

A complex network of neural fibers is shown, stained with red and green fluorescent dyes against a black background. The red fibers form a dense, interconnected web, while the green fibers are more sparsely distributed and often branch out. The overall appearance is that of a highly organized and intricate biological structure.

Legújabb kutatási eredmények a gliasejtek szerepéről a fájdalom kialakulásában.

Dr. Puskár Zita

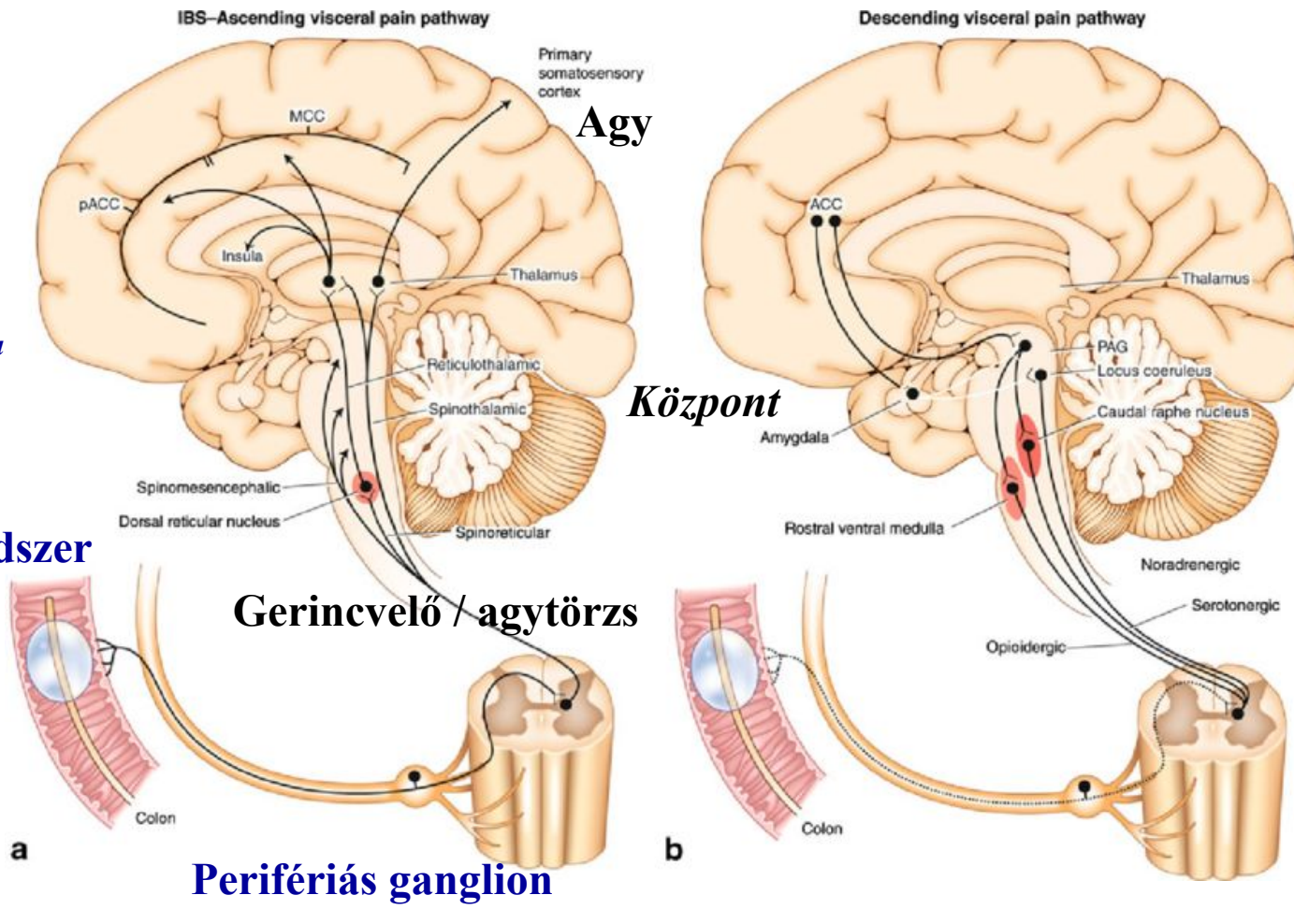
2023

A fájdalomérzés kialakulásában érintett idegrendszeri területek

Sejttípusok
 ↓ ↓
 Neuron Glia

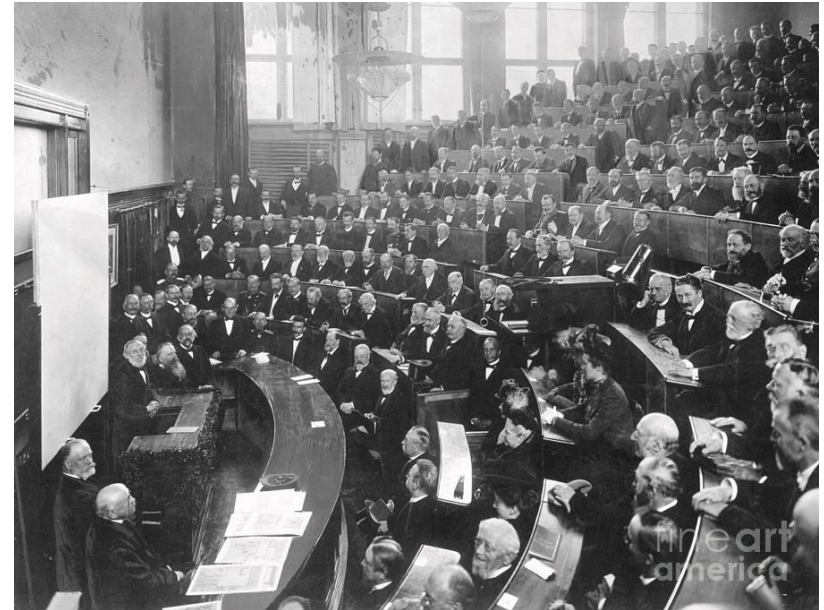
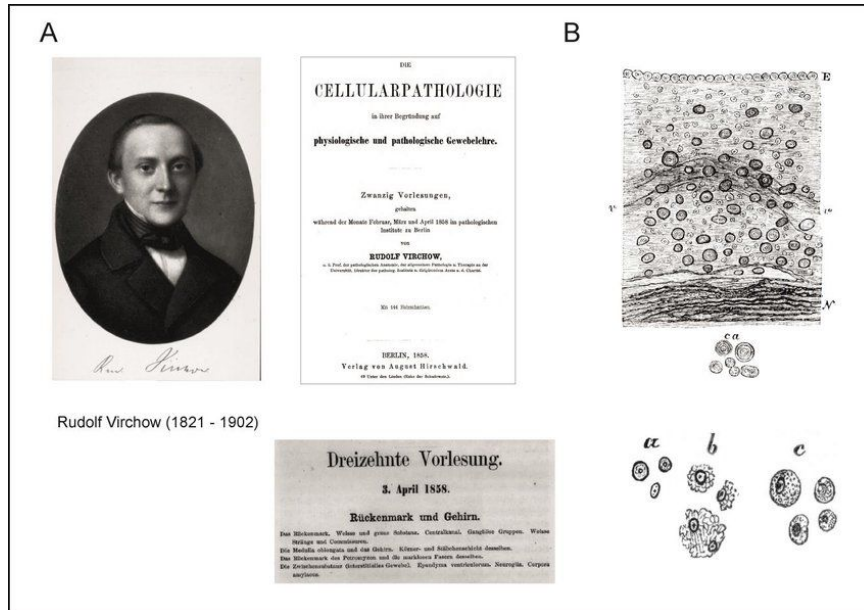
Általánosan: nociceptorok a bőrben, izmokban, inakban, zsigerekben...

Enterális idegrendszer



Periféria

Rudolf Virchow: A glia



Rudolf Virchow and **the concept of neuroglia**. (A) Rudolf Virchow, the frontispiece of his book *Die cellularpathologie in ihrer begründung auf physiologische und pathologische* [69,70] and **the title of lecture 13, in which the concept of neuroglia was presented to the students of the Medical University of Berlin (Charite) on 3 April 1858**. (B) Top: ependyma and neuroglia in the floor of the fourth ventricle. Between the ependyma and the nerve fibres is "the free portion of the neuroglia with numerous connective tissue corpuscles and nuclei". Numerous corpora amylacea are also visible, shown enlarged below the main illustration (ca). E-ependymal epithelium; N-nerve fibres; v-blood vessels. Bottom: elements of neuroglia from the white matter of the human cerebral hemispheres. A-free nuclei with nucleoli; b-nuclei with partially destroyed cell bodies; c-complete cells. Reproduced from [69]. August 2018, *Neuroglia* 1(1):245-281 DOI:10.3390/neuroglia1010016

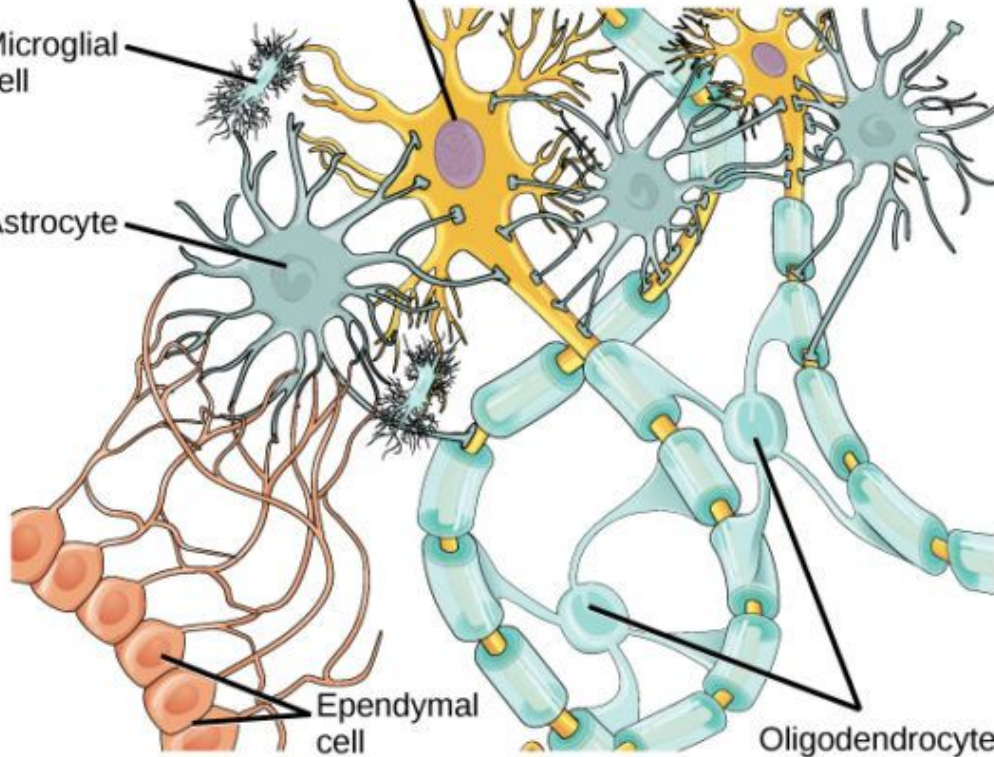
Glia sejtek a központi idegrendszerben

Neuron – glia arány 1:1

Multipolar neuron

Microglial cell

Astrocyte



(a) Central nervous system

100 billió glia

- ependyma
- astrocyta
- oligodendroglia
- *Neuron glia antigén 2(NG-2)*
/ oligodendroglia prekursor
- mikroglia

J Comp Neurol. 2016 December 15; 524(18): 3865–3895. doi:10.1002/cne.24040

Különböző központi idegrendszeri területek glia sejt összetétele, funkciója a hasonlatosságok mellett, területtől és fajtól függően jelentős különbségeket mutat! (A gerincvelő gliasejtjei mutatják a legmarkánsabb különbségeket.)

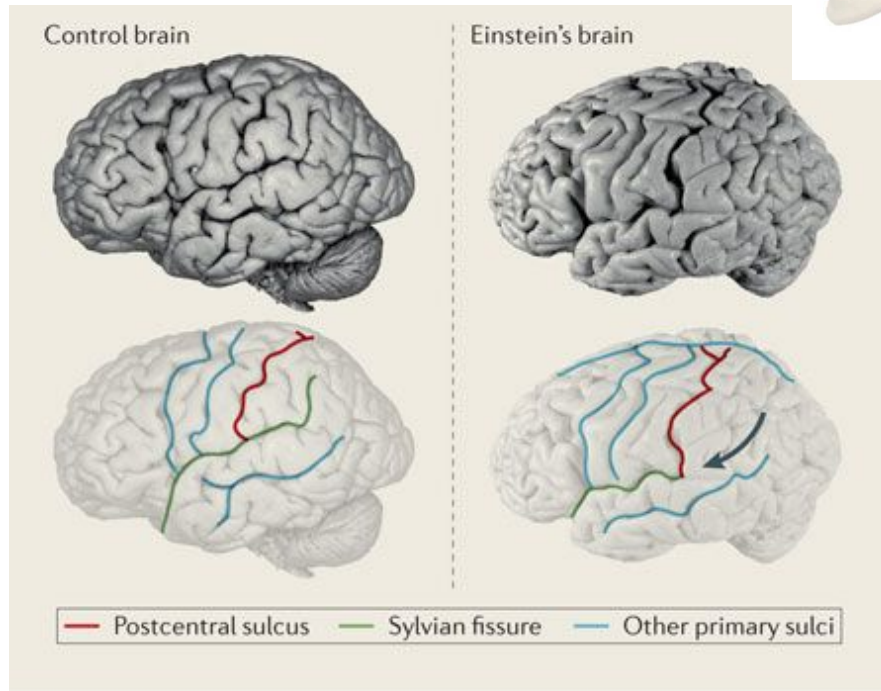
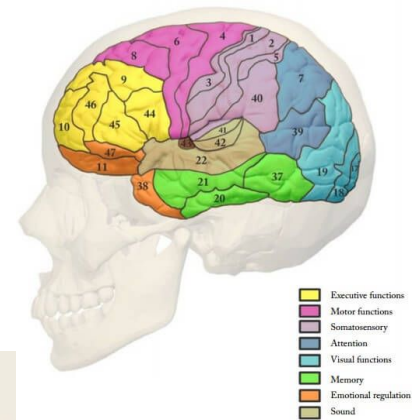
Az ellopott agy



