněž je nutno brát v potaz, že procesy popsané v této práci zaujímají pouze část dějů, které v mikroprostředí gliomů probíhají. Vzhledem k rozsáhlému množství dostupné literatury a zaměření bakalářské práce bylo nutno soustředit se jen na některé z nich. Pro budoucí výzkum v této sféře by mohlo být přínosné vzájemné propojení s poznatky například z oblastí metabolismu, neovaskularizace a imunitního prostředí gliomů.

Seznam literatury

Sekundární citace jsou označeny hvězdičkou (*).

- Acharekar, A., Bachal, K., Shirke, P., Thorat, R., Banerjee, A., Gardi, N., Majumder, A., & Dutt, S. (2023). Substrate stiffness regulates the recurrent glioblastoma cell morphology and aggressiveness. *Matrix Biology*, *115*, 107–127. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2022.12.002>
- Acheson, A., Conover, J. C., Fandl, J. P., Dechiara, T. M., Russell, M., Thadani, A., Squinto, S. P., Yancopoulos, G. D., & Lindsay, R. M. (1995). A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, *374*, 450–453. <https://doi.org/10.1038/374450a0>
- *Ahir, B. K., Engelhard, H. H., & Lakka, S. S. (2020). Tumor Development and Angiogenesis in Adult Brain Tumor: Glioblastoma. *Molecular Neurobiology*, *57*, 2461–2478. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01892-8>
- Akiyama, Y., Jung, S., Salhia, B., Lee, S., Hubbard, S., Taylor, M., Mainprize, T., Akaishi, K., Van Furth, W., & Rutka, J. T. (2001). Hyaluronate receptors mediating glioma cell migration and proliferation. *Journal of Neuro-Oncology*, *53*, 115–127. <https://doi.org/10.1023/A:1012297132047>
- Alcantara Llaguno, S. R., Wang, Z., Sun, D., Chen, J., Xu, J., Kim, E., Hatanpaa, K. J., Raisanen, J. M., Burns, D. K., Johnson, J. E., & Parada, L. F. (2015). Adult Lineage-Restricted CNS Progenitors Specify Distinct Glioblastoma Subtypes. *Cancer Cell*, *28*(4), 429–440. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.09.007>
- Alho, H., Kolmer, M., Harjuntausta, T., & Helen, P. (1995). Increased expression of diazepam binding inhibitor in human brain tumors. *Cell Growth and Differentiation*, *6*(3), 309–314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7794798/>
- Andronesi, O. C., Kim, G. S., Gerstner, E., Batchelor, T., Tzika, A. A., Fantin, V. R., Vander Heiden, M. G., & Sorensen, A. G. (2012). Detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated glioma patients by in vivo spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy. *Science Translational Medicine*, *4*(116), 116–119. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002693>
- Badalotti, R., Dalmolin, M., Malafaia, O., Ribas Filho, J. M., Roesler, R., Fernandes, M. A. C., & Isolan, G. R. (2024). Gene Expression of GABAA Receptor Subunits and Association with Patient Survival in Glioma. *Brain Sciences*, *14*(3), 275. <https://doi.org/10.3390/brainsci14030275>
- Bannai, S. (1986). Exchange of cystine and glutamate across plasma membrane of human fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*, *261*(5), 2256–2263. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)35926-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)35926-4)
- Bannai, S., & Kitamura, E. (1980). Transport interaction of L-cystine and L-glutamate in human diploid fibroblasts in culture. *Journal of Biological Chemistry*, *255*(6), 2372–2376. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)85901-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)85901-x)
- Barker, F. G., Davis, R. L., Chang, S. M., & Prados, M. D. (1996). Necrosis as a prognostic factor in glioblastoma multiforme. *Cancer*, *77*(6), 1161–1166. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960315\)77:6<1161::AID-CNCR24>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960315)77:6<1161::AID-CNCR24>3.0.CO;2-Z)
- Barron, T., Yalçın, B., Mochizuki, A., Cantor, E., Shamardani, K., Tlais, D., Franson, A., Lyons, S., Mehta, V., Jahan, S. M., Taylor, K., Keough, M., Xu, H., Su, M., Quezada, M., Woo, P., Fisher, P., Campen, C., Partap, S., ... Monje, M. (2023). CNSC-01. GABAergic neuron-to-glioma synapses in diffuse midline gliomas. *Neuro-Oncology*, *25*(Suppl 1), i11. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad073.044>

- Behrens, P. F., Langemann, H., Strohschein, R., Draeger, J., & Hennig, J. (2000). Extracellular glutamate and other metabolites in and around RG2 rat glioma: An intracerebral microdialysis study. *Journal of Neuro-Oncology*, *47*(1), 11–22. <https://doi.org/10.1023/A:1006426917654>
- Bergles, D. E., & Jahr, C. E. (1997). Synaptic activation of glutamate transporters in hippocampal astrocytes. *Neuron*, *19*(6), 1297–1308. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80420-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80420-1)
- Bergles, D. E., Roberts, J. D. B., Somogyi, P., & Jahr, C. E. (2000). Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature*, *405*(6783), 187–191. <https://doi.org/10.1038/35012083>
- Blanchart, A., Fernando, R., Häring, M., Assaife-Lopes, N., Romanov, R. A., Andäng, M., Harkany, T., & Ernfors, P. (2017). Endogenous GABA_A receptor activity suppresses glioma growth. *Oncogene*, *36*(6), 777–786. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.245>
- Bolliger, M. F., Frei, K., Winterhalter, K. H., & Gloor, S. M. (2001). Identification of a novel neuroligin in humans which binds to PSD-95 and has a widespread expression. *Biochemical Journal*, *356*(2), 581–588. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3560581>
- Bos, R., Van Diest, P. J., De Jong, J. S., Van Der Groep, P., Van Der Valk, P., & Van Der Wall, E. (2005). Hypoxia-inducible factor-1 α is associated with angiogenesis, and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer. *Histopathology*, *46*(1), 31–36. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02045.x>
- Brat, D. J., Castellano-Sanchez, A. A., Hunter, S. B., Pecot, M., Cohen, C., Hammond, E. H., Devi, S. N., Kaur, B., & Van Meir, E. G. (2004). Pseudopalisades in Glioblastoma Are Hypoxic, Express Extracellular Matrix Proteases, and Are Formed by an Actively Migrating Cell Population. *Cancer Research*, *64*(3), 920–927. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2073>
- Brorson, J. R., Manzillo, P. A., & Miller, R. J. (1994). Ca²⁺ entry via AMPA/KA receptors and excitotoxicity in cultured cerebellar Purkinje cells. *Journal of Neuroscience*, *14*(1), 187–197. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-01-00187.1994>
- Buckingham, S. C., Campbell, S. L., Haas, B. R., Montana, V., Robel, S., Ogunrinu, T., & Sontheimer, H. (2011). Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nature Medicine*, *17*(10), 1269–1274. <https://doi.org/10.1038/nm.2453>
- Burnashev, N., Monyer, H., Seeburg, P. H., & Sakmann, B. (1992). Divalent ion permeability of AMPA receptor channels is dominated by the edited form of a single subunit. *Neuron*, *8*(1), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90120-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90120-3)
- Campbell, S. L., Buckingham, S. C., & Sontheimer, H. (2012). Human glioma cells induce hyperexcitability in cortical networks. *Epilepsia*, *53*(8), 1360–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03557.x>
- Campbell, S. L., Robel, S., Cuddapah, V. A., Robert, S., Buckingham, S. C., Kahle, K. T., & Sontheimer, H. (2015). GABAergic disinhibition and impaired KCC2 cotransporter activity underlie tumor-associated epilepsy. *GLIA*, *63*(1), 23–36. <https://doi.org/10.1002/glia.22730>
- Cesarini, V., Silvestris, D. A., Tassinari, V., Tomaselli, S., Alon, S., Eisenberg, E., Locatelli, F., & Gallo, A. (2018). ADAR2/miR-589-3p axis controls glioblastoma cell migration/invasion. *Nucleic Acids Research*, *46*(4), 2045–2059. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1257>
- Chaichana, K. L., McGirt, M. J., Latta, J., Olivi, A., & Quiñones-Hinojosa, A. (2010). Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *112*(1), 10–17. <https://doi.org/10.3171/2008.10.JNS08608>
- Chang, E. F., Potts, M. B., Keles, G. E., Lamborn, K. R., Chang, S. M., Barbaro, N. M., & Berger, M. S. (2008). Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, *108*(2), 227–235. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/2/0227>

- Charalampos, L., Stephan, P., Jana, H., & Kettenmann, H. (1998). Glutamate receptor activation can trigger electrical activity in human glioma cells. *European Journal of Neuroscience*, *10*(6), 2153–2162. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00226.x>
- Chaunsali, L., Tewari, B. P., Gallucci, A., Thompson, E. G., Savoia, A., Feld, N., & Campbell, S. L. (2020). Glioma-induced peritumoral hyperexcitability in a pediatric glioma model. *Physiological Reports*, *8*(19), 14567. <https://doi.org/10.14814/phy2.14567>
- Chen, H., Judkins, J., Thomas, C., Wu, M., Khoury, L., Benjamin, C. G., Pacione, D., Golfinos, J. G., Kumthekar, P., Ghamsari, F., Chen, L., Lein, P., Chetkovich, D. M., Snuderl, M., & Horbinski, C. (2017). Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology*, *88*(19), 1805–1813. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003911>
- Chen, J. W. E., Lumibao, J., Blazek, A., Gaskins, H. R., & Harley, B. (2018). Hypoxia activates enhanced invasive potential and endogenous hyaluronic acid production by glioblastoma cells. *Biomaterials Science*, *6*(4), 854–862. <https://doi.org/10.1039/c7bm01195d>
- Chintala, S. K., Sawaya, R., Gokaslan, Z. L., & Rao, J. S. (1996). Modulation of matrix metalloprotease-2 and invasion in human glioma cells by $\alpha 3\beta 1$ integrin. *Cancer Letters*, *103*(2), 201–208. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04215-2](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04215-2)
- Choi, D. W. (1985). Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neuroscience Letters*, *58*(3), 293–297. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(85\)90069-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90069-2)
- Choi, D. W. (1987). Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *Journal of Neuroscience*, *7*(2), 369–379. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.07-02-00369.1987>
- Chung, W. J., Lyons, S. A., Nelson, G. M., Hamza, H., Gladson, C. L., Yancey Gillespie, G., & Sontheimer, H. (2005). Inhibition of cystine uptake disrupts the growth of primary brain tumors. *Journal of Neuroscience*, *25*(31), 7101–7110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5258-04.2005>
- Curry, R. N., Aiba, I., Meyer, J., Lozzi, B., Ko, Y., McDonald, M. F., Rosenbaum, A., Cervantes, A., Huang-Hobbs, E., Cocito, C., Greenfield, J. P., Jalali, A., Gavvala, J., Mohila, C., Serin Harmanci, A., Noebels, J., Rao, G., & Deneen, B. (2023). Glioma epileptiform activity and progression are driven by IGSF3-mediated potassium dysregulation. *Neuron*, *111*(5), 682–695. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.01.013>
- Curry, R. N., Ma, Q., McDonald, M. F., Ko, Y., Srivastava, S., Chin, P.-S., He, P., Lozzi, B., Athukuri, P., Jing, J., Wang, S., Harmanci, A. O., Arenkiel, B., Jiang, X., Deneen, B., Rao, G., & Serin Harmanci, A. (2024). Integrated electrophysiological and genomic profiles of single cells reveal spiking tumor cells in human glioma. *Cancer Cell*, *42*(10), 1713–1728. <https://doi.org/10.1016/J.CCELL.2024.08.009>
- da Cunha, M. L. V., & Maldaun, M. V. C. (2019). Metastasis from glioblastoma multiforme: A meta-analysis. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, *65*(3), 424–433. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.424>
- D'Alessandro, G., Catalano, M., Sciacaluga, M., Chece, G., Cipriani, R., Rosito, M., Grimaldi, A., Lauro, C., Cantore, G., Santoro, A., Fioretti, B., Franciolini, F., Wulff, H., & Limatola, C. (2013). KCa3.1 channels are involved in the infiltrative behavior of glioblastoma in vivo. *Cell Death and Disease*, *4*(8), e773. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.279>
- D'Alessandro, G., Grimaldi, A., Chece, G., Porzia, A., Esposito, V., Santoro, A., Salvati, M., Mainiero, F., Ragozzino, D., Di Angelantonio, S., Wulff, H., Catalano, M., & Limatola, C. (2016). KCa3.1 channel inhibition sensitizes malignant gliomas to temozolomide treatment. *Oncotarget*, *7*(21), 30781–30796. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8761>
- Dang, L., White, D. W., Gross, S., Bennett, B. D., Bittinger, M. A., Driggers, E. M., Fantin, V. R., Jang, H. G., Jin, S., Keenan, M. C., Marks, K. M., Prins, R. M., Ward, P. S., Yen, K. E., Liau, L. M., Rabinowitz, J. D., Cantley, L. C., Thompson, C. B., Vander Heiden, M. G., & Su, S. M.