Thomas Harvey



<https://www.nature.com/articles/nature.2012.11836>

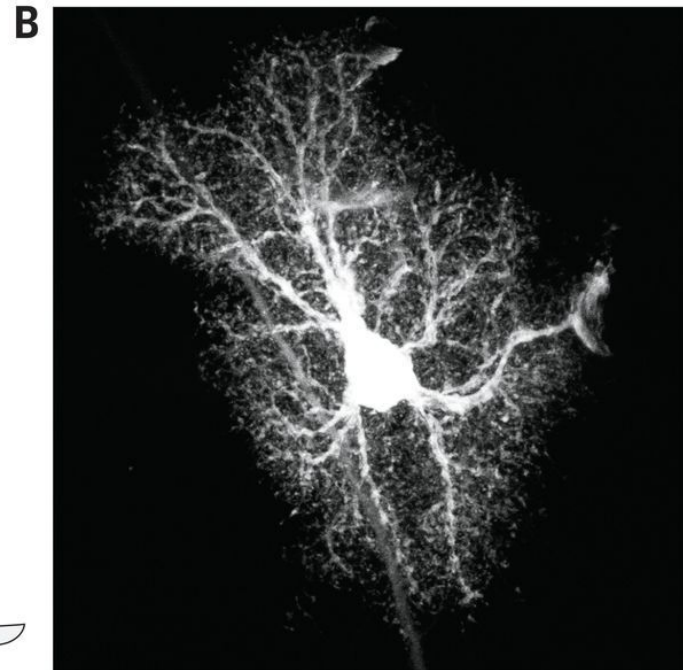
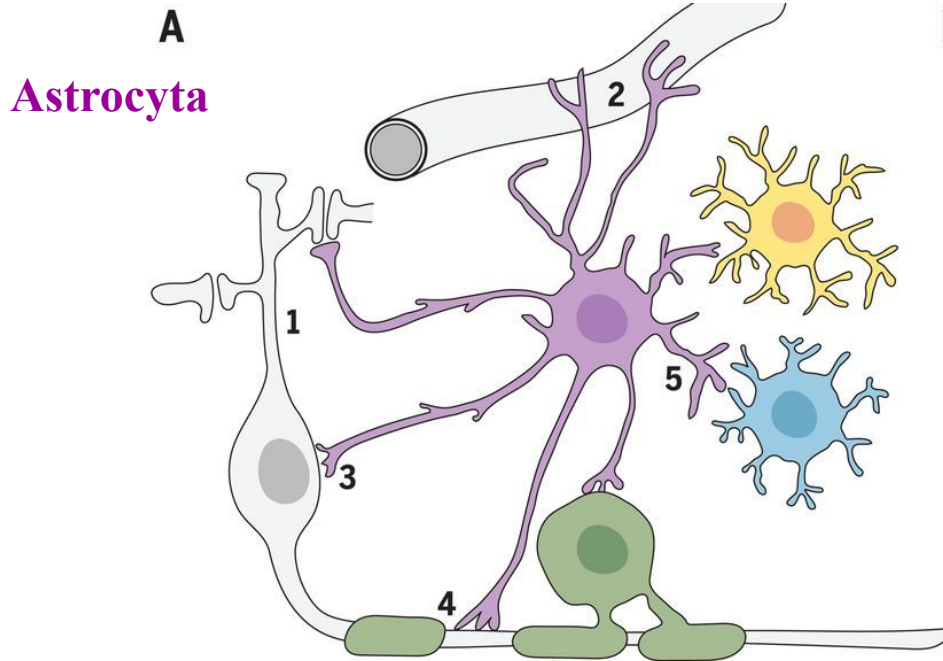


Nature Reviews | Neuroscience

<https://epomedicine.com/medical-students/brodman-areas-lesions/>

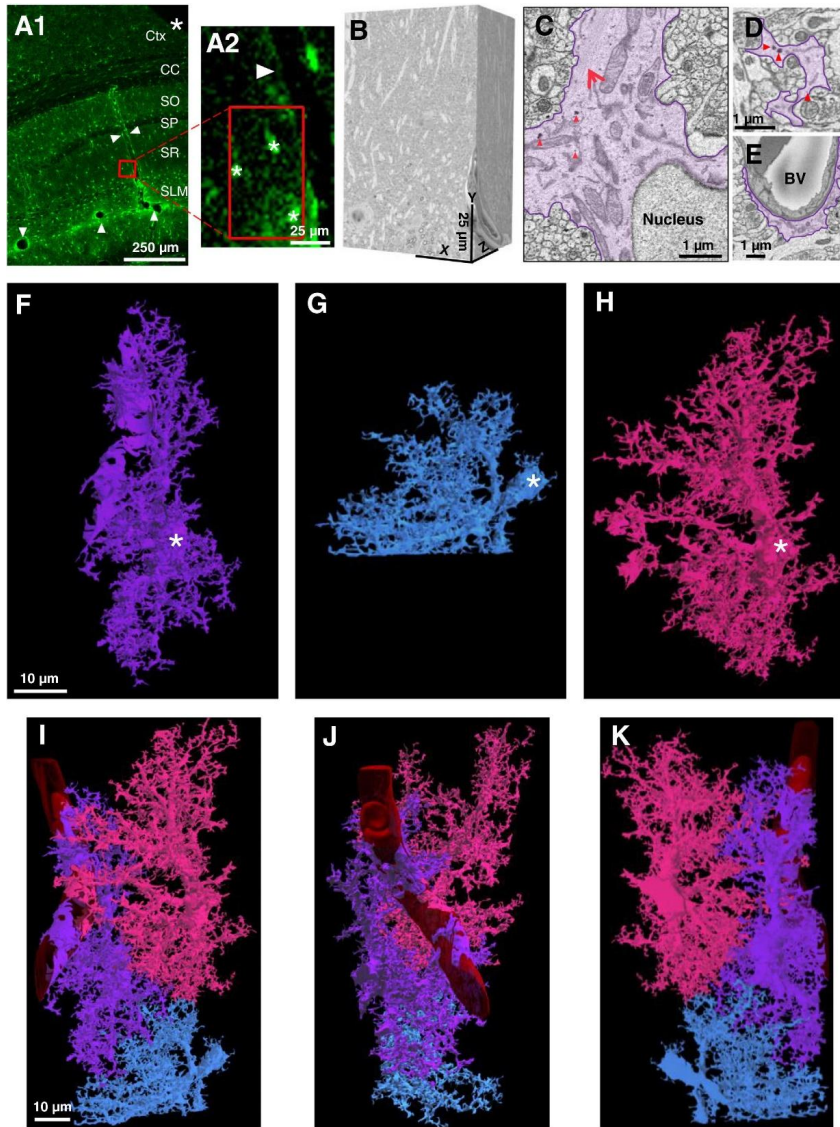
Our data suggest that the **neuronal glial ratio in area 39 of the left hemisphere in Einstein's brain is significantly lower than that of the control subjects, or of the other regions in which measurements were made** (e.g., area 39, right; area 9, left and right). Mental activities ascribed to area 39 fit many of the comments that Einstein himself made about his conceptual processes. Diamond, M. C., Scheibel, A. B., Murphy, G. M. & Harvey, T. M. *Exp. Neurol.* **88**, 198-204 (1985). (Area 39 is also called “reading center” and also plays important role in arithmetic functions.)

Glia sejtek a központi idegrendszerben

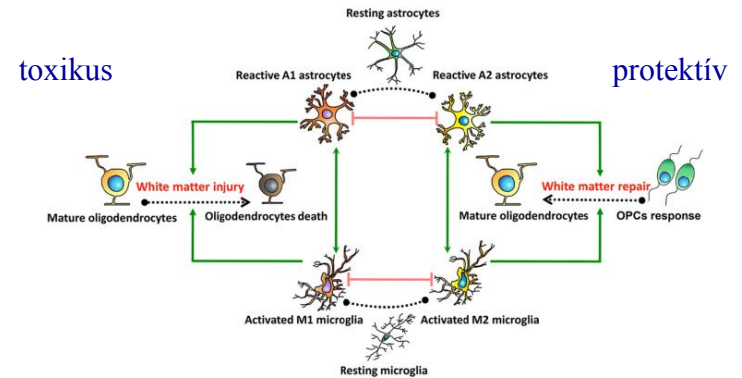


- neuronok táplálása, metabolikus aktivitásuk serkentése,
- reciprok kapcsolat a többi glia sejttel
- agyi keringés szabályozása (fMRI BOLD signal), BBB (vér-agy gát)
- fertőzés, sérülés utáni helyreállítás,
- gliotranszmitter kibocsátás (minden glia)
- ECM molekulák szintézise,
- fagocitózis
- homeosztázis fenntartása,
- szinaptikus plaszticitás szabályozása

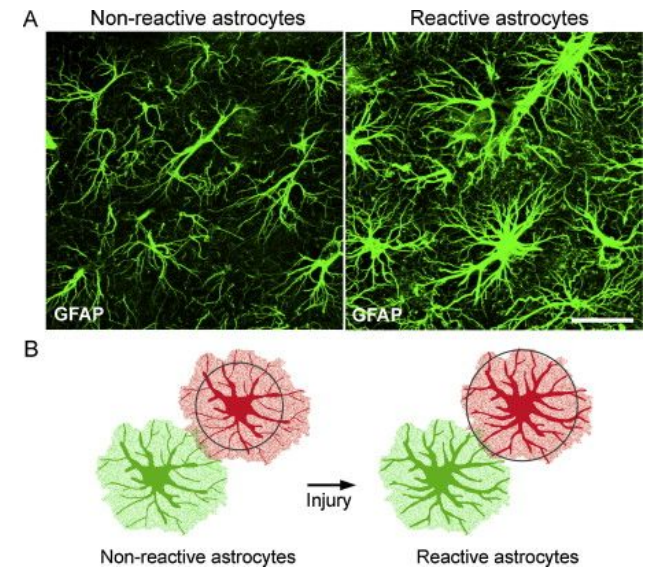
Astrocyta hálózat (syntitium)



1 asztrocita 140 000 szinapszissal,
4-6 neuron somajával, 300-600
dendrittel érintkezhet.