- (2009). Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*, *462*(7274), 739–744. <https://doi.org/10.1038/nature08617>
- Dang, N. N., Li, X. B., Zhang, M., Han, C., Fan, X. Y., & Huang, S. H. (2021). NLGN3 Upregulates Expression of ADAM10 to Promote the Cleavage of NLGN3 via Activating the LYN Pathway in Human Gliomas. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*, 662763. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.662763>
- Dawson, M. R. L., Polito, A., Levine, J. M., & Reynolds, R. (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)
- Delpech, B., Maingonnat, C., Girard, N., Chauzy, C., Olivier, A., Maunoury, R., Tayot, J., & Creissard, P. (1993). Hyaluronan and hyaluronectin in the extracellular matrix of human brain tumour stroma. *European Journal of Cancer*, *29*(7), 1012–1017. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(05\)80214-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(05)80214-X)
- Duan, W. C., Wang, L., Li, K., Wang, W. W., Zhan, Y. B., Zhang, F. J., Yu, B., Bai, Y. H., Wang, Y. M., Ji, Y. C., Zhou, J. Q., Liu, X. Z., & Zhang, Z. Y. (2018). IDH mutations but not TERTp mutations are associated with seizures in lower-grade gliomas. *Medicine (United States)*, *97*(50), e13675. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013675>
- Duman, C., Yaqubi, K., Hoffmann, A., Acikgöz, A. A., Korshunov, A., Bendszus, M., Herold-Mende, C., Liu, H. K., & Alfonso, J. (2019). Acyl-CoA-Binding Protein Drives Glioblastoma Tumorigenesis by Sustaining Fatty Acid Oxidation. *Cell Metabolism*, *30*(2), 274–289. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.04.004>
- Dunn-Pirio, A. M., Woodring, S., Lipp, E., Herndon, J. E., Healy, P., Weant, M., Randazzo, D., Desjardins, A., Friedman, H. S., & Peters, K. B. (2018). Adjunctive perampanel for glioma-associated epilepsy. *Epilepsy and Behavior Case Reports*, *10*, 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.09.003>
- Evans, S. M., Judy, K. D., Dunphy, I., Timothy Jenkins, W., Hwang, W. T., Nelson, P. T., Lustig, R. A., Jenkins, K., Magarelli, D. P., Hahn, S. M., Collins, R. A., Grady, S., & Koch, C. J. (2004). Hypoxia is important in the biology and aggression of human glial brain tumors. *Clinical Cancer Research*, *10*(24), 8177–8184. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1081>
- *Ferrer, V. P., Moura Neto, V., & Mentlein, R. (2018). Glioma infiltration and extracellular matrix: key players and modulators. *GLIA*, *66*(8), 1542–1565. <https://doi.org/10.1002/glia.23309>
- Galli, R., Binda, E., Orfanelli, U., Cipelletti, B., Gritti, A., De Vitis, S., Fiocco, R., Foroni, C., Dimeco, F., & Vescovi, A. (2004). Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Research*, *64*(19), 7011–7021. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1364>
- Galvao, R. P., Kasina, A., McNeill, R. S., Harbin, J. E., Foreman, O., Verhaak, R. G. W., Nishiyama, A., Ryan Miller, C., & Zong, H. (2014). Transformation of quiescent adult oligodendrocyte precursor cells into malignant glioma through a multistep reactivation process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(40), E4214–E4223. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414389111>
- Geha, S., Pallud, J., Junier, M. P., Devaux, B., Leonard, N., Chassoux, F., Chneiweiss, H., Dumas-Duport, C., & Varlet, P. (2010). NG2+/Olig2+ cells are the major cycle-related cell population of the adult human normal brain. *Brain Pathology*, *20*(2), 399–411. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00295.x>
- *Ghit, A., Assal, D., Al-Shami, A. S., & Hussein, D. E. E. (2021). GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, *19*(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
- Gibson, E. M., Purger, D., Mount, C. W., Goldstein, A. K., Lin, G. L., Wood, L. S., Inema, I., Miller, S. E., Bieri, G., Zuchero, J. B., Barres, B. A., Woo, P. J., Vogel, H., & Monje, M. (2014).

- Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*, 344(6183), 1252304. <https://doi.org/10.1126/science.1252304>
- Gielen, P. R., Aftab, Q., Ma, N., Chen, V. C., Hong, X., Lozinsky, S., Naus, C. C., & Sin, W. C. (2013). Connexin43 confers Temozolomide resistance in human glioma cells by modulating the mitochondrial apoptosis pathway. *Neuropharmacology*, 75, 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.002>
- Graf, E. R., Zhang, X., Jin, S. X., Linhoff, M. W., & Craig, A. M. (2004). Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. *Cell*, 119(7), 1013–1026. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.035>
- Gritsenko, P. G., Atlasy, N., Dieteren, C. E. J., Navis, A. C., Venhuizen, J. H., Veelken, C., Schubert, D., Acker-Palmer, A., Westerman, B. A., Wurdinger, T., Leenders, W., Wesseling, P., Stunnenberg, H. G., & Friedl, P. (2020). p120-catenin-dependent collective brain infiltration by glioma cell networks. *Nature Cell Biology*, 22(1), 97–107. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0443-x>
- Guidotti, A., Forchetti, C. M., Corda, M. G., Konkel, D., Bennett, C. D., & Costa, E. (1983). Isolation, characterization, and purification to homogeneity of an endogenous polypeptide with agonistic action on benzodiazepine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80(11), 3531–3535. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.11.3531>
- Hartley, D. M., Kurth, M. C., Bjerkness, L., Weiss, J. H., & Choi, D. W. (1993). Glutamate receptor-induced 45 Ca^{2+} accumulation in cortical cell culture correlates with subsequent neuronal degeneration. *Journal of Neuroscience*, 13(5), 1993–2000. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-05-01993.1993>
- Hatcher, A., Yu, K., Meyer, J., Aiba, I., Deneen, B., & Noebels, J. L. (2020). Pathogenesis of peritumoral hyperexcitability in an immunocompetent CRISPR-based glioblastoma model. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2286–2300. <https://doi.org/10.1172/JCI133316>
- Hausmann, D., Hoffmann, D. C., Venkataramani, V., Jung, E., Horschitz, S., Tetzlaff, S. K., Jabali, A., Hai, L., Kessler, T., Azofín, D. D., Weil, S., Kourtesakis, A., Sievers, P., Habel, A., Breckwoldt, M. O., Karreman, M. A., Ratliff, M., Messmer, J. M., Yang, Y., ... Winkler, F. (2023). Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth. *Nature*, 613(7942), 179–186. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05520-4>
- Held-Feindt, J., Paredes, E. B., Blömer, U., Seidenbecher, C., Stark, A. M., Mehdorn, H. M., & Mentlein, R. (2006). Matrix-degrading proteases ADAMTS4 and ADAMTS5 (disintegrins and metalloproteinases with thrombospondin motifs 4 and 5) are expressed in human glioblastomas. *International Journal of Cancer*, 118(1), 55–61. <https://doi.org/10.1002/ijc.21258>
- Holland, E. C., Celestino, J., Dai, C., Schaefer, L., Sawaya, R. E., & Fuller, G. N. (2000). Combined activation of Ras and Akt in neural progenitors induces glioblastoma formation in mice. *Nature Genetics*, 25(1), 55–57. <https://doi.org/10.1038/75596>
- Hollmann, M., Hartley, M., & Heinemann, S. (1991). Ca^{2+} permeability of KA-AMPA-Gated Glutamate Receptor Channels Depends on Subunit Composition. *Science*, 252(5007), 851–853. <https://doi.org/10.1126/science.1709304>
- Ichtchenko, K., Hata, Y., Nguyen, T., Ullrich, B., Missler, M., Moomaw, C., & Südhof, T. C. (1995). Neuroligin 1: A splice site-specific ligand for β -neurexins. *Cell*, 81(3), 435–443. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90396-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90396-8)
- Ichtchenko, K., Nguyen, T., & Südhof, T. C. (1996). Structures, alternative splicing, and neurexin binding of multiple neuroligins. *Journal of Biological Chemistry*, 271(5), 2676–2682. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.5.2676>
- Ikeda, E., Achen, M. G., Breier, G., & Risau, W. (1995). Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells. *Journal of Biological Chemistry*, 270(34), 19761–19766. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.34.19761>