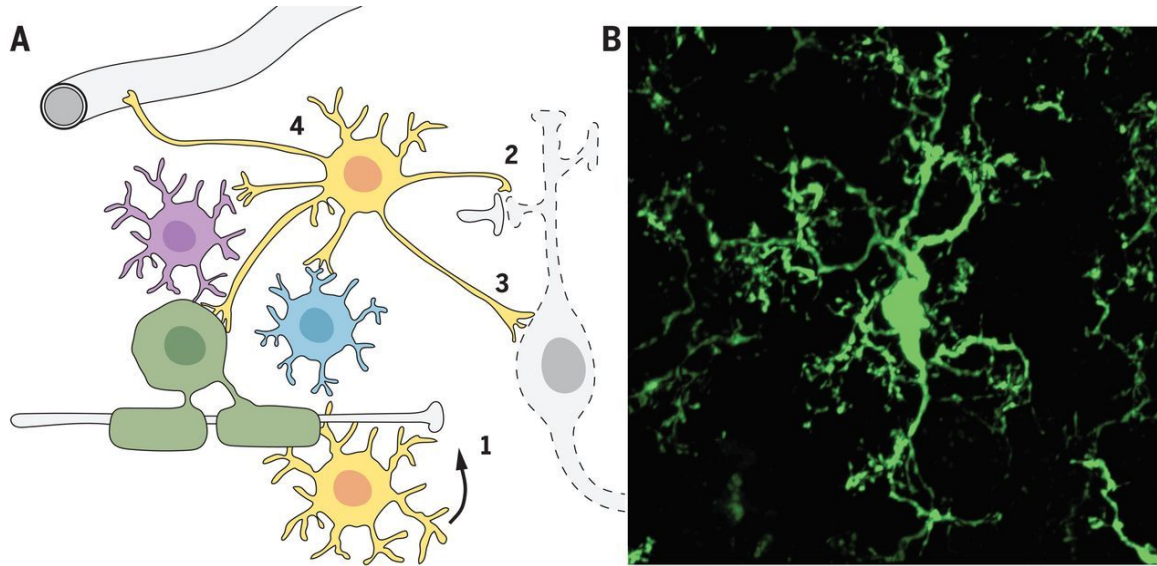


Life Sciences Volume 278, 1 August 2021, 119526



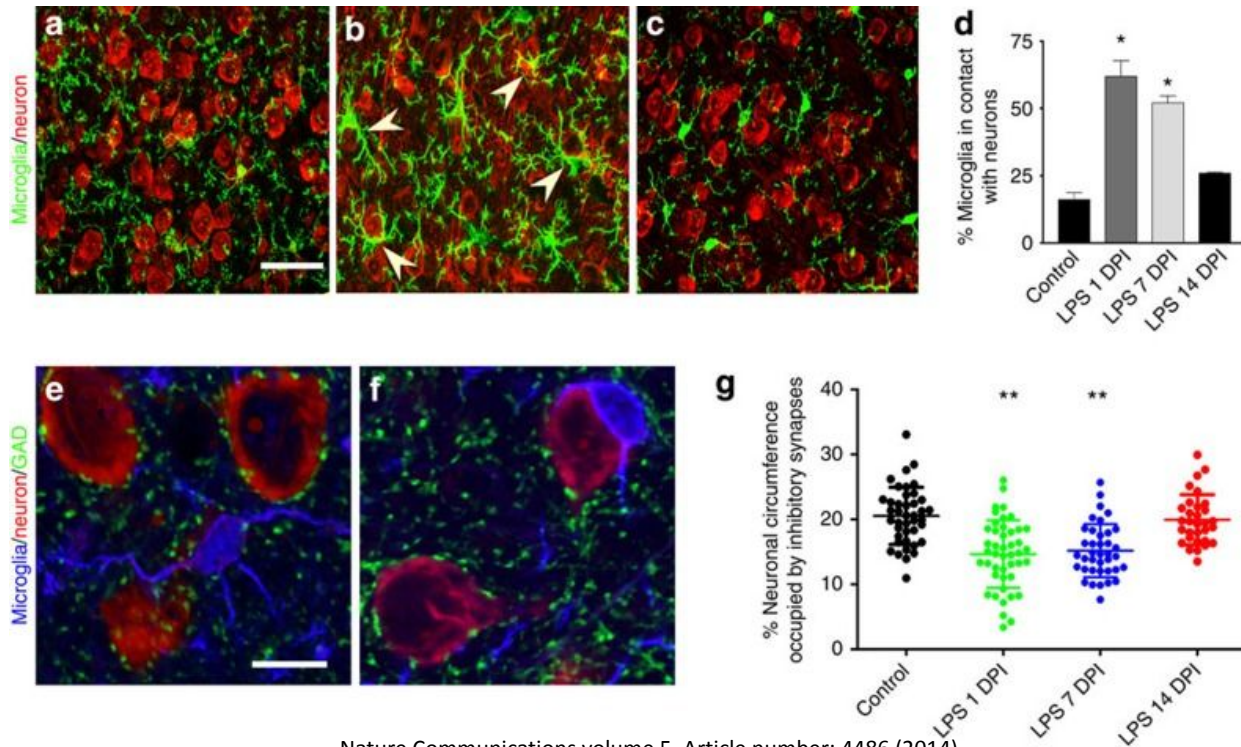
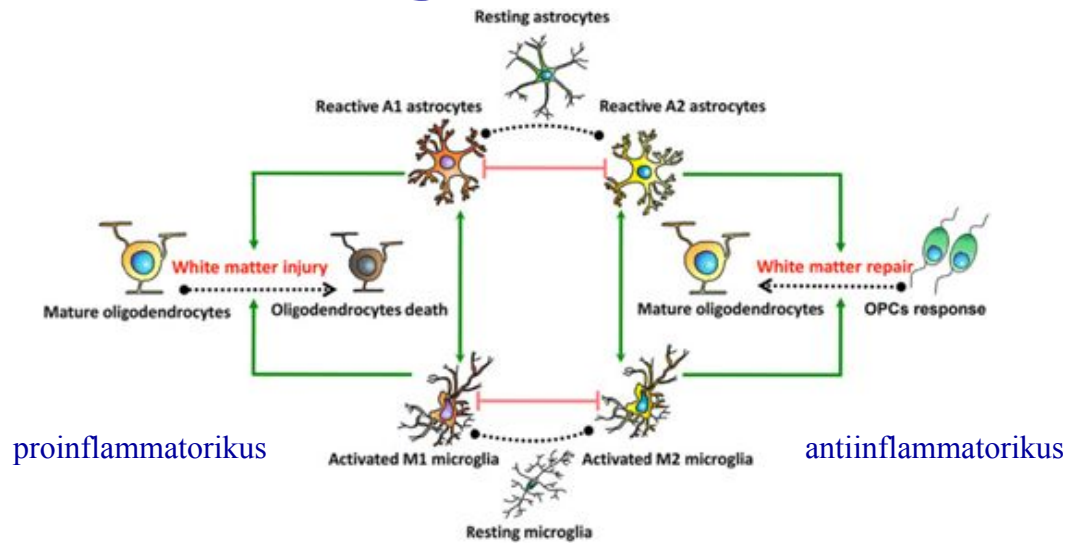
Glia sejtek a központi idegrendszerben

Mikroglia



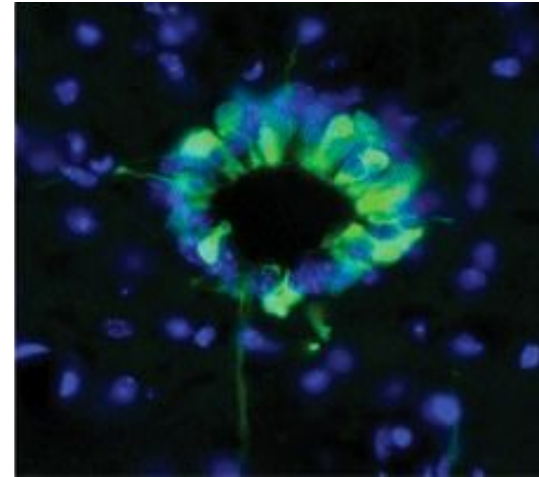
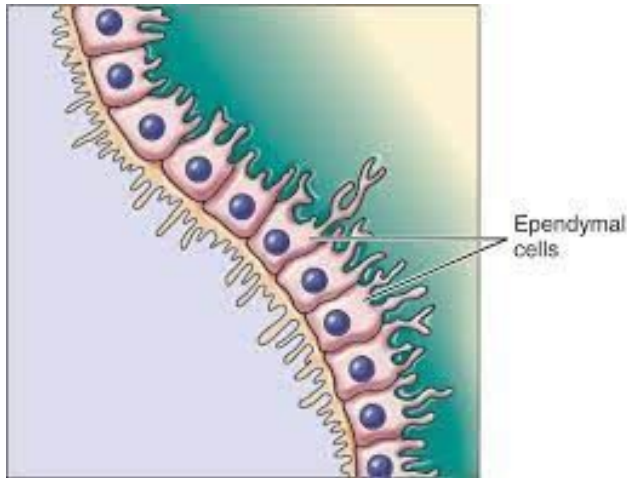
- gliális és immunológiai funkció
- neuronális aktivitás szabályozása
- a szinapszisok eltávolítása és fagocitálás
- neurotróp faktorok, citokinek, extracelluláris vezikulák, transzmitterek termelése, kibocsátása

Mikroglia aktiváció



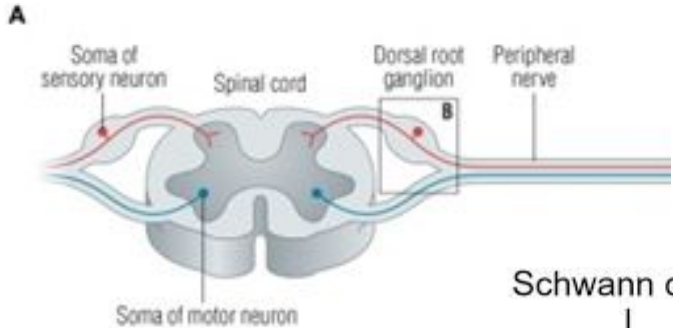
Glia sejtek a központi idegrendszerben

Ependyma

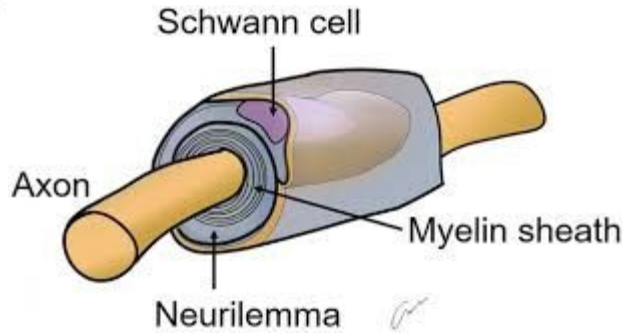


- legalább három típus
- CSF homeosztázis és áramlás fenntartása
- agykamrák alakjának kialakítása
- transzportfolyamatok vezérlése
- őssejt szerű funkciók
- patológias folyamatokban való érintettség

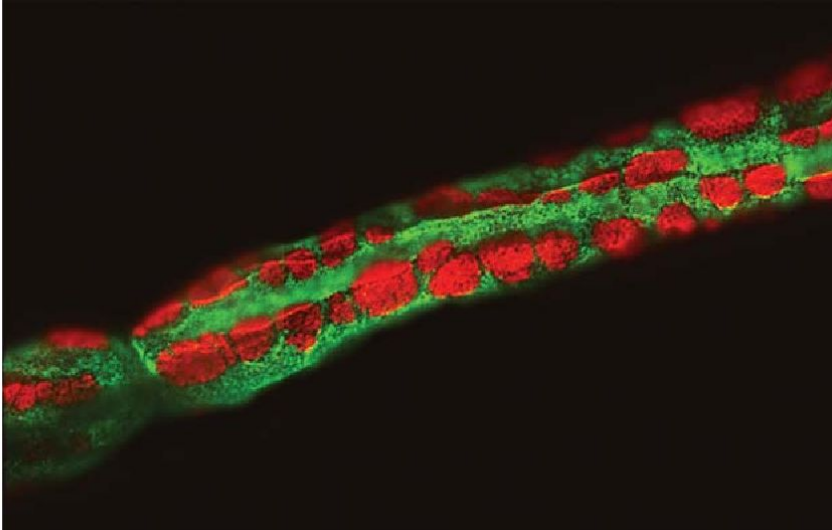
Glia sejtek a perifériás idegrendszerben



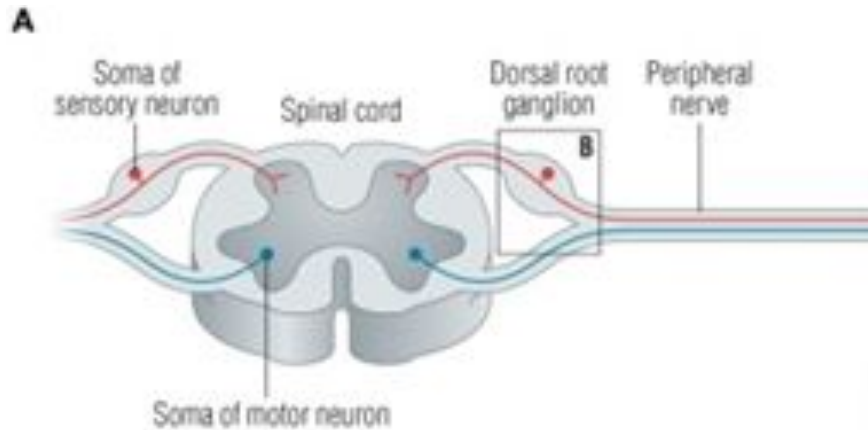
Schwann sejt



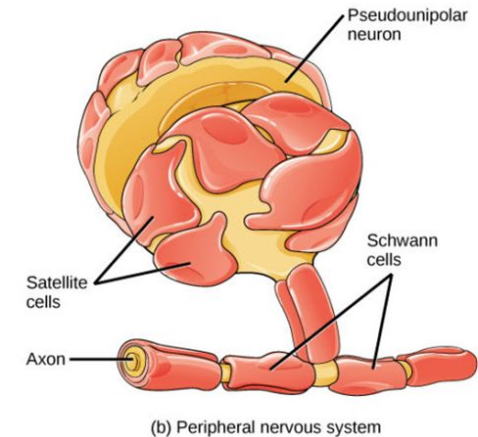
- myelin hüvely kialakítása
- axonvédelem (Remak rostok)
- metabolikus kapcsolat az axonnal
- regeneráció



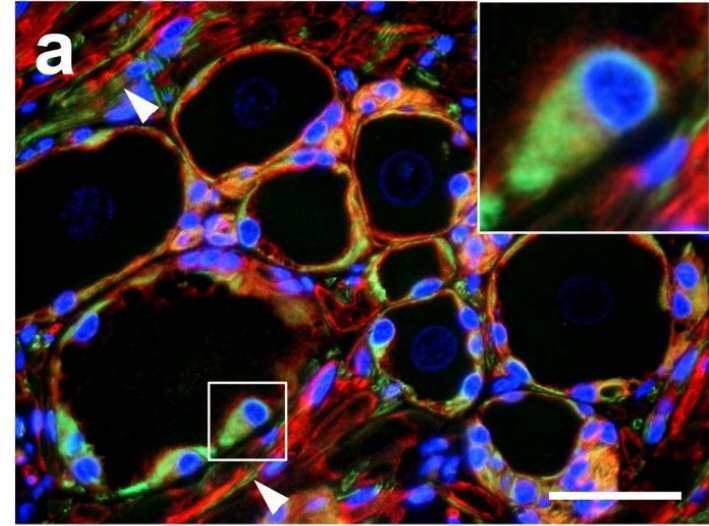
Glia sejtek a perifériás idegrendszerben



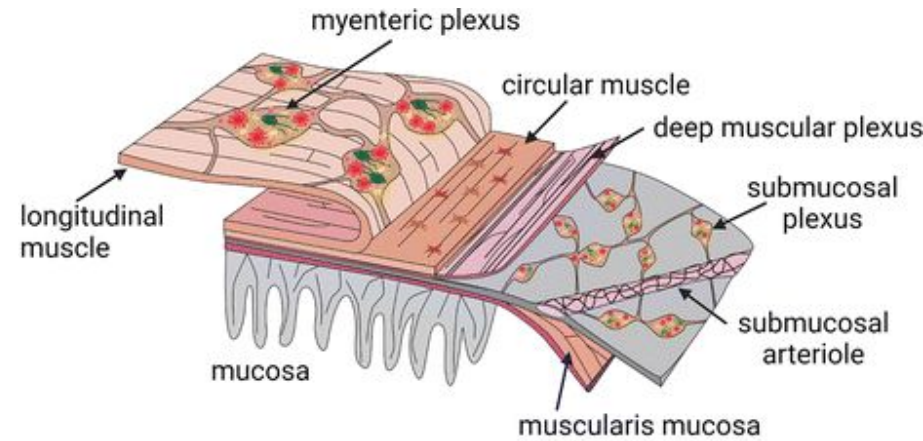
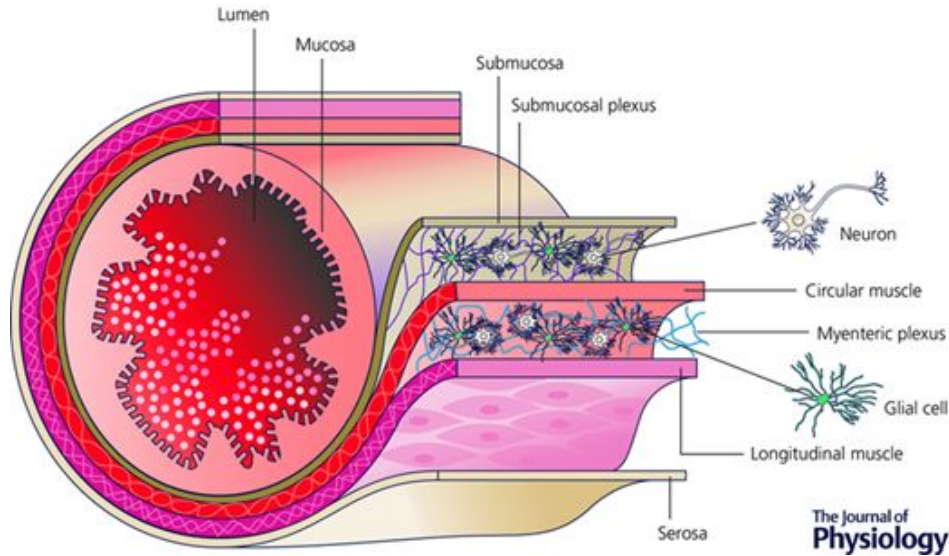
Satellita sejt









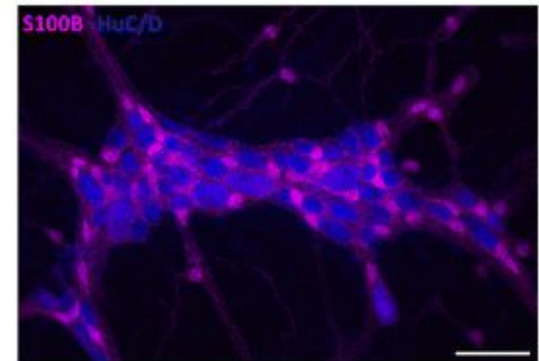
- kommunikáció a neuronokkal és szomszédos gliasejtekkel
- hozzájárulás a neuronok cross-depolarizációjához
- immunológiai funkciók



Glia sejtek a perifériás idegrendszerben



	Enteric motor or interneuron		Intrinsic primary afferent neuron		Enteric glia
	Macrophage		PDGRFa cell		Interstitial cell of Cajal

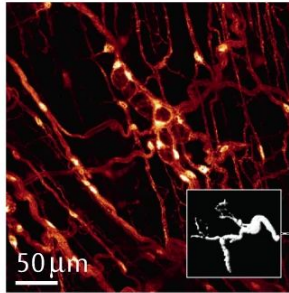


SHARKEY AND MAWE, 2023, Physiol Rev 103: 1487–1564

Enteralis glia

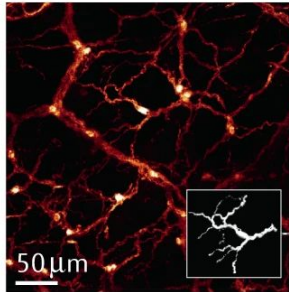
Enteric glia típusok

Submucosal glia

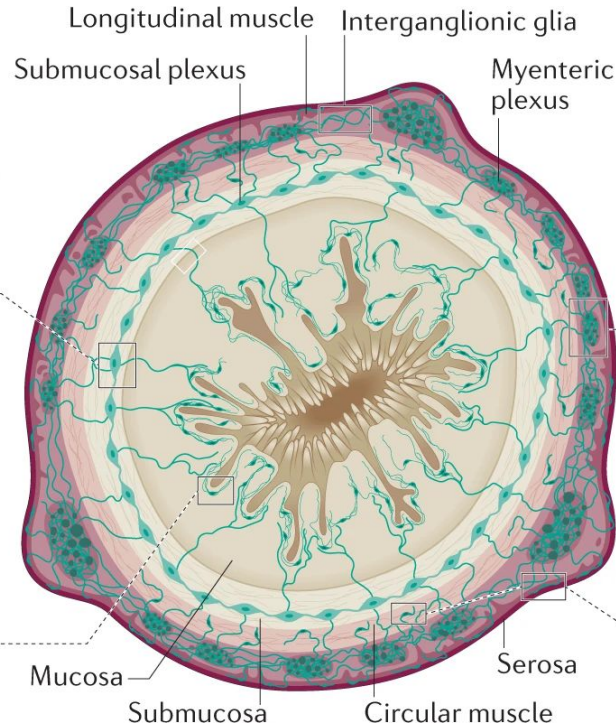


- Modulate secretomotor neuron activity

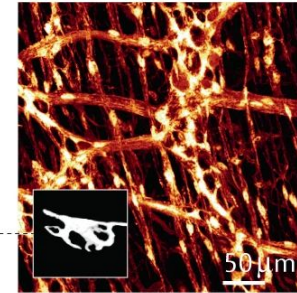
Mucosal glia



- Influence epithelial cell maturation
- Potentially modulate immune responses
- Potentially modulate neuroendocrine signalling

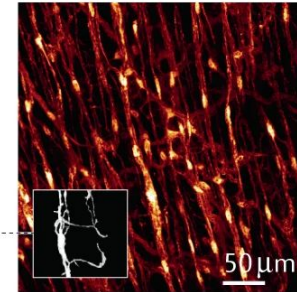


Myenteric glia



- Modulate myenteric neuron activity
- Regulate oxidative stress and neuroinflammation
- Provide trophic support
- Gliogenesis and neurogenesis

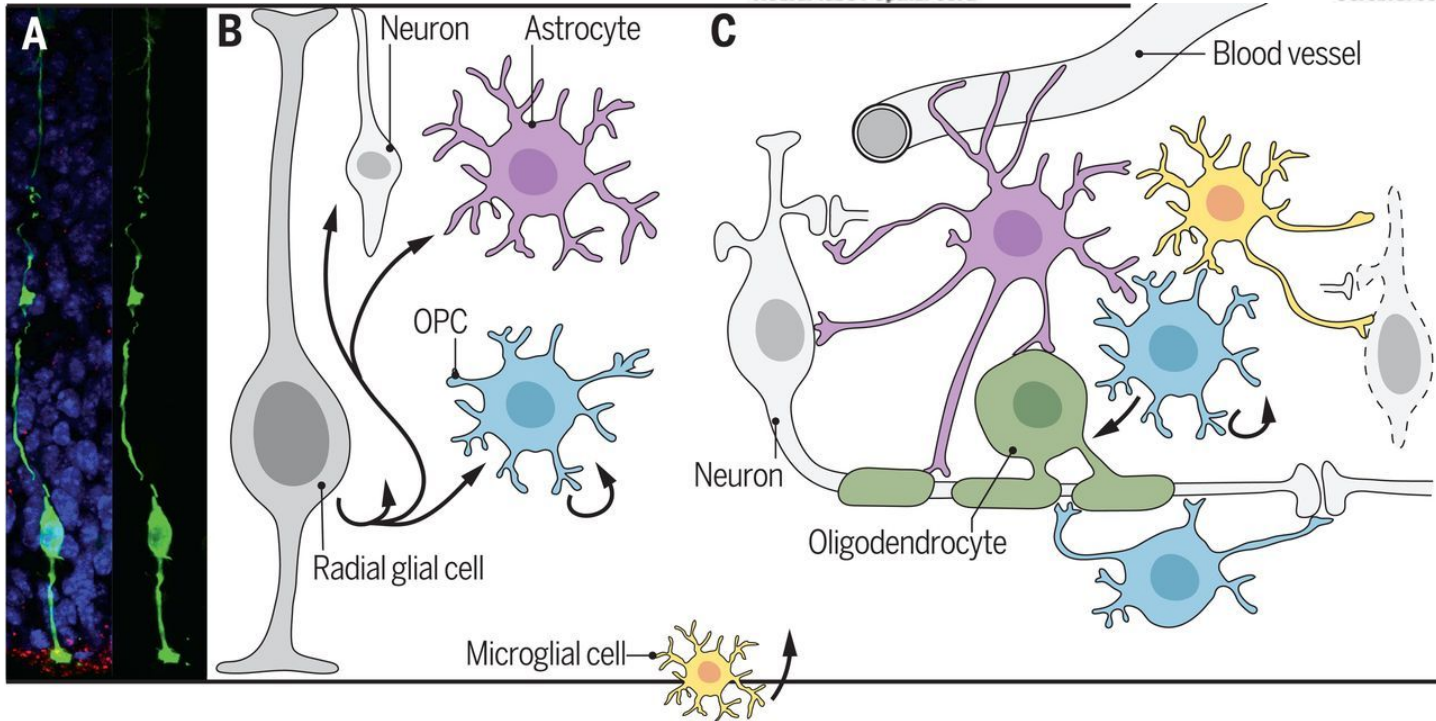
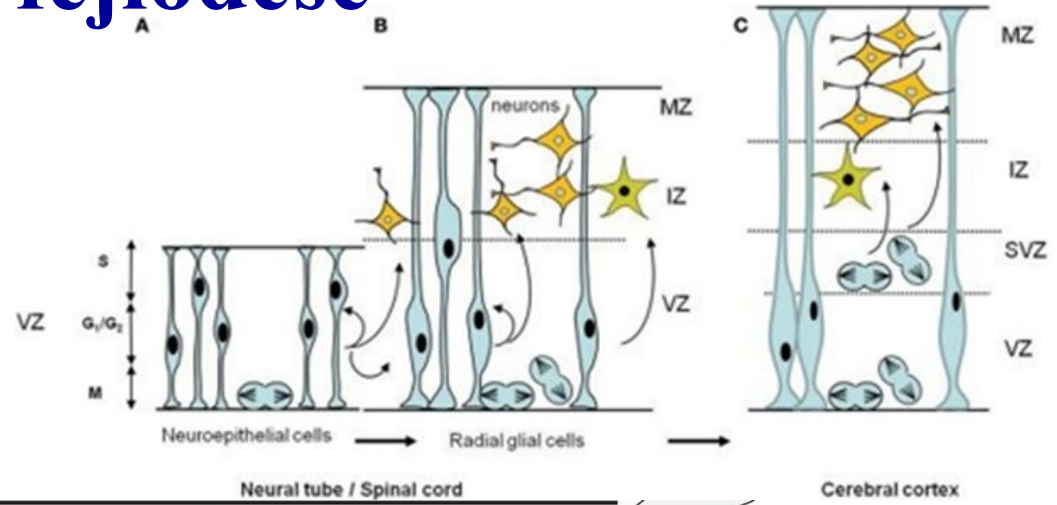
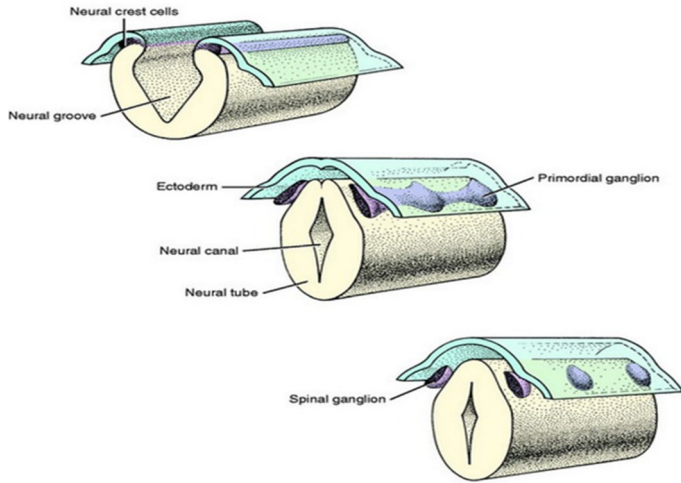
Intramuscular glia



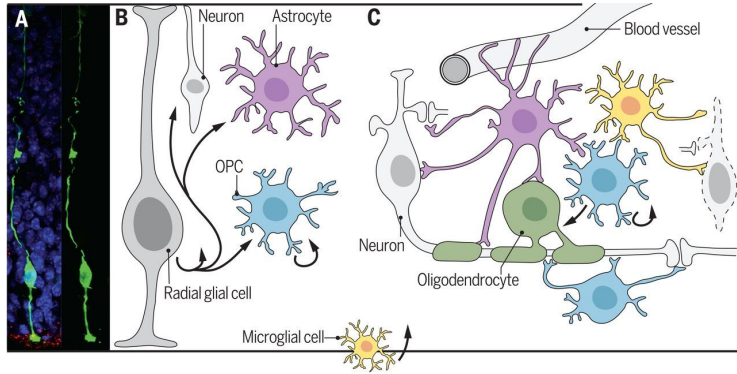
- Unknown
- Likely fulfil roles similar to non-myelinating Schwann cells

Nat Rev Gastroenterol Hepatol 18, 571–587 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41575-021-00423-7>

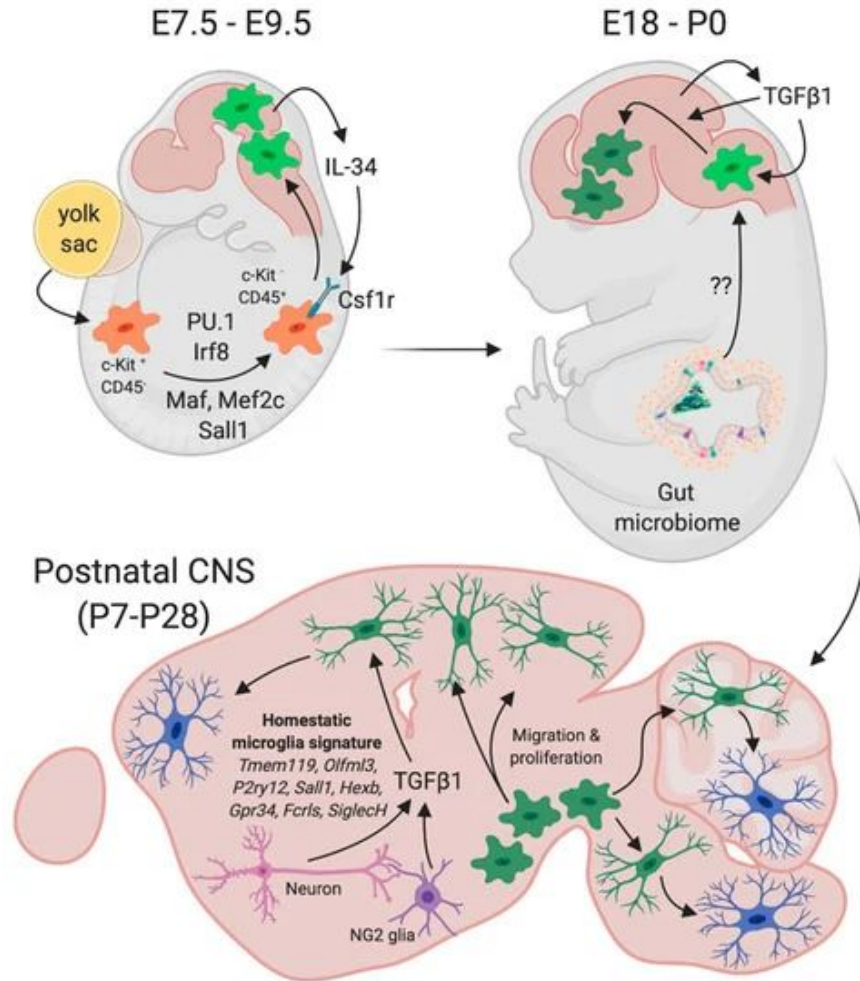
Astrocyta, oligodendroglia és ependyma fejlődése