- Ishiuchi, S., Tsuzuki, K., Yoshida, Y., Yamada, N., Hagimura, N., Okado, H., Miwa, A., Kurihara, H., Nakazato, Y., Sasaki, T., & Ozawa, S. (2002). Blockage of Ca²⁺-permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *Nature Medicine*, 8(9), 971–978. <https://doi.org/10.1038/nm746>
- Ishiuchi, S., Yoshida, Y., Sugawara, K., Aihara, M., Ohtani, T., Watanabe, T., Saito, N., Tsuzuki, K., Okado, H., Miwa, A., Nakazato, Y., & Ozawa, S. (2007). Ca²⁺-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. *Journal of Neuroscience*, 27(30), 7987–8001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2180-07.2007>
- Izumoto, S., Miyauchi, M., Tasaki, T., Okuda, T., Nakagawa, N., Nakano, N., Kato, A., & Fujita, M. (2018). Seizures and tumor progression in glioma patients with uncontrollable epilepsy treated with perampanel. *Anticancer Research*, 38(7), 4361–4366. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12737>
- Jansen, E., Hamisch, C., Ruess, D., Heiland, D. H., Goldbrunner, R., Ruge, M. I., Schnell, O., & Grau, S. J. (2019). Observation after surgery for low grade glioma: long-term outcome in the light of the 2016 WHO classification. *Journal of Neuro-Oncology*, 145(3), 501–507. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03316-7>
- Jayakumar, A. R., Panickar, K. S., Murthy, C. R. K., & Norenberg, M. D. (2006). Oxidative stress and mitogen-activated protein kinase phosphorylation mediate ammonia-induced cell swelling and glutamate uptake inhibition in cultured astrocytes. *Journal of Neuroscience*, 26(18), 4774–4784. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0120-06.2006>
- Jiang, B. H., Zheng, J. Z., Leung, S. W., Roe, R., & Semenza, G. L. (1997). Transactivation and inhibitory domains of Hypoxia-inducible factor 1 α : Modulation of transcriptional activity by oxygen tension. *Journal of Biological Chemistry*, 272(31), 19253–19260. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.31.19253>
- Jung, E., Osswald, M., Blaes, J., Wiestler, B., Sahm, F., Schmenger, T., Solecki, G., Deumelandt, K., Kurz, F. T., Xie, R., Weil, S., Heil, O., Thomé, C., Gömmel, M., Syed, M., Häring, P., Huber, P. E., Heiland, S., Platten, M., ... Winkler, F. (2017). Tweety-homolog 1 drives brain colonization of gliomas. *Journal of Neuroscience*, 37(29), 6837–6850. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3532-16.2017>
- Káradóttir, R., Hamilton, N. B., Bakiri, Y., & Attwell, D. (2008). Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter. *Nature Neuroscience*, 11(4), 450–456. <https://doi.org/10.1038/nn2060>
- Kathagen, A., Schulte, A., Balcke, G., Phillips, H. S., Martens, T., Matschke, J., Günther, H. S., Soriano, R., Modrusan, Z., Sandmann, T., Kuhl, C., Tissier, A., Holz, M., Krawinkel, L. A., Glatzel, M., Westphal, M., & Lamszus, K. (2013). Hypoxia and oxygenation induce a metabolic switch between pentose phosphate pathway and glycolysis in glioma stem-like cells. *Acta Neuropathologica*, 126(5), 763–780. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1173-y>
- *Keough, M. B., & Monje, M. (2022). Neural Signaling in Cancer. *Annual Review of Neuroscience*, 45, 199–221. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-092702>
- *Kheradmand, F., & Werb, Z. (2002). Shedding light on sheddases: Role in growth and development. *BioEssays*, 24(1), 8–12. <https://doi.org/10.1002/bies.10037>
- Kim, C. H., Bak, K. H., Kim, Y. S., Kim, J. M., Ko, Y., Oh, S. J., Kim, K. M., & Hong, E. K. (2000). Expression of tenascin-C in astrocytic tumors: Its relevance to proliferation and angiogenesis. *Surgical Neurology*, 54(3), 235–240. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(00\)00307-4](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(00)00307-4)
- Kim, J. Y., Kanai, Y., Chairoungdua, A., Cha, S. H., Matsuo, H., Kim, D. K., Inatomi, J., Sawa, H., Ida, Y., & Endou, H. (2001). Human cystine/glutamate transporter: cDNA cloning and upregulation by oxidative stress in glioma cells. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1512(2), 335–344. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(01\)00338-8](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(01)00338-8)

- Kodama, T., Ikeda, E., Okada, A., Ohtsuka, T., Shimoda, M., Shiomi, T., Yoshida, K., Nakada, M., Ohuchi, E., & Okada, Y. (2004). ADAM12 is selectively overexpressed in human glioblastomas and is associated with glioblastoma cell proliferation and shedding of heparin-binding epidermal growth factor. *American Journal of Pathology*, *165*(5), 1743–1753. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63429-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63429-3)
- Koekkoek, J. A. F., Postma, T. J., Heimans, J. J., Reijneveld, J. C., & Taphoorn, M. J. B. (2016). Antiepileptic drug treatment in the end-of-life phase of glioma patients: a feasibility study. *Supportive Care in Cancer*, *24*(4), 1633–1638. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2930-3>
- Köhling, R., Senner, V., Paulus, W., & Speckmann, E. J. (2006). Epileptiform activity preferentially arises outside tumor invasion zone in glioma xenotransplants. *Neurobiology of Disease*, *22*(1), 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.10.001>
- Krigers, A., Demetz, M., Moser, P., Kerschbaumer, J., Brawanski, K. R., Fritsch, H., Thomé, C., & Freyschlag, C. F. (2023). Impact of GAP-43, Cx43 and actin expression on the outcome and overall survival in diffuse and anaplastic gliomas. *Scientific Reports*, *13*(1), 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29298-1>
- Krishna, S., Choudhury, A., Keough, M. B., Seo, K., Ni, L., Kakaizada, S., Lee, A., Aabedi, A., Popova, G., Lipkin, B., Cao, C., Nava Gonzales, C., Sudharshan, R., Egladyous, A., Almeida, N., Zhang, Y., Molinaro, A. M., Venkatesh, H. S., Daniel, A. G. S., ... Hervey-Jumper, S. L. (2023). Glioblastoma remodelling of human neural circuits decreases survival. *Nature*, *617*(7961), 599–607. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06036-1>
- Kumari, S., & Kumar, P. (2023). Design and Computational Analysis of an MMP9 Inhibitor in Hypoxia-Induced Glioblastoma Multiforme. *ACS Omega*, *8*(11), 10565–10590. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00441>
- Labrakakis, C., Patt, S., Hartmann, J., & Kettenmann, H. (1998). Functional GABAA receptors on human glioma cells. *European Journal of Neuroscience*, *10*(1), 231–238. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00036.x>
- Labrakakis, C., Patt, S., Weydt, P., Cervós-Navarro, J., Meyer, R., & Kettenmann, H. (1997). Action potential-generating cells in human glioblastomas. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *56*(3), 243–254. <https://doi.org/10.1097/00005072-199703000-00003>
- Leach, J. K., Van Tuyle, G., Lin, P. S., Schmidt-Ullrich, R., & Mikkelsen, R. B. (2001). Ionizing radiation-induced, mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen. *Cancer Research*, *61*(10), 3894–901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11358802/>
- Li, Z., Bao, S., Wu, Q., Wang, H., Eyler, C., Sathornsumetee, S., Shi, Q., Cao, Y., Lathia, J., McLendon, R. E., Hjelmeland, A. B., & Rich, J. N. (2009). Hypoxia-Inducible Factors Regulate Tumorigenic Capacity of Glioma Stem Cells. *Cancer Cell*, *15*(6), 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.018>
- Lin, S. C., & Bergles, D. E. (2004). Synaptic signaling between GABAergic interneurons and oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, *7*(1), 24–32. <https://doi.org/10.1038/nn1162>
- Lindberg, N., Kastemar, M., Olofsson, T., Smits, A., & Uhrbom, L. (2009). Oligodendrocyte progenitor cells can act as cell of origin for experimental glioma. *Oncogene*, *28*(23), 2266–2275. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.76>
- Liu, C., Sage, J. C., Miller, M. R., Verhaak, R. G. W., Hippenmeyer, S., Vogel, H., Foreman, O., Bronson, R. T., Nishiyama, A., Luo, L., & Zong, H. (2011). Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell*, *146*(2), 209–221. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.014>
- Liu, C., Wang, L., Qiu, H., Dong, Q., Feng, Y., Li, D., Li, C., & Fan, C. (2018). Combined Strategy of Radioactive ¹²⁵I Seeds and Salinomycin for Enhanced Glioma Chemo-radiotherapy: Evidences