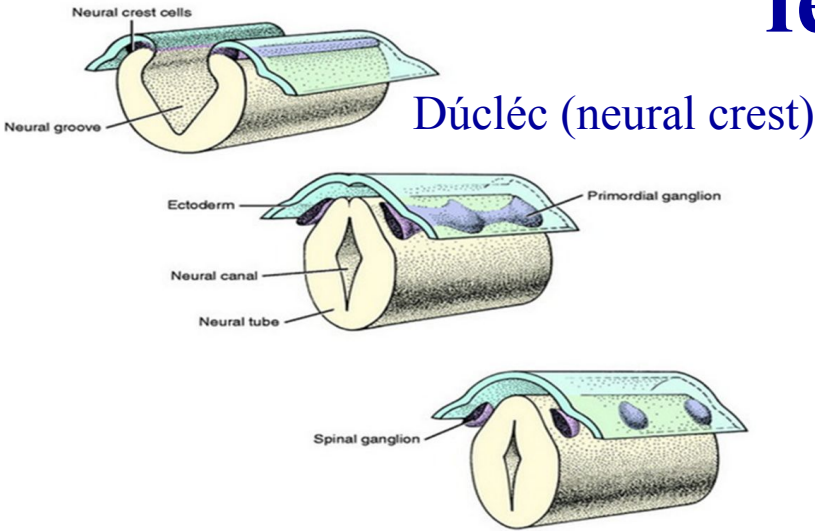
Mikroglia fejlődése



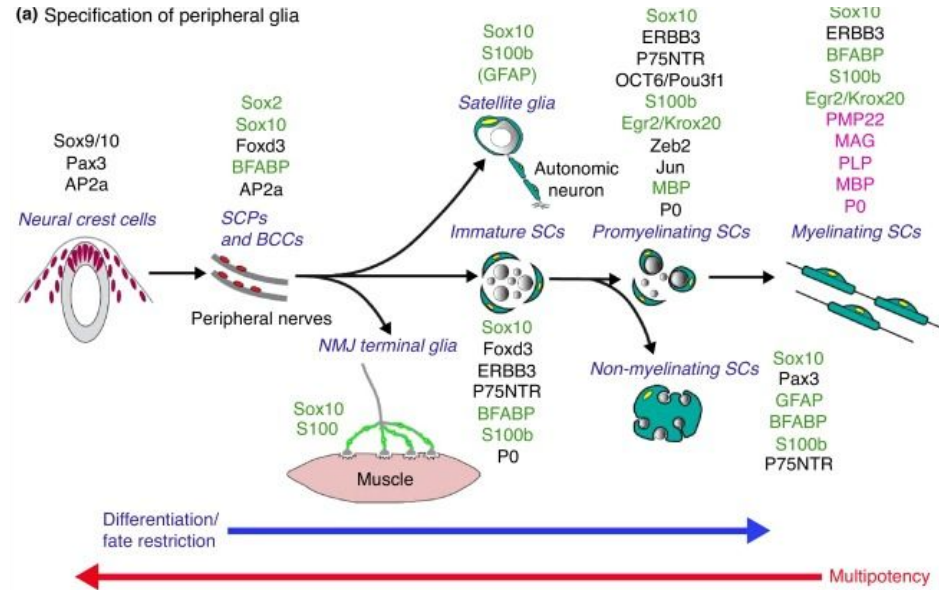
A szikhólyag falában lévő vérszigetekben (erythromyeloid prekursor sejtekből) keletkezik és vándorol a fejlődő idegrendszerbe. Oszródik és differenciálódik mikrogliává.



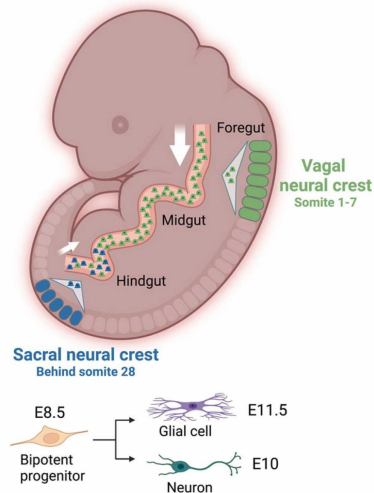
Schwann sejt, satellita sejt és enteralis glia fejlődése



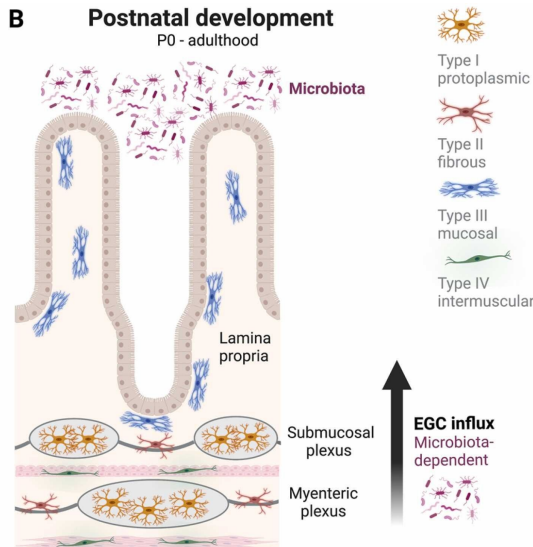
(a) Specification of peripheral glia



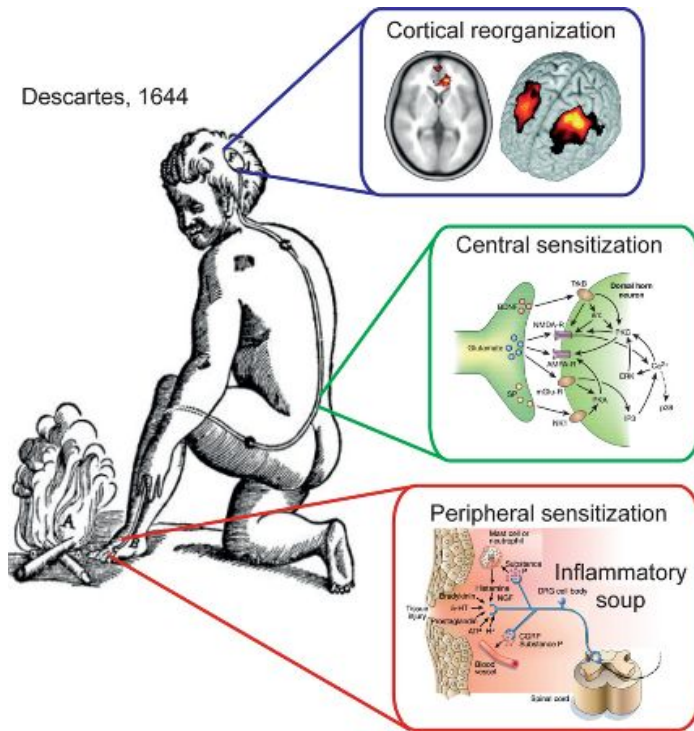
A Prenatal development
E8.5 - E14.5



B Postnatal development
P0 - adulthood



Mi történik krónikus fájdalomban?



Kortikális hálózatok átrendeződése

Leszálló kontroll és rendszer átrendeződése



Centrális szenzitizáció (gerincvelő és magasabb agyi központok) a központi idegrendszer **hyperexcitábilis (túlingerelt)** állapota létrejön, ami a nociceptív információ fokozott feldolgozását eredményezi.

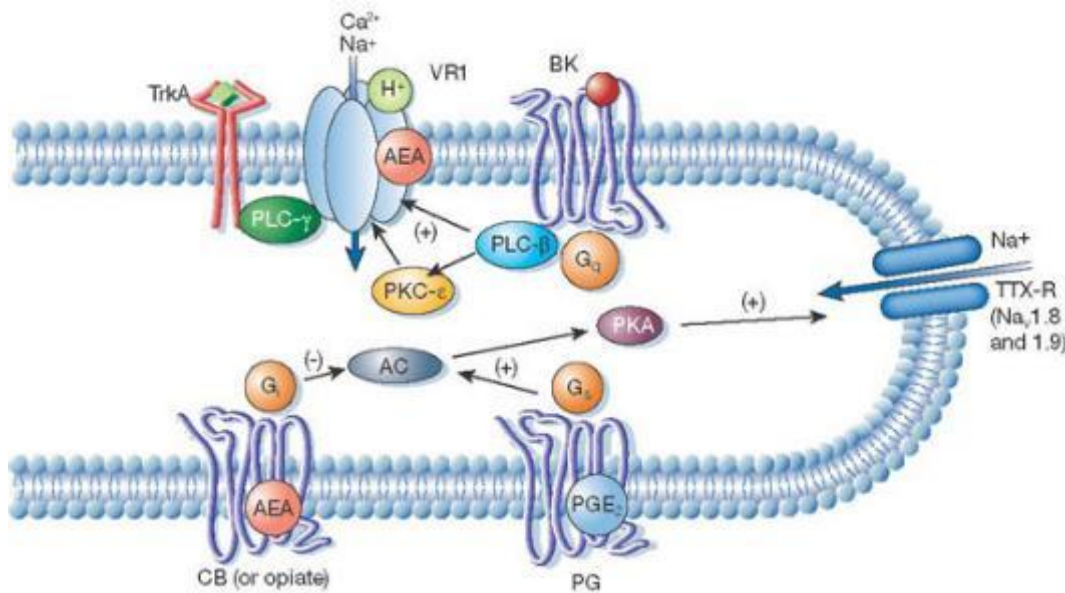


Megváltozott fájdalomérzékelés:

- **Hyperalgesia:** fájdalmat kiváltó stimulus hatására jelentkező fokozott fájdalom
- **Allodynia:** fájdalmat nem provokáló stimulus hatására jelentkező fájdalom
- **Spontán fájdalom**

Perifériás szenzitizáció Az érző neuronok hiperszenzitívvé és hiperexcitábilissá válása, ami lehetővé teszi a receptormolekulák folyamatos aktiválódását, ingerküszöbük csökkenését és a folyamatos ingerületvezetést.

Perifériás szenzitizáció



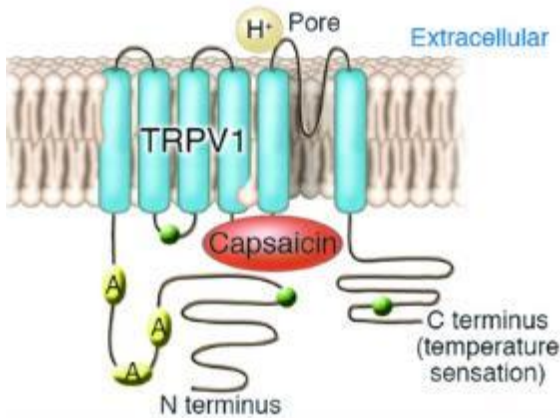
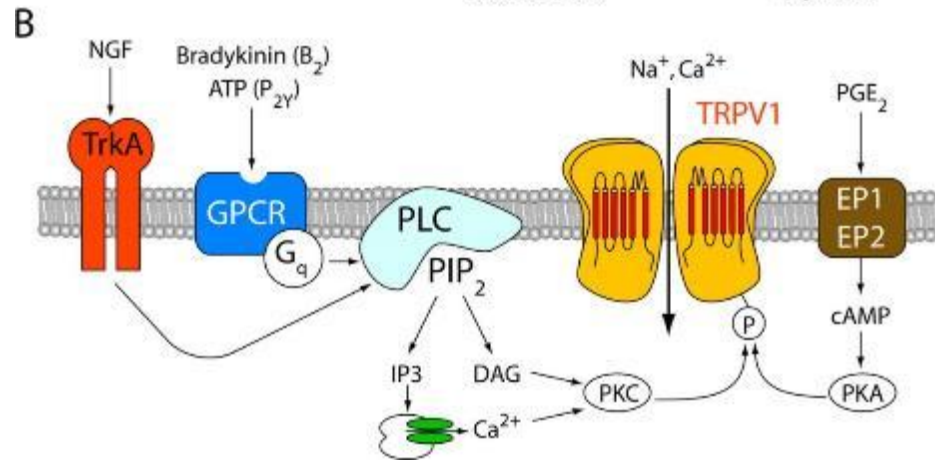
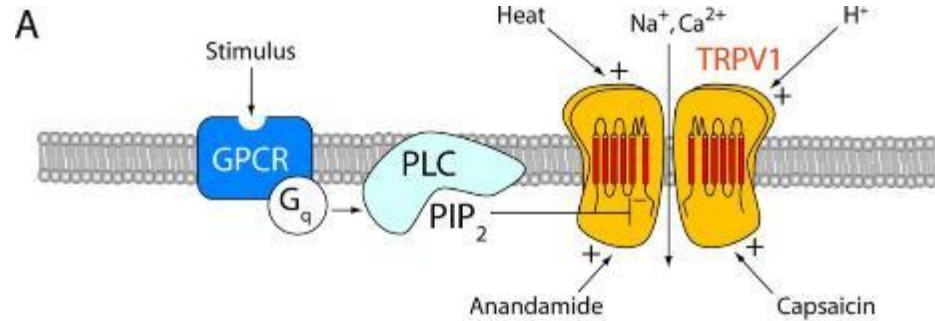
Az érző neuronok hiperszenzitívvé és hiperexcitábilissá válása, ami lehetővé teszi a

- a receptormolekulák **folyamatos aktiválódását, ingerküszöbük csökkenését**
- és a **folyamatos ingerületvezetést**

A szövetkárosodás vagy a gyulladásos folyamatok következtében a **nem neuronális sejtek (hízósejt, granulociták, makrofágok, endothel sejtek, fibroblastok)** illetve maguk az idegvégződések kémiai mediátorokat (proton, ATP, prostaglandinok, cytokinek, chemokinek, chemokinek) bocsátanak ki, amelyek legtöbbször receptormediált útvonalakon beindítják a

- a ligand vezérelt csatornák foszforilációját
- módosítják a nátrium csatornákat
- G protein kapcsolt szignalizációs útvonalak átrendeződését
- a transzkripciós változásokat

Transient Receptor Potential Vanilloid-1 (TRPV1)



Enterális glia és nociceptor szenzitiváció

Krónikus hasi fájdalommal küzd a populáció 10-15%-a.