- for ROS-Mediated Apoptosis and Signaling Crosstalk. *Neurochemical Research*, 43(7), 1317–1327. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2547-2>
- Liu, R., Qin, X. P., Zhuang, Y., Zhang, Y., Liao, H. B., Tang, J. C., Pan, M. X., Zeng, F. F., Lei, Y., Lei, R. X., Wang, S., Liu, A. C., Chen, J., Zhang, Z. F., Zhao, D., Wu, S. L., Liu, R. Z., Wang, Z. F., & Wan, Q. (2018). Glioblastoma recurrence correlates with NLGN3 levels. *Cancer Medicine*, 7(7), 2848–2859. <https://doi.org/10.1002/cam4.1538>
- *Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., Von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Louw, D. F., Böse, R., Sima, A. A. F., & Sutherland, G. R. (1997). Evidence for a high free radical state in low-grade astrocytomas. *Neurosurgery*, 41(5), 1146–1151. <https://doi.org/10.1097/00006123-199711000-00025>
- Lu, R., Wu, C., Guo, L., Liu, Y., Mo, W., Wang, H., Ding, J., Wong, E. T., & Yu, M. (2012). The role of brevican in glioma: Promoting tumor cell motility in vitro and in vivo. *BMC Cancer*, 12, 607. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-607>
- Lyons, S. A., Chung, W. J., Weaver, A. K., Ogunrinu, T., & Sontheimer, H. (2007). Autocrine glutamate signaling promotes glioma cell invasion. *Cancer Research*, 67(19), 9463–9471. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2034>
- Maas, S., Patt, S., Schrey, M., & Rich, A. (2001). Underediting of glutamate receptor Glur-B mRNA in malignant gliomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(25), 14687–14692. <https://doi.org/10.1073/pnas.251531398>
- *Mancusi, R., & Monje, M. (2023). The neuroscience of cancer. *Nature*, 618(7965), 467–479. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05968-y>
- Marallano, V. J., Ughetta, M. E., Tejero, R., Nanda, S., Ramalingam, R., Stalbow, L., Sattiraju, A., Huang, Y., Ramakrishnan, A., Shen, L., Wojcinski, A., Kesari, S., Zou, H., Tsankov, A. M., & Friedel, R. H. (2024). Hypoxia drives shared and distinct transcriptomic changes in two invasive glioma stem cell lines. *Scientific Reports*, 14(1), 7246. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56102-5>
- Marcus, H. J., Carpenter, K. L. H., Price, S. J., & Hutchinson, P. J. (2010). In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: A study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *Journal of Neuro-Oncology*, 97(1), 11–23. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9990-5>
- Meeks, J. P., & Mennerick, S. (2007). Astrocyte membrane responses and potassium accumulation during neuronal activity. *Hippocampus*, 17(11), 1100–1108. <https://doi.org/10.1002/hipo.20344>
- Miller, C. R., Dunham, C. P., Scheithauer, B. W., & Perry, A. (2006). Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: A clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *Journal of Clinical Oncology*, 24(34), 5419–5426. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1497>
- Monje, M., Mitra, S. S., Freret, M. E., Raveh, T. B., Kim, J., Masek, M., Attema, J. L., Li, G., Haddix, T., Edwards, M. S. B., Fisher, P. G., Weissman, I. L., Rowitch, D. H., Vogel, H., Wong, A. J., & Beachy, P. A. (2011). Hedgehog-responsive candidate cell of origin for diffuse intrinsic pontine glioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(11), 4453–4458. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101657108>
- Munoz, J. L., Rodriguez-Cruz, V., Greco, S. J., Ramkissoon, S. H., Ligon, K. L., & Rameshwar, P. (2014). Temozolomide resistance in glioblastoma cells occurs partly through epidermal growth factor receptor-mediated induction of connexin 43. *Cell Death and Disease*, 5(3), e1145. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.111>

- Nakada, M., Miyamori, H., Kita, D., Takahashi, T., Yamashita, J., Sato, H., Miura, R., Yamaguchi, Y., & Okada, Y. (2005). Human glioblastomas overexpress ADAMTS-5 that degrades brevican. *Acta Neuropathologica*, *110*(3), 239–246. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-1032-6>
- Nakada, M., Nambu, E., Furuyama, N., Yoshida, Y., Takino, T., Hayashi, Y., Sato, H., Sai, Y., Tsuji, T., Miyamoto, K. I., Hirao, A., & Hamada, J. I. (2013). Integrin $\alpha 3$ is overexpressed in glioma stem-like cells and promotes invasion. *British Journal of Cancer*, *108*(12), 2516–2524. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.218>
- Neftel, C., Laffy, J., Filbin, M. G., Hara, T., Shore, M. E., Rahme, G. J., Richman, A. R., Silverbush, D., Shaw, M. L., Hebert, C. M., Dewitt, J., Gritsch, S., Perez, E. M., Gonzalez Castro, L. N., Lan, X., Druck, N., Rodman, C., Dionne, D., Kaplan, A., ... Suvà, M. L. (2019). An Integrative Model of Cellular States, Plasticity, and Genetics for Glioblastoma. *Cell*, *178*(4), 835–849. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.024>
- Norenberg, M. D., & Martinez-Hernandez, A. (1979). Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Research*, *161*(2), 303–310. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90071-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90071-4)
- Ogunrinu, T. A., & Sontheimer, H. (2010). Hypoxia increases the dependence of glioma cells on glutathione. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(48), 37716–37724. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.161190>
- Ohnishi, T., Hiraga, S., Izumoto, S., Matsumura, H., Kanemura, Y., Arita, N., & Hayakawa, T. (1998). Role of fibronectin-stimulated tumor cell migration in glioma invasion in vivo: Clinical significance of fibronectin and fibronectin receptor expressed in human glioma tissues. *Clinical and Experimental Metastasis*, *16*(8), 729–741. <https://doi.org/10.1023/A:1006532812408>
- Ohno, M., Hayashi, Y., Aikawa, H., Hayashi, M., Miyakita, Y., Takahashi, M., Matsushita, Y., Yoshida, A., Satomi, K., Ichimura, K., Hamada, A., & Narita, Y. (2021). Tissue 2-Hydroxyglutarate and Preoperative Seizures in Patients With Diffuse Gliomas. *Neurology*, *97*(21), e2114–e2123. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012893>
- Ohtaka-Maruyama, C., Okamoto, M., Endo, K., Oshima, M., Kaneko, N., Yura, K., Okado, H., Miyata, T., & Maeda, N. (2018). Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons. *Science*, *360*(6386), 313–317. <https://doi.org/10.1126/science.aar2866>
- Osswald, M., Jung, E., Sahm, F., Solecki, G., Venkataramani, V., Blaes, J., Weil, S., Horstmann, H., Wiestler, B., Syed, M., Huang, L., Ratliff, M., Karimian Jazi, K., Kurz, F. T., Schmenger, T., Lemke, D., Gömmel, M., Pauli, M., Liao, Y., ... Winkler, F. (2015). Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature*, *528*(7580), 93–98. <https://doi.org/10.1038/nature16071>
- *Ostrom, Q. T., Bauchet, L., Davis, F. G., Deltour, I., Fisher, J. L., Langer, C. E., Pekmezci, M., Schwartzbaum, J. A., Turner, M. C., Walsh, K. M., Wrensch, M. R., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2014). The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review. *Neuro-Oncology*, *16*(7), 896–913. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>
- Owens, D. F., Boyce, L. H., Davis, M. B. E., & Kriegstein, A. R. (1996). Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings and calcium imaging. *Journal of Neuroscience*, *16*(20), 6414–6423. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-20-06414.1996>
- Öz, B., Anik Karayel, F., Gaziođlu, N., Özlen, F., & Balci, K. (2000). The distribution of extracellular matrix proteins and CD44s expression in human astrocytomas. *Pathology and Oncology Research*, *6*(2), 118–124. <https://doi.org/10.1007/BF03032361>
- Pallud, J., Le Van Quyen, M., Bielle, F., Pellegrino, C., Varlet, P., Labussiere, M., Cresto, N., Dieme, M. J., Baulac, M., Duyckaerts, C., Kourdougli, N., Chazal, G., Devaux, B., Rivera, C., Miles, R., Capelle, L., & Huberfeld, G. (2014). Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic

- activities around human glioma. *Science Translational Medicine*, 6(244), 244ra89. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008065>
- Pan, Y., Hysinger, J. D., Barron, T., Schindler, N. F., Cobb, O., Guo, X., Yalçın, B., Anastasaki, C., Mulinyawe, S. B., Ponnuswami, A., Scheaffer, S., Ma, Y., Chang, K. C., Xia, X., Toonen, J. A., Lennon, J. J., Gibson, E. M., Huguenard, J. R., Liau, L. M., ... Gutmann, D. H. (2021). NF1 mutation drives neuronal activity-dependent initiation of optic glioma. *Nature*, 594(7862), 277–282. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03580-6>
- Pasquier, J., Guerrouahen, B. S., Al Thawadi, H., Ghiabi, P., Maleki, M., Abu-Kaoud, N., Jacob, A., Mirshahi, M., Galas, L., Rafii, S., Le Foll, F., & Rafii, A. (2013). Preferential transfer of mitochondria from endothelial to cancer cells through tunneling nanotubes modulates chemoresistance. *Journal of Translational Medicine*, 11(1), 94. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-94>
- Patt, S., Labrakakis, C., Bernstein, M., Weydt, P., Cervós-Navarro, J., Nisch, G., & Kettenmann, H. (1996). Neuron-like physiological properties of cells from human oligodendroglial tumors. *Neuroscience*, 71(2), 601–611. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00468-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00468-8)
- Patt, S., Steenbeck, J., Hochstetter, A., Kraft, R., Huonker, R., Hauelsen, J., Haberland, N., Ebmeier, K., Hliscs, R., Fiehler, J., Nowak, H., & Kalff, R. (2000). Source localization and possible causes of interictal epileptic activity in tumor-associated epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 7(4), 260–269. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2000.0288>
- *Pei, Z., Lee, K. C., Khan, A., Erisnor, G., & Wang, H. Y. (2020). Pathway analysis of glutamate-mediated, calcium-related signaling in glioma progression. *Biochemical Pharmacology*, 176, 113814. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113814>
- Polewski, M. D., Reveron-Thornton, R. F., Cherryholmes, G. A., Marinov, G. K., Cassady, K., & Aboody, K. S. (2016). Increased expression of system x_c^- in glioblastoma confers an altered metabolic state and temozolomide resistance. *Molecular Cancer Research*, 14(12), 1229–1242. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0028>
- Radotra, B., McCormick, D., & Crockard, A. (1994). CD44 plays a role in adhesive interactions between glioma cells and extracellular matrix components. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 20(4), 399–405. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1994.tb00986.x>
- Rasmussen, B. K., Hansen, S., Laursen, R. J., Kosteljanetz, M., Schultz, H., Nørgård, B. M., Guldborg, R., & Gradel, K. O. (2017). Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *Journal of Neuro-Oncology*, 135(3), 571–579. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>
- Rilinger, R. G., Guo, L., Sharma, A., Volovetz, J., Thompson, N. R., Grabowski, M., Lobbous, M., & Dhawan, A. (2024). Tumor-related epilepsy in high-grade glioma: a large series survival analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, 170, 153–160. <https://doi.org/10.1007/s11060-024-04787-z>
- Robert, S. M., Buckingham, S. C., Campbell, S. L., Robel, S., Holt, K. T., Ogunrinu-Babarinde, T., Warren, P. P., White, D. M., Reid, M. A., Eschbacher, J. M., Berens, M. E., Lahti, A. C., Nabors, L. B., & Sontheimer, H. (2015). SLC7A1 expression is associated with seizures, predicts poor survival in patients with malignant glioma. *Science Translational Medicine*, 7(289), 289. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa8103>
- Rocha, C. R. R., Garcia, C. C. M., Vieira, D. B., Quinet, A., De Andrade-Lima, L. C., Munford, V., Belizário, J. E., & Menck, C. F. M. (2014). Glutathione depletion sensitizes cisplatin- and temozolomide-resistant glioma cells in vitro and in vivo. *Cell Death and Disease*, 5(10), e1505. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.465>
- Rohle, D., Popovici-Muller, J., Palaskas, N., Turcan, S., Grommes, C., Campos, C., Tsoi, J., Clark, O., Oldrini, B., Komisopoulou, E., Kunii, K., Pedraza, A., Schalm, S., Silverman, L., Miller, A., Wang, F., Yang, H., Chen, Y., Kernytsky, A., ... Mellinghoff, I. K. (2013). An inhibitor of mutant

- IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science*, 340(6132), 626–630. <https://doi.org/10.1126/science.1236062>
- Rothstein, J. D., Dykes-Hoberg, M., Pardo, C. A., Bristol, L. A., Jin, L., Kuncl, R. W., Kanai, Y., Hediger, M. A., Wang, Y., Schielke, J. P., & Welty, D. F. (1996). Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron*, 16(3), 675–686. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80086-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80086-0)
- Sarkar, S., Nuttall, R. K., Liu, S., Edwards, D. R., & Yong, V. W. (2006). Tenascin-C stimulates glioma cell invasion through matrix metalloproteinase-12. *Cancer Research*, 66(24), 11771–11780. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0470>
- Sato, H., Tamba, M., Ishii, T., & Bannai, S. (1999). Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 274(17), 11455–11458. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.17.11455>
- Sattler, R., Charlton, M. P., Hafner, M., & Tymianski, M. (1998). Distinct influx pathways, not calcium load, determine neuronal vulnerability to calcium neurotoxicity. *Journal of Neurochemistry*, 71(6), 2347–2364. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.71062349.x>
- Savaskan, N. E., Heckel, A., Hahnen, E., Engelhorn, T., Doerfler, A., Ganslandt, O., Nimsky, C., Buchfelder, M., & Eyüpoglu, I. Y. (2008). Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema. *Nature Medicine*, 14(6), 629–632. <https://doi.org/10.1038/nm1772>
- Scheiffele, P., Fan, J., Choih, J., Fetter, R., & Serafini, T. (2000). Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. *Cell*, 101(6), 657–669. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80877-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80877-6)
- Scherer, H. J. (1938). Structural development in gliomas. *American Journal of Cancer*, 34(3), 333–351. <https://doi.org/10.1158/ajc.1938.333>
- Scherer, H. J. (1940). The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain*, 63(1), 1–35. <https://doi.org/10.1093/brain/63.1.1>
- *Schito, L., & Semenza, G. L. (2016). Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression. *Trends in Cancer*, 2(12), 758–770. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.016>
- Senner, V., Köhling, R., Püttmann-Cyrus, S., Straub, H., Paulus, W., & Speckmann, E. J. (2004). A new neurophysiological/neuropathological ex vivo model localizes the origin of glioma-associated epileptogenesis in the invasion area. *Acta Neuropathologica*, 107(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00401-003-0771-5>
- Sibille, J., Pannasch, U., & Rouach, N. (2014). Astroglial potassium clearance contributes to short-term plasticity of synaptically evoked currents at the tripartite synapse. *Journal of Physiology*, 592(1), 87–102. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261735>
- Sizoo, E. M., Braam, L., Postma, T. J., Pasman, H. R. W., Heimans, J. J., Klein, M., Reijneveld, J. C., & Taphoorn, M. J. B. (2010). Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Neuro-Oncology*, 12(11), 1162–1166. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop045>
- Skene, J. H. P., Jacobson, R. D., Snipes, G. J., McGuire, C. B., Norden, J. J., & Freeman, J. A. (1986). A protein induced during nerve growth (GAP-43) is a major component of growth-cone membranes. *Science*, 233(4765), 783–786. <https://doi.org/10.1126/science.3738509>
- Smith, D. R., Hardman, J. M., & Earle, K. M. (1969). Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Journal of Neurosurgery*, 31(1), 50–58. <https://doi.org/10.3171/jns.1969.31.1.0050>
- Sommer, B., Köhler, M., Sprengel, R., & Seeburg, P. H. (1991). RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. *Cell*, 67(1), 11–19. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90568-J](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90568-J)

- Song, J. Y., Ichtchenko, K., Südhof, T. C., & Brose, N. (1999). Neuroligin 1 is a postsynaptic cell-adhesion molecule of excitatory synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(3), 1100–1105. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.3.1100>
- Spitzer, S. O., Sitnikov, S., Kamen, Y., Evans, K. A., Kronenberg-Versteeg, D., Dietmann, S., de Faria, O., Agathou, S., & Káradóttir, R. T. (2019). Oligodendrocyte Progenitor Cells Become Regionally Diverse and Heterogeneous with Age. *Neuron*, *101*(3), 459–471. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.12.020>
- Stanke, K. M., Wilson, C., & Kidambi, S. (2021). High Expression of Glycolytic Genes in Clinical Glioblastoma Patients Correlates With Lower Survival. *Frontiers in Molecular Biosciences*, *8*, 752404. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.752404>
- *Strickland, M., & Stoll, E. A. (2017). Metabolic reprogramming in glioma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *5*, 43. <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00043>
- Takano, T., Lin, J. H. C., Arcuino, G., Gao, Q., Yang, J., & Nedergaard, M. (2001). Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. *Nature Medicine*, *7*(9), 1010–1015. <https://doi.org/10.1038/nm0901-1010>
- Takeuchi, S., Wada, K., Toyooka, T., Shinomiya, N., Shimazaki, H., Nakanishi, K., Nagatani, K., Otani, N., Osada, H., Uozumi, Y., Matsuo, H., & Nawashiro, H. (2013). Increased xCT expression correlates with tumor invasion and outcome in patients with glioblastomas. *Neurosurgery*, *72*(1), 33–41. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318276b2de>
- Taylor, K. R., Barron, T., Hui, A., Spitzer, A., Yalçın, B., Ivec, A. E., Geraghty, A. C., Hartmann, G. G., Arzt, M., Gillespie, S. M., Kim, Y. S., Maleki Jahan, S., Zhang, H., Shamardani, K., Su, M., Ni, L., Du, P. P., Woo, P. J., Silva-Torres, A., ... Monje, M. (2023). Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity. *Nature*, *623*(7986), 366–374. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06678-1>
- Tewari, B. P., Chaunsali, L., Campbell, S. L., Patel, D. C., Goode, A. E., & Sontheimer, H. (2018). Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy. *Nature Communications*, *9*(1), 4724. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07113-0>
- Tian, Y., Xie, Q., He, J., Luo, X., Zhou, T., Liu, Y., Huang, Z., Tian, Y., Sun, D., & Yao, K. (2015). Radioactive ¹²⁵I seeds inhibit cell growth and epithelial-mesenchymal transition in human glioblastoma multiforme via a ROS-mediated signaling pathway. *BMC Cancer*, *15*, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-15-1>
- Tombal, B., Denmeade, S. R., Gillis, J. M., & Isaacs, J. T. (2002). A supramicromolar elevation of intracellular free calcium ([Ca²⁺]_i) is consistently required to induce the execution phase of apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, *9*(5), 561–573. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400999>
- Turner, K. L., Honasoge, A., Robert, S. M., McFerrin, M. M., & Sontheimer, H. (2014). A proinvasive role for the Ca²⁺-activated K⁺ channel KCa3.1 in malignant glioma. *GLIA*, *62*(6), 971–981. <https://doi.org/10.1002/glia.22655>
- Tymianski, M., Charlton, M. P., Carlen, P. L., & Tator, C. H. (1993). Source specificity of early calcium neurotoxicity in cultured embryonic spinal neurons. *Journal of Neuroscience*, *13*(5), 2085–2104. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-05-02085.1993>
- Ulrich, T. A., De Juan Pardo, E. M., & Kumar, S. (2009). The mechanical rigidity of the extracellular matrix regulates the structure, motility, and proliferation of glioma cells. *Cancer Research*, *69*(10), 4167–4174. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4859>
- Van Der Meer, P. B., Dirven, L., Fiocco, M., Vos, M. J., Kouwenhoven, M. C. M., Van Den Bent, M. J., Taphoorn, M. J. B., & Koekkoek, J. A. F. (2023). Effectiveness of Antiseizure Medication Triple Therapy in Patients with Glioma with Refractory Epilepsy: An Observational Cohort Study. *Neurology*, *100*(14), 1488–1496. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206852>