Eredet: Irritábilis bél szindróma (IBS), gyulladásos bél szindrómák (IBDs), krónikus opioid használat (narkotikus bél szindróma)

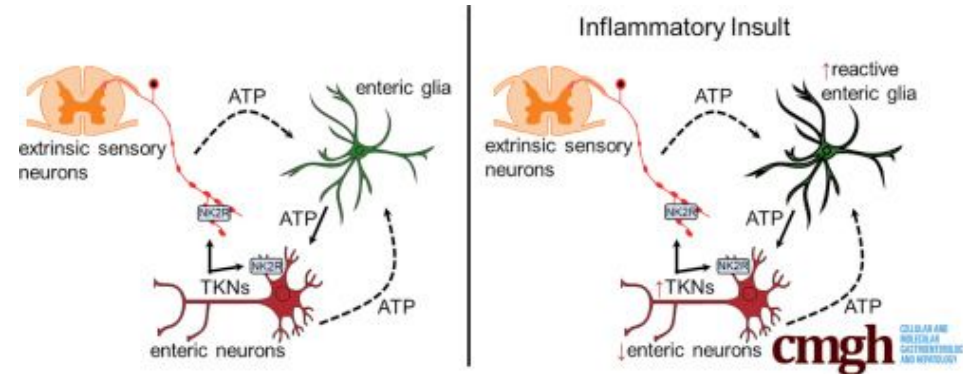
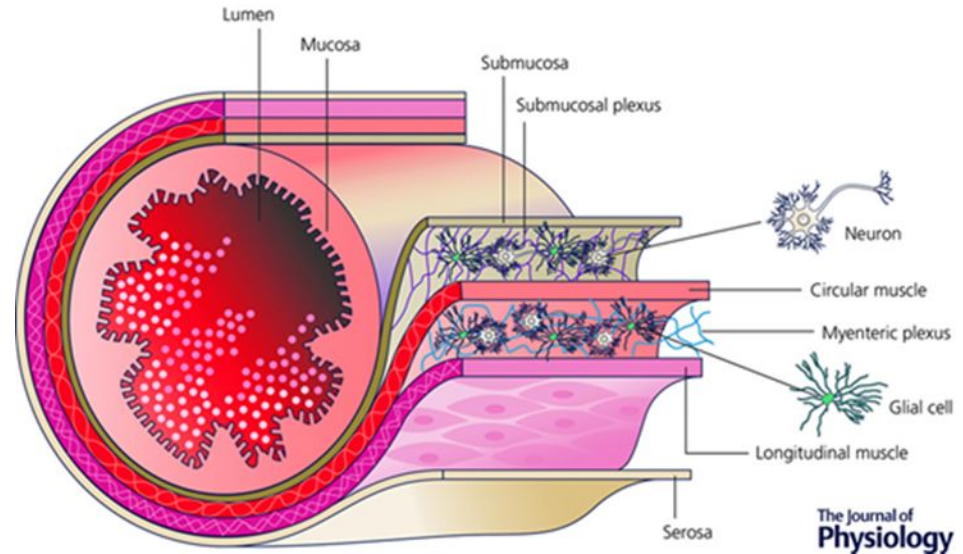
Terápia: gyulladáscsökkentés szalicilátokkal, szteroidokkal, immunmodulátorokkal, biológiai ágensekkel
fájdalomcsillapítás opioidokkal

Enterális glia szerepet játszik a nociceptorok szenzitivációjában

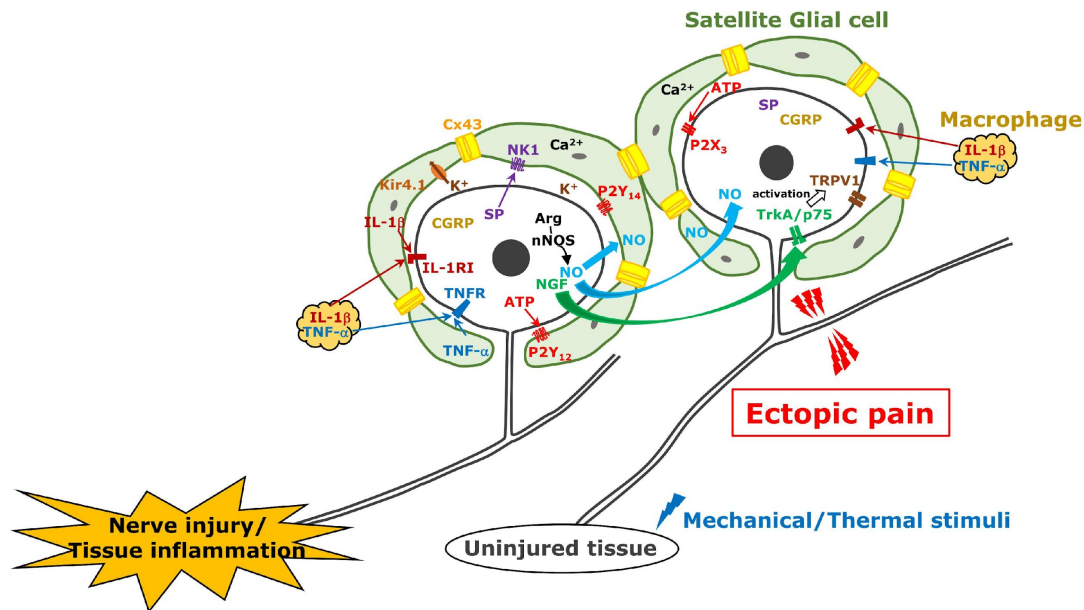
- ATP kibocsátással (purinerg mechanizmusok)
- Citokin szekrécióval (IL-6, IL-1 β)
- Neurotrop faktorok (BDNF, NGF, GDNF) kibocsátásával

Interakcióban van a mikrobiommal
Stress hatására fokozott az TLR4 kifejeződés (LPS kötés)

Krónikus opioid kezelés \rightarrow NO, prosztaglandin, excitatórikus aminosavak, ATP kibocsátás, proinflammatorikus citokin leadás \rightarrow perifériás szenzitiváció



Satellita sejt és fájdalom



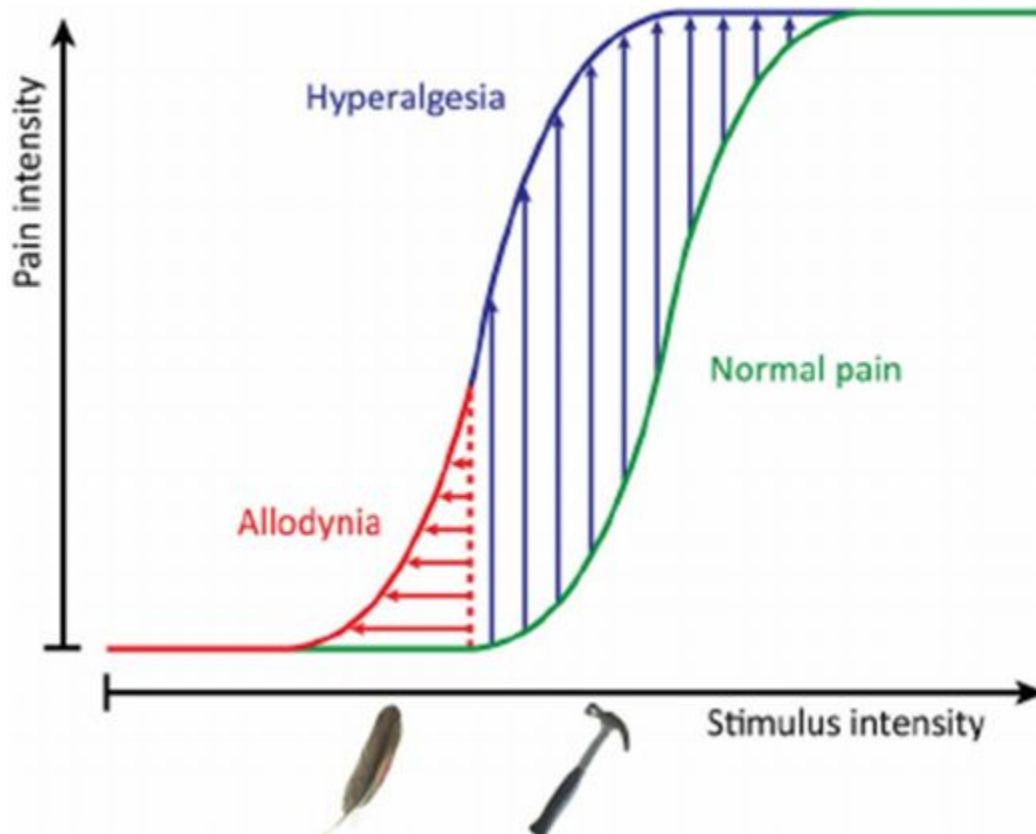
Front. Neurosci., 13 November 2019 Sec. Perception Science
Volume 13 - 2019 | <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01227>

Gyulladás, perifériás idegsérülést követő változások (mediátorok a sérült neuronokból):

- Glia markerek upregulációja (GFAP)
- Réskapcsolatok (gap junction) számának növekedése a satellita sejtek között (réskapcsolat blokkolása analgetikus hatású)
- Különböző neuronokat körbevevő satellita sejtek összekapcsolódása (egymásrahatás)
- Inward rektifikáló K csatornák visszavétele → emelkedő extracelluláris K⁺ szint → glutamát transzporter downregulációja → excitabilitás fokozódása
- Proinflammatorikus citokinek kibocsátása (TNF α , IL-1 β , IL-6)

Centrális szenzitizáció

- **A:** Az a folyamat, amelyen keresztül a központi idegrendszer **hyperexcitábilis (túlingerelt)** állapota létrejön, ami a nociceptív információ fokozott feldolgozását eredményezi.
- **B:** A nociceptív neuronok normál bemeneteikre adott **fokozott válaszkészsége.**

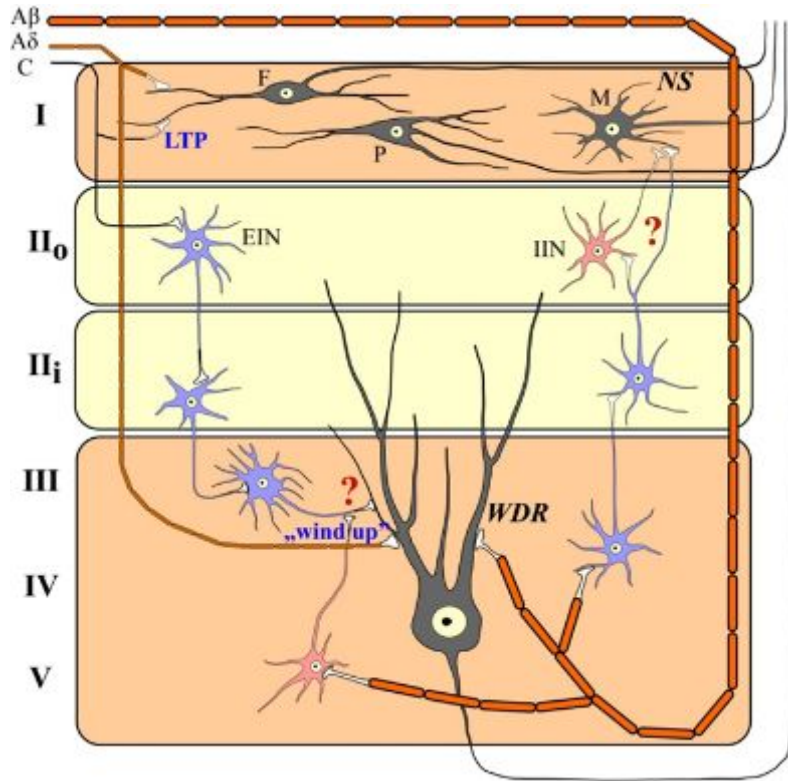


Centrális szenzitizáció tüneti manifesztációja: **secunder hyperalgesia, allodynia és spontán fájdalom**

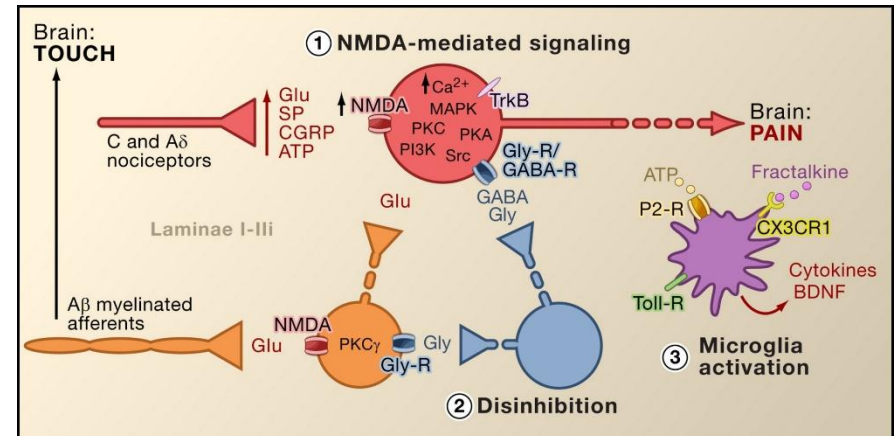
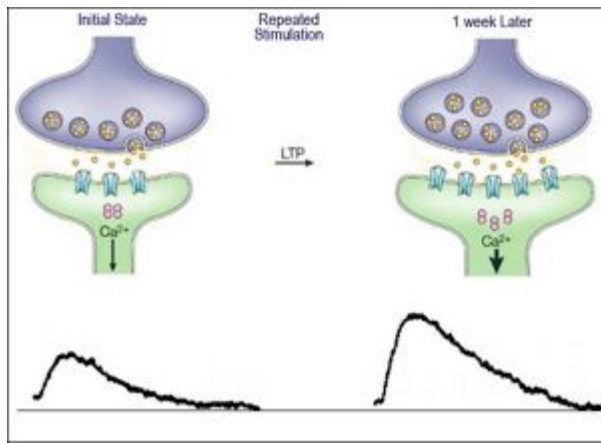
Hyperalgesia: fájdalmat kiváltó stimulusra adott fokozott fájdalomválasz (magnövekedett fájdalom)

Allodynia: fájdalmat nem kiváltó stimulusra megjelenő fájdalom

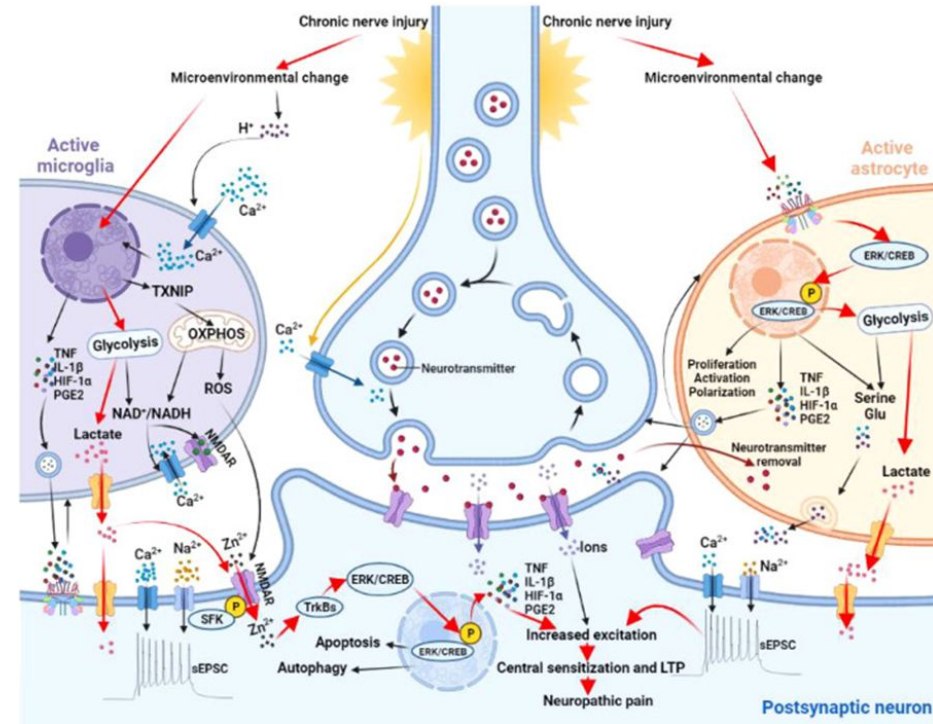
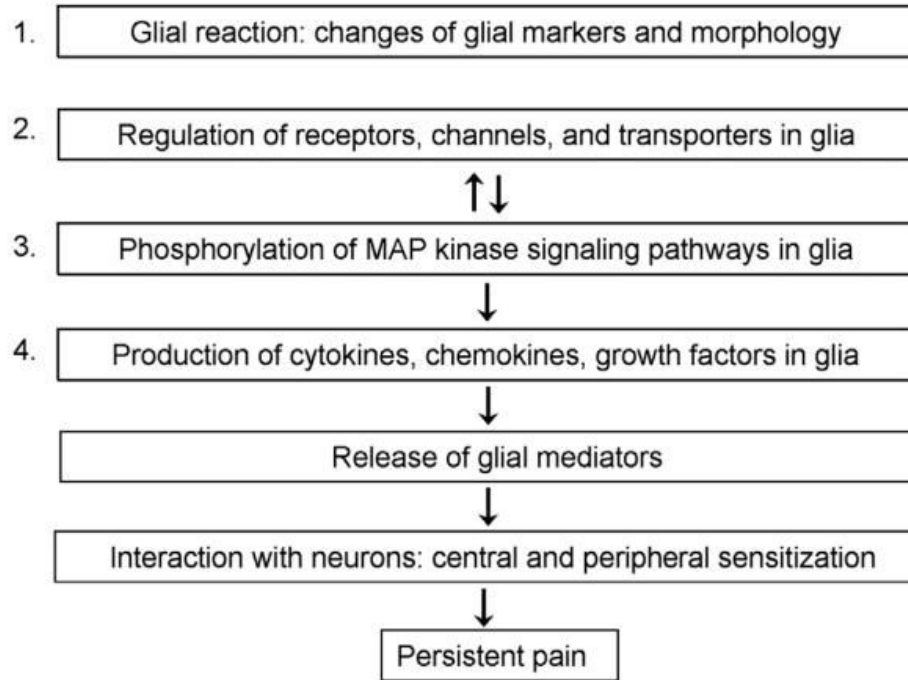
Lehetséges mechanizmusok



- LTP
- Feszültségfüggő nátrium és kálium csatornák expressziójának megváltozása
- Gátló kontroll megszűnése
- A leszállórendszer aktivációjának eltolódása a serkentés irányába
- Poliszinaptikus útvonalak megnyílása
- Glia aktiváció



Glia aktiváció lépései



1. Glia markerek upregulációja (GFAP, IBA) és morfológiai változások (hipertrofia, nyúlványok visszahúzása/növekedése)
2. Receptorok upregulációja (ATP receptorok, chemokine receptorok, Toll-like receptorok)
3. Intracelluláris szignalizációs útvonalak aktivációja (mitogen activated protein kinase-ok foszforilációja)
4. Glia transzmitterek/mediátorok kibocsátása (citokinek, chemokinek, növekedési faktorok)

Gyulladás a központi idegrendszerben

“A glia sejtek szimfóniája”

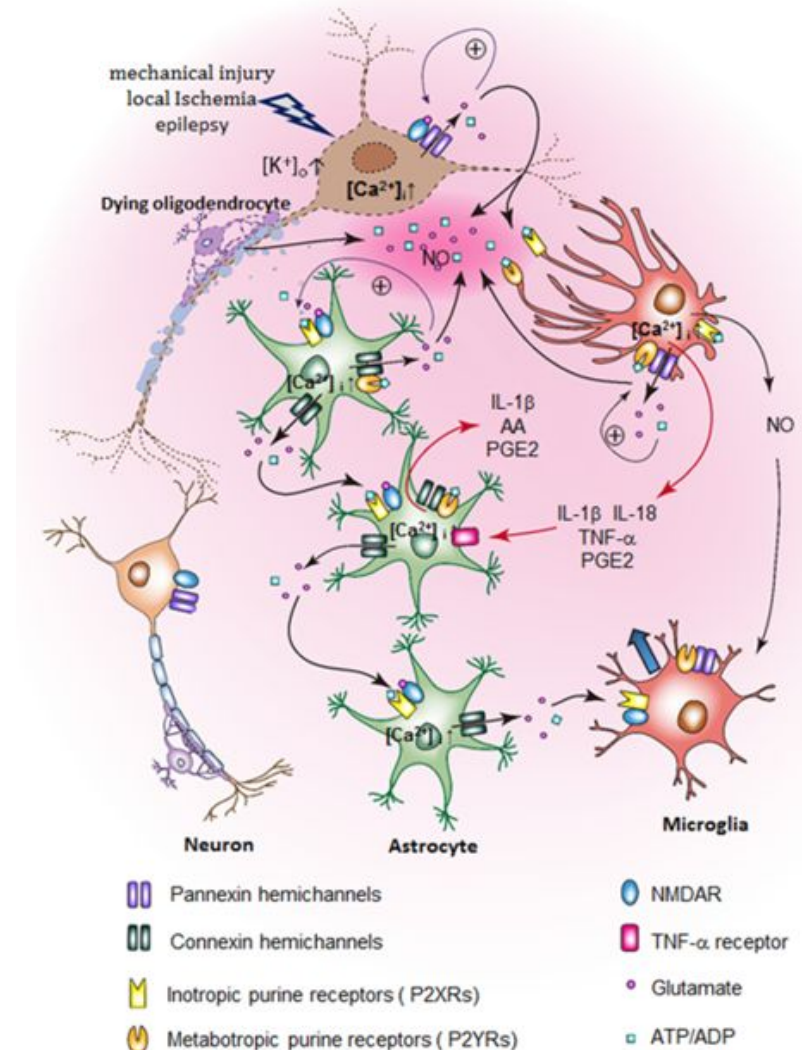
Az idegszövet gyulladása (neuroinflammáció) egy összetett naïve/saját immunválasz fertőzések megszüntetésére, patogének, sejtörmelékek, hibás fehérjék eliminációjára. Krónikussá válása szöveti károsodáshoz neurológiai betegségekhez vezet.

Sérülés, lokális ischemia, epilepsziás roham, glutamát toxicitás ATP valamint glutamát szivárgást és NO kibocsátást eredményez.

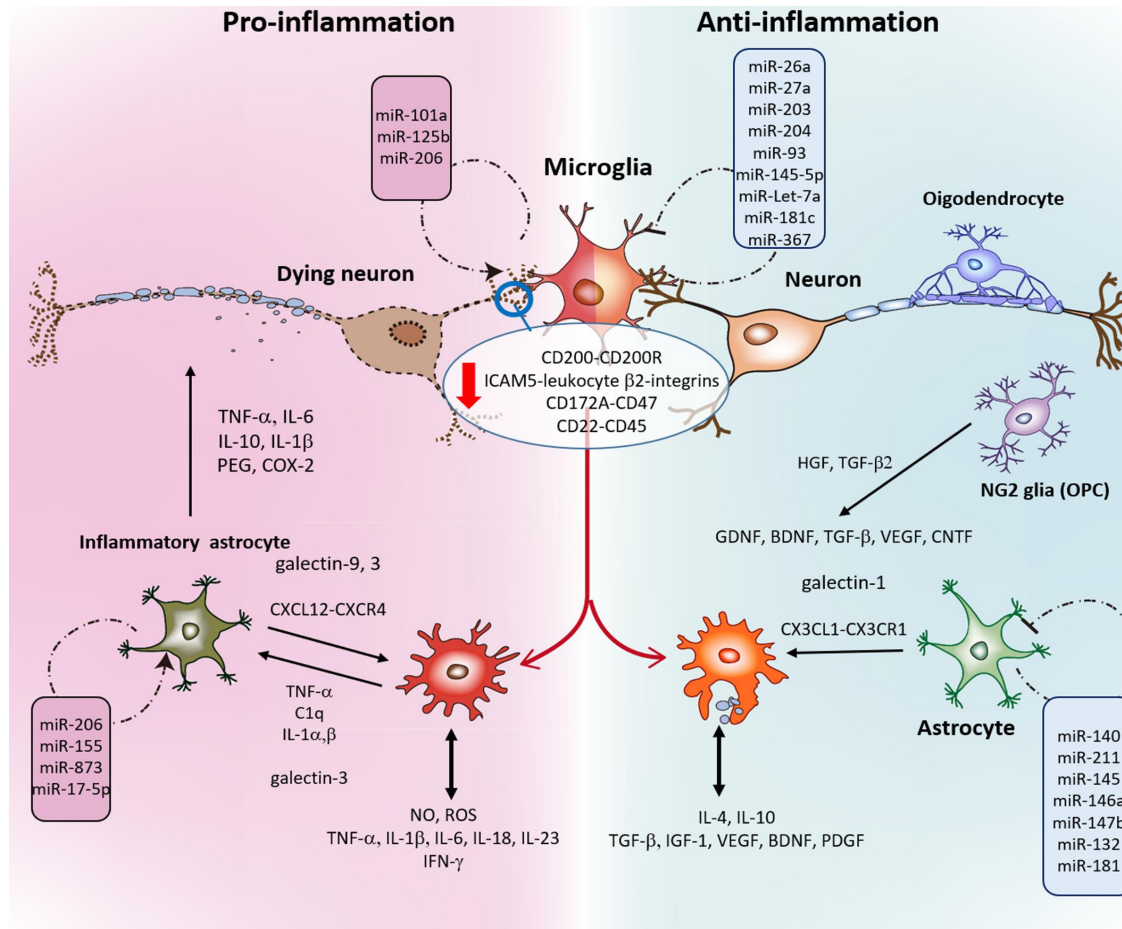
1. Az első hegedűs a szimfónikus zenekarban a mikroglia, ami elsődlegesen P2Y12R metabotrop és P2X4R ionotrop purinerg receptorokon keresztül aktiválódik. Beindul az NLRP3 inflammasoma/caspase-1 aktiváció és proinflammatorikus citokinek IL-1 β , IL-18 szekréciója.

2. Emelkedő ATP P2Y1receptoron keresztül, proinflammatorikus citokinek IL-1 β , TNF α , citokin receptorokon keresztül beindítják az asztrociták arachidonsav, PGE2, ATP kibocsátását, ami autokrin és parakrin módon aktiválja a sejteket további ATP és glutamát kibocsátásra. Hosszan elnyújtott aktiváció és szignalizáció indul...

Sérülés és patogén asszociált molekuláris mintázatfelismerő receptorok (pl. TLR család) aktivációja proinflammatorikus citokinek (IFN- α , IFN- β , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF- α) valamint reaktive oxigén (ROS) and chemokinek szekréciójával indítják a folyamatot.



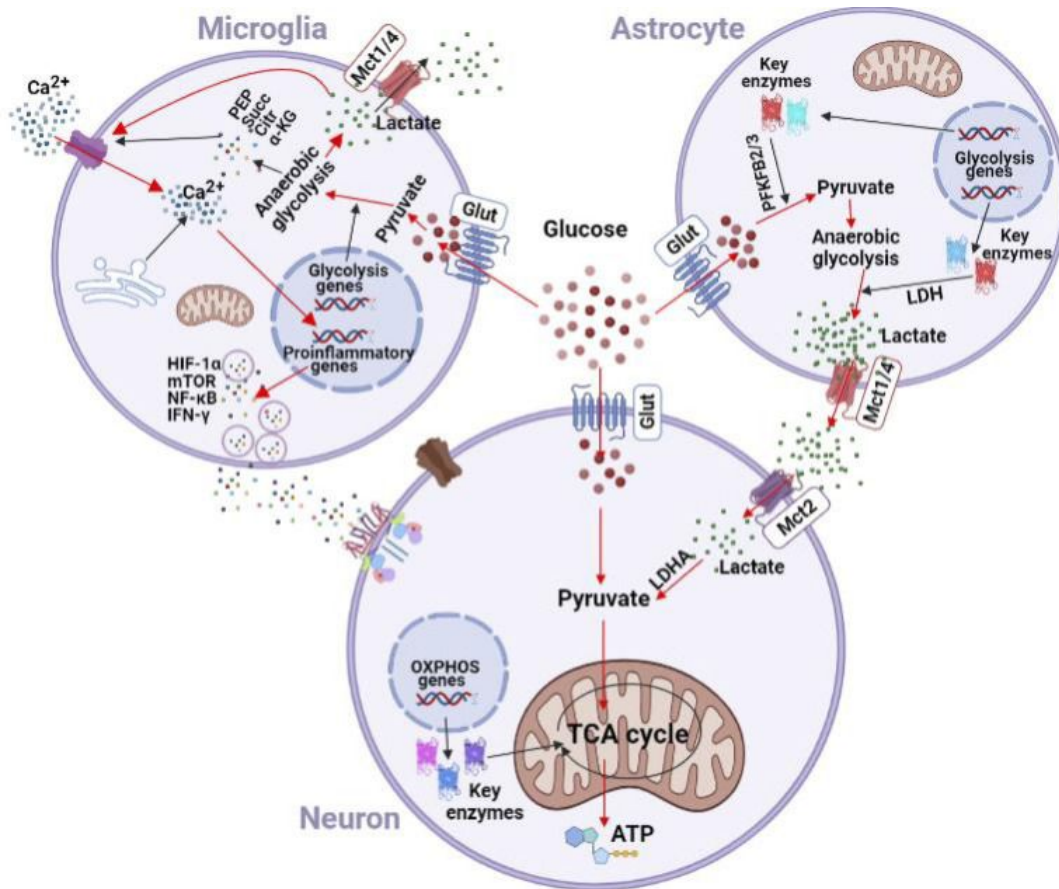
Egyensúly a rendszerben



Glia, Volume: 67, Issue: 6, Pages: 1017-1035, First published: 11 December 2018, DOI: (10.1002/glia.23571)

Az idegrendszer gyulladásának szimfóniáját intracelluláris feedback mechanizmusok sejt-sejt közötti interakciók vezényelik.