- Varga, I., Hutóczki, G., Szemcsák, C. D., Zahuczky, G., Tóth, J., Adamecz, Z., Kenyeres, A., Bognár, L., Hanzély, Z., & Klekner, A. (2012). Brevican, neurocan, tenascin-C and versican are mainly responsible for the invasiveness of low-grade astrocytoma. *Pathology and Oncology Research*, *18*(2), 413–420. <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9461-0>
- Varn, F. S., Johnson, K. C., Martinek, J., Huse, J. T., Nasrallah, M. P., Wesseling, P., Cooper, L. A. D., Malta, T. M., Wade, T. E., Sabedot, T. S., Brat, D., Gould, P. V., Wöhrer, A., Aldape, K., Ismail, A., Sivajothi, S. K., Barthel, F. P., Kim, H., Kocakavuk, E., ... Zhao, J. (2022). Glioma progression is shaped by genetic evolution and microenvironment interactions. *Cell*, *185*(12), 2184–2199. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.038>
- Venkataramani, V., Tanev, D. I., Strahle, C., Studier-Fischer, A., Fankhauser, L., Kessler, T., Körber, C., Kardorff, M., Ratliff, M., Xie, R., Horstmann, H., Messer, M., Paik, S. P., Knabbe, J., Sahm, F., Kurz, F. T., Acikgöz, A. A., Herrmannsdörfer, F., Agarwal, A., ... Kuner, T. (2019). Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*, *573*(7775), 532–538. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1564-x>
- Venkataramani, V., Yang, Y., Schubert, M. C., Reyhan, E., Tetzlaff, S. K., Wißmann, N., Botz, M., Soyka, S. J., Beretta, C. A., Pramatarov, R. L., Fankhauser, L., Garofano, L., Freudenberg, A., Wagner, J., Tanev, D. I., Ratliff, M., Xie, R., Kessler, T., Hoffmann, D. C., ... Winkler, F. (2022). Glioblastoma hijacks neuronal mechanisms for brain invasion. *Cell*, *185*(16), 2899–2917. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.054>
- Venkatesh, H. S., Johung, T. B., Caretti, V., Noll, A., Tang, Y., Nagaraja, S., Gibson, E. M., Mount, C. W., Polepalli, J., Mitra, S. S., Woo, P. J., Malenka, R. C., Vogel, H., Bredel, M., Mallick, P., & Monje, M. (2015). Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell*, *161*(4), 803–816. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.012>
- Venkatesh, H. S., Morishita, W., Geraghty, A. C., Silverbush, D., Gillespie, S. M., Arzt, M., Tam, L. T., Espenel, C., Ponnuswami, A., Ni, L., Woo, P. J., Taylor, K. R., Agarwal, A., Regev, A., Brang, D., Vogel, H., Hervey-Jumper, S., Bergles, D. E., Suvà, M. L., ... Monje, M. (2019). Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*, *573*(7775), 539–545. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1563-y>
- Venkatesh, H. S., Tam, L. T., Woo, P. J., Lennon, J., Nagaraja, S., Gillespie, S. M., Ni, J., Duveau, D. Y., Morris, P. J., Zhao, J. J., Thomas, C. J., & Monje, M. (2017). Targeting neuronal activity-regulated neuroligin-3 dependency in high-grade glioma. *Nature*, *549*(7673), 533–537. <https://doi.org/10.1038/nature24014>
- *Vollmann-Zwerenz, A., Leidgens, V., Feliciello, G., Klein, C. A., & Hau, P. (2020). Tumor cell invasion in glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(6), 1932. <https://doi.org/10.3390/ijms21061932>
- Wang, M., Wang, T., Liu, S., Yoshida, D., & Teramoto, A. (2003). The expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human gliomas of different pathological grades. *Brain Tumor Pathology*, *20*(2), 65–72. <https://doi.org/10.1007/BF02483449>
- Warburg, O., Wind, F., & Negelein, E. (1927). The metabolism of tumors in the body. *Journal of General Physiology*, *8*(6), 519–530. <https://doi.org/10.1085/jgp.8.6.519>
- Wefers, A. K., Haberlandt, C., Tekin, N. B., Fedorov, D. A., Timmermann, A., Van Der Want, J. J. L., Chaudhry, F. A., Steinhäuser, C., Schilling, K., & Jabs, R. (2017). Synaptic input as a directional cue for migrating interneuron precursors. *Development (Cambridge)*, *144*(22), 4125–4136. <https://doi.org/10.1242/dev.154096>
- Weil, S., Osswald, M., Solecki, G., Grosch, J., Jung, E., Lemke, D., Ratliff, M., Hänggi, D., Wick, W., & Winkler, F. (2017). Tumor microtubules convey resistance to surgical lesions and chemotherapy in gliomas. *Neuro-Oncology*, *19*(10), 1316–1326. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox070>

- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963a). Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body. *Journal of Neurophysiology*, 26(6), 978–993. <https://doi.org/10.1152/jn.1963.26.6.978>
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963b). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of Neurophysiology*, 26(6), 1003–1017. <https://doi.org/10.1152/jn.1963.26.6.1003>
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1965). Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *Journal of Neurophysiology*, 28(6), 1029–1040. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.6.1029>
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360(8), 765–773. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808710>
- Yao, P., Sen, Kang, D. Z., Lin, R. Y., Ye, B., Wang, W., & Ye, Z. C. (2014). Glutamate/glutamine metabolism coupling between astrocytes and glioma cells: Neuroprotection and inhibition of glioma growth. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 450(1), 295–299. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.120>
- Ye, Z. C., & Sontheimer, H. (1999). Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate. *Cancer Research*, 59(17), 4383–4391. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/59/17/4383/505503>
- You, G., Sha, Z. Y., Yan, W., Zhang, W., Wang, Y. Z., Li, S. W., Sang, L., Wang, Z., Li, G. L., Li, S. W., Song, Y. J., Kang, C. S., & Jiang, T. (2012). Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: A clinicopathological study. *Neuro-Oncology*, 14(2), 230–241. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor205>
- Yuen, T. I., Morokoff, A. P., Bjorksten, A., D’Abaco, G., Paradiso, L., Finch, S., Wong, D., Reid, C. A., Powell, K. L., Drummond, K. J., Rosenthal, M. A., Kaye, A. H., & O’Brien, T. J. (2012). Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology*, 79(9), 883–889. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fa89>
- Zhong, Z., Wang, Z., Wang, Y., You, G., & Jiang, T. (2015). IDH1/2 mutation is associated with seizure as an initial symptom in low-grade glioma: A report of 311 chinese adult glioma patients. *Epilepsy Research*, 109(1), 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.012>
- Zhou, P., Erfani, S., Liu, Z., Jia, C., Chen, Y., Xu, B., Deng, X., Alfaro, J. E., Chen, L., Napier, D., Lu, M., Huang, J. A., Liu, C., Thibault, O., Segal, R., Zhou, B. P., Kyprianou, N., Horbinski, C., & Yang, X. H. (2015). CD151- α 3 β 1 integrin complexes are prognostic markers of glioblastoma and cooperate with EGFR to drive tumor cell motility and invasion. *Oncotarget*, 6(30), 29675–29693. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4896>
- Zhou, W., Yu, X., Sun, S., Zhang, X., Yang, W., Zhang, J., Zhang, X., & Jiang, Z. (2019). Increased expression of MMP-2 and MMP-9 indicates poor prognosis in glioma recurrence. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 118, 109369. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109369>

Internetové zdroje

- ClinicalTrials.gov. (2024). *PBTC-056 A Phase I Study of the ADAM-10 inhibitor, INCB7839 in children with recurrent/progressive high-grade gliomas to target microenvironmental neuropilin-3*. Retrieved November 21, 2024, from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04295759>