Interakciók

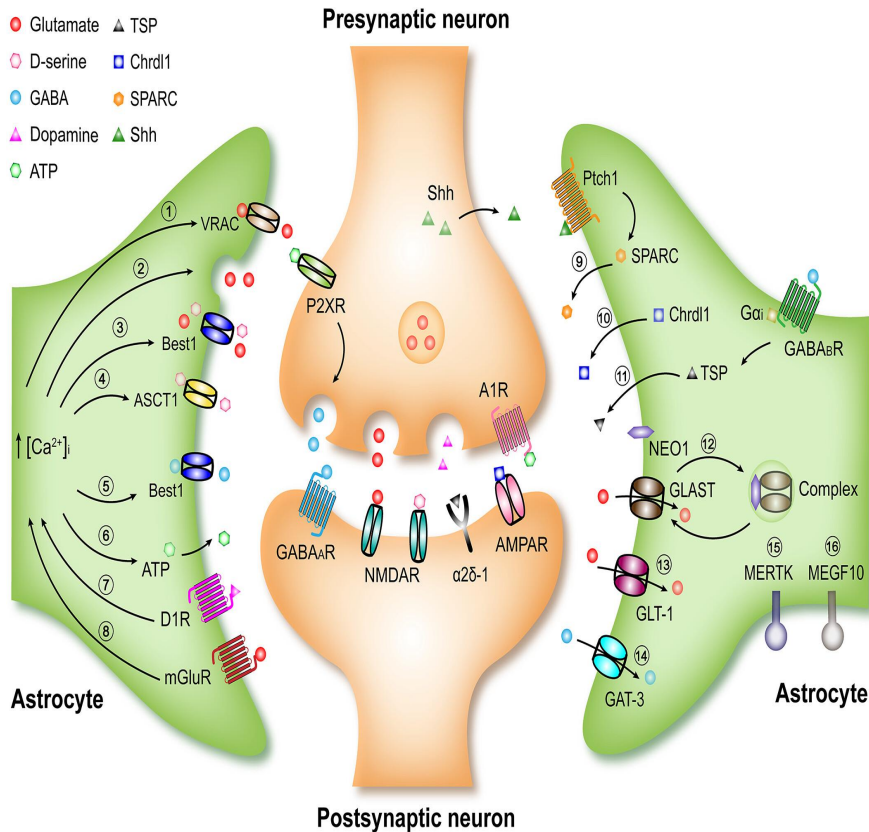


Neuron – glia

Glia-glia

Glia-neuron

Asztrociták és a szinaptikus plaszticitás



Neuronális aktiváció (glutamát, dopamin) → intracelluláris Ca^{2+} emelkedés → gliotranszmitter kibocsátás

glutamát, D-szerin → NMDA receptor aktiváció és LTP indukció

GABA → poszt-szinaptikus $GABA_A$ R-on hatva gátolja a szinaptikus transzmissziót

ATP → modulálja a transzmitter kibocsátást

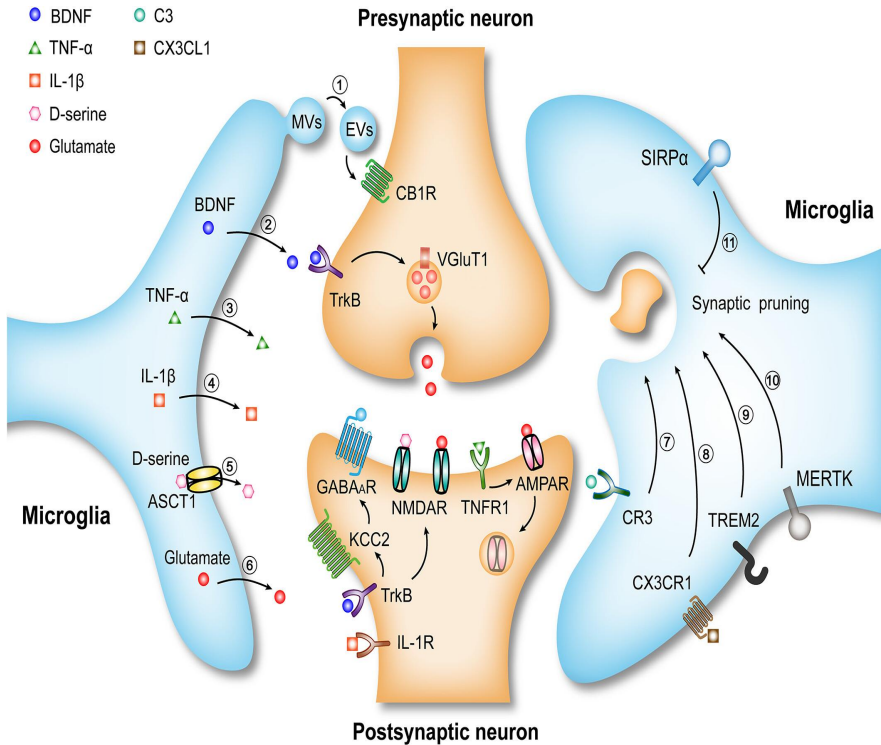
ECM fehérjék szintézise → szinapszis kialakítás stabilizálás

Glutamát transzporterek (GLAST, GLT-1) → glutamát visszavétele

GAT-3 → GABA visszavétele

Szinapszisok fagocitálása

Mikroglia és a szinaptikus plaszticitás



Mikroglia extracelluláris vezikulákat (EV) cytokineket és transzmittereket képes kibocsátani.

EV \rightarrow preszinaptikus vezikula kibocsátást fokozza

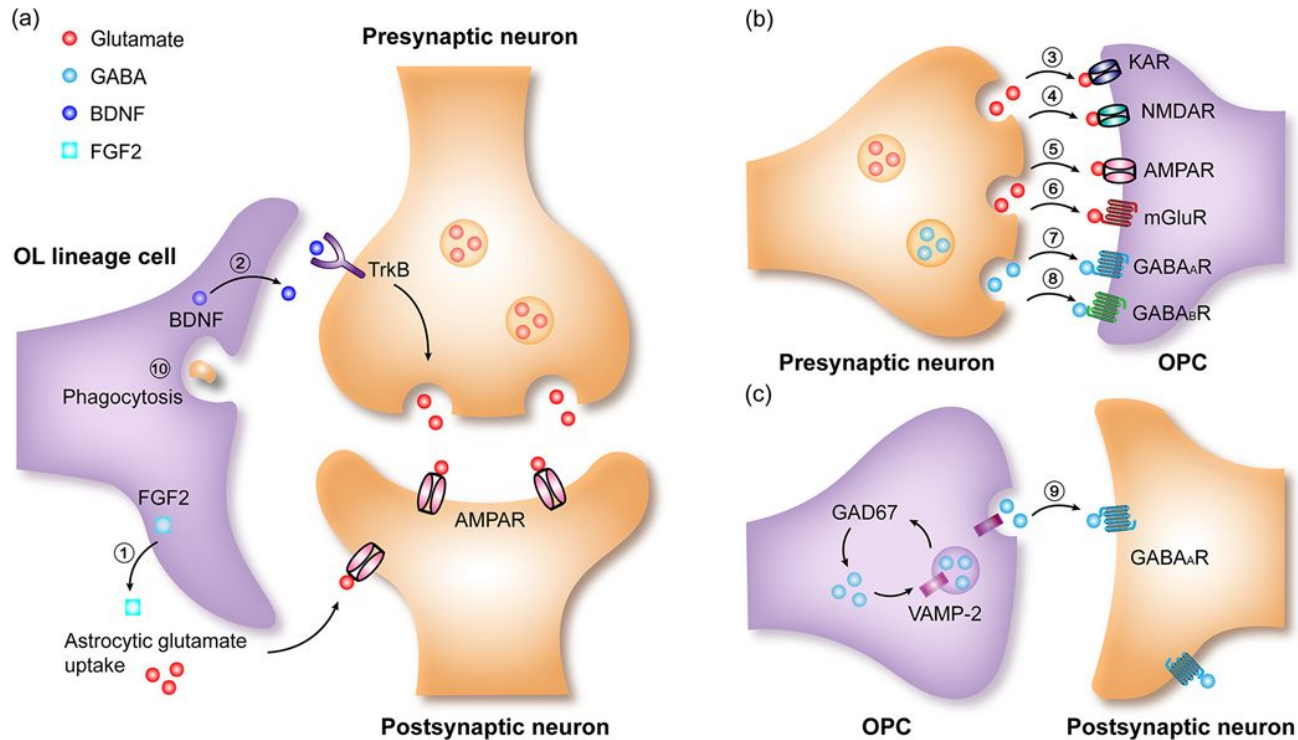
BDNF \rightarrow TrkB szignalizáción keresztül (NMDA receptor, Vglut1, KCC2) befolyásolja a serkentő és gátló neurotranszmissziót

TNF α \rightarrow AMPA receptor internalizáció által csökkenti a serkentő szinaptikus transzmissziót

IL-1 β \rightarrow LTP indukció

Szinapszisok eliminációja

NG2 és a szinaptikus plaszticitás



Egy- és kétirányú szinaptikus kapcsolat glutamát és GABA-erg neuronokkal

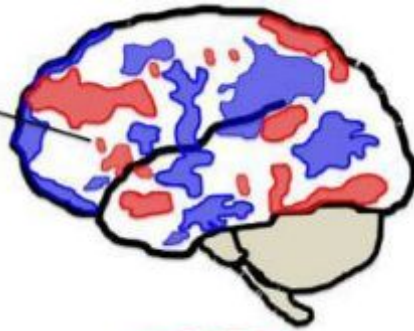
FGF2 → AMPA receptor mediált szinaptikus transzmisszió fenntartása

Szinapszisok bekebelezése

Kortikális átrendeződés

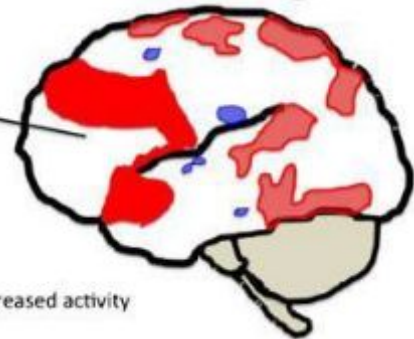
Healthy

Balance of activity of neural activity in multiple regions of the brain.



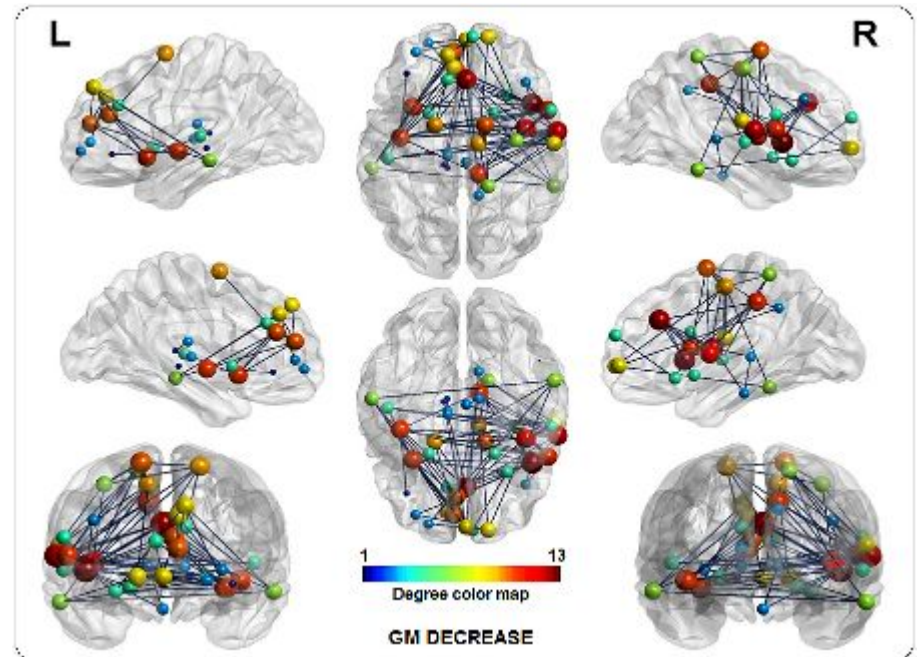
Chronic Pain

Over-activity in the mPFC, IC, and ACC regions of the brain.
No balance of areas without activity.



Key

 Increased activity  Decreased activity



Sueki et al: Physical Therapy Reviews 2014 VOL. 19 NO.5

NeuroImage: Clinical Volume 18, 2018, Pages 15-30

A szinaptikus transzmisszió megváltozása bizonyos szinaptikus kapcsolatok megerősödéséhez, mások gyengüléséhez vezet. Az emocionális agyterületek aktivitása dominál a szenzoros diszkriminatív területek aktivitása felett.



Köszönöm a figyelmet!

Rudolf Virchow
(1821-1902)

„The task of science, therefore, is not to attack the objects of faith, but to establish the limits beyond which knowledge cannot go and found a unified self-consciousness within these limits.”

Credit: Jonathan Cohen/NIH