

Adultna neurogeneza – naglasak na subgranularnu i subventrikularnu zonu u sisavaca

Adult neurogenesis – accent on subgranular and subventricular zone in mammals

Tanja Grubić Kezele^{1*}, Ariana Fužinac-Smojver², Božena Ćurko-Cofek¹, Hrvoje Jakovac¹, Kornelija Turković³

¹Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Katedra za temeljne medicinske znanosti, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

³Preddiplomski stručni studij fizioterapije, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Sažetak. Donedavno se smatralo da se živčane stanice prestaju dijeliti u ranoj postnatalnoj životnoj dobi, no posljednjih 20 godina mnoga istraživanja na tom polju dokazala su suprotno. Neurogeneza u odraslom mozgu dokazana je u većine sisavaca, uključujući i čovjeka. Proces se u fiziološkim uvjetima spontano odvija pretežno u dvjema germinativnim regijama u mozgu u kojima se nalaze neuralne matične stanice; u subgranularnoj zoni dentatne vijuge hipokampusa te subventrikularnoj zoni lateralnog ventrikula. Neuralne matične stanice u njima imaju veću sposobnost proliferacije i diferencijacije prema novim budućim neuronima, astrocitima i oligodendrocitima u odnosu na neuralne matične stanice drugih područja živčanog sustava. Sposobnost proliferacije i regeneracije koju ove dvije „niše“ posjeduju ima važnu ulogu u prilagodbi mozga na vanjske podražaje tijekom odrastanja i sazrijevanja, što se naziva plastičnošću mozga. Germinativne „niše“ u mozgu su specifičan mikrookoliš u kojem se uskom interakcijom specifičnih proneurogenetskih čimbenika i rezidentnih neuralnih matičnih stanica te krvožilja stvaraju strogo kontrolirani uvjeti koji omogućuju proliferaciju, diferencijaciju, migraciju i sazrijevanje neuroblasta ili glioblastate preživljenje i integraciju novonastalih neurona i glijalnih stanica u postojeće sinaptičke mreže u mozgu. U slučaju narušavanja homeostaze tih i drugih germinativna središta u mozgu, dolazi do pojave raznih psihoneuroloških poremećaja. Boljim razumijevanjem funkcioniranja germinativnih mikrookoliša u mozgu otvaraju se nove mogućnosti u neuroznanosti u pravcu manipuliranja adultnom neurogenezom potičući stvaranje neurona *de novo* te na taj način liječenja spomenutih psihoneuroloških poremećaja.

Ključne riječi: adultna neurogeneza; neuralne matične stanice; subgranularna zona; subventrikularna zona

Abstract. Till recently was assumed that neural cells stop dividing in early postnatal period of life, but last two decades large amount of researches on that field proved contrary. There are evidences confirming existence of adult neurogenesis in most mammalian species, including humans. This process occurs spontaneously in physiological terms in two germinal brain regions containing neural stem cells; in subgranular zone of hippocampal dentate gyrus and subventricular zone of lateral ventricle. Neural stem cells in this germinal regions possess higher proliferative and differential capacity toward new future neurons, astrocytes and oligodendrocytes than neural stem cells from other regions in nervous system. Proliferative and regenerative power of this two niches has important role in brain adjustment to exterior stimuli during life which is called neuroplasticity. Germinal niches in brain are specific microenvironment in which close interaction of specific proneurogenic factors and resident neural stem cells and blood vessels form strictly controlled conditions providing neuroblast and glioblast proliferation, differentiation, migration and maturation and also survival and integration of newly created neuron or glial cell in existing brain synaptic circuits. In case of harming this and other germinal brain centers different psychoneurologic disorders occur. Better understanding of germinal microenvironment function in human brain opens a new possibilities in neuroscience for creating a therapy based on adult neurogenesis manipulation through creating neurons “*de novo*”.

Key words: adult neurogenesis; neural stem cells; subgranular zone; subventricular zone

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Tanja Grubić Kezele, dr. med.
Zavod za fiziologiju i imunologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: tanja.grubic@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

NEUROGENEZA

Višestanični organizmi nastali su od oplođene jajne stanice koja predstavlja jednu multipotentnu matičnu stanicu. Nakon diobe, iz nje nastaju sve specijalizirane stanične linije. U nekim je tkivima populacija matičnih stanica prisutna i u adultno doba, te se iz nje u određenim uvjetima mogu stvarati nove stanice¹.

Proces pri kojem se živčane stanice stvaraju iz neuralnih matičnih (engl. *neural stem cells*; NSCs) i neuralnih progenitorskih stanica (engl. *neural progenitor cells*; NPCs) naziva se neurogeneza. Najaktivnija je u prenatalno doba, tijekom kojeg je razvoj mozga najintenzivniji. NSCs su samoobnavljajuće, multipotentne stanice koje određuju osnovni fenotip živčanog sustava¹. Za razliku od NSCs, neuralne progenitorske stanice, koje iz njih nastaju nesimetričnom diobom, specifično se diferenciraju u pravcu ciljnih stanica. Osim toga, u usporedbi s NSCs, one imaju ograničen broj dioba². Iz NPCs mogu se stvarati neuroblasti i glioblasti, koji zatim kao svoje potomke daju neurone, odnosno oligodendrocite i astrocite³⁻⁵. Iako većina neurona nastaje prije rođenja i ne mijenja se tijekom života, dokazano je da se u odraslih sisavaca i čovjeka, pod utjecajem odgovarajućih podražaja, NSCs mogu aktivirati i zamijeniti propale ili oštećene živčane stanice diferencirajući se u glija stanice ili neurone¹.

ADULTNA NEUROGENEZA

Donedavno se smatralo da živčani sustav nema sposobnost regeneracije, odnosno da u postnatalnom i adultnom periodu života stvaranje novih živčanih stanica u mozgu, koje bi nadomjestile umiruće, nije moguće. No, utvrđeno je da se stvaranje neurona iz NSCs i NPCs nastavlja u pojedinim regijama mozga i u odraslom mozgu, što je dokazano na pokusnim životinjama, ali i u čovjeka^{6,7}. Prva saznanja o tome da mozak može stvarati nove neurone dobivena su 1962. godine, kada je Joseph Altman otkrio proliferaciju neuroblasta u moždanoj kori odraslih štakora⁸ te proliferaciju neurona u dentatnoj vijugi hipokampusa⁷. Adultna neurogeneza primarno se odvija u dvjema regijama mozga u većine sisavaca, uključujući čovjeka^{6,7}: u subgranularnoj zoni dentatne vijuge

(DG, engl. *dentate gyrus*) hipokampusa (slika 1, slika 2)^{9,10} i u subventrikularnoj zoni koja okružuje lateralne ventrikule (uglavnom u prednjem dijelu ventrikula) (slika 3, slika 4)¹¹.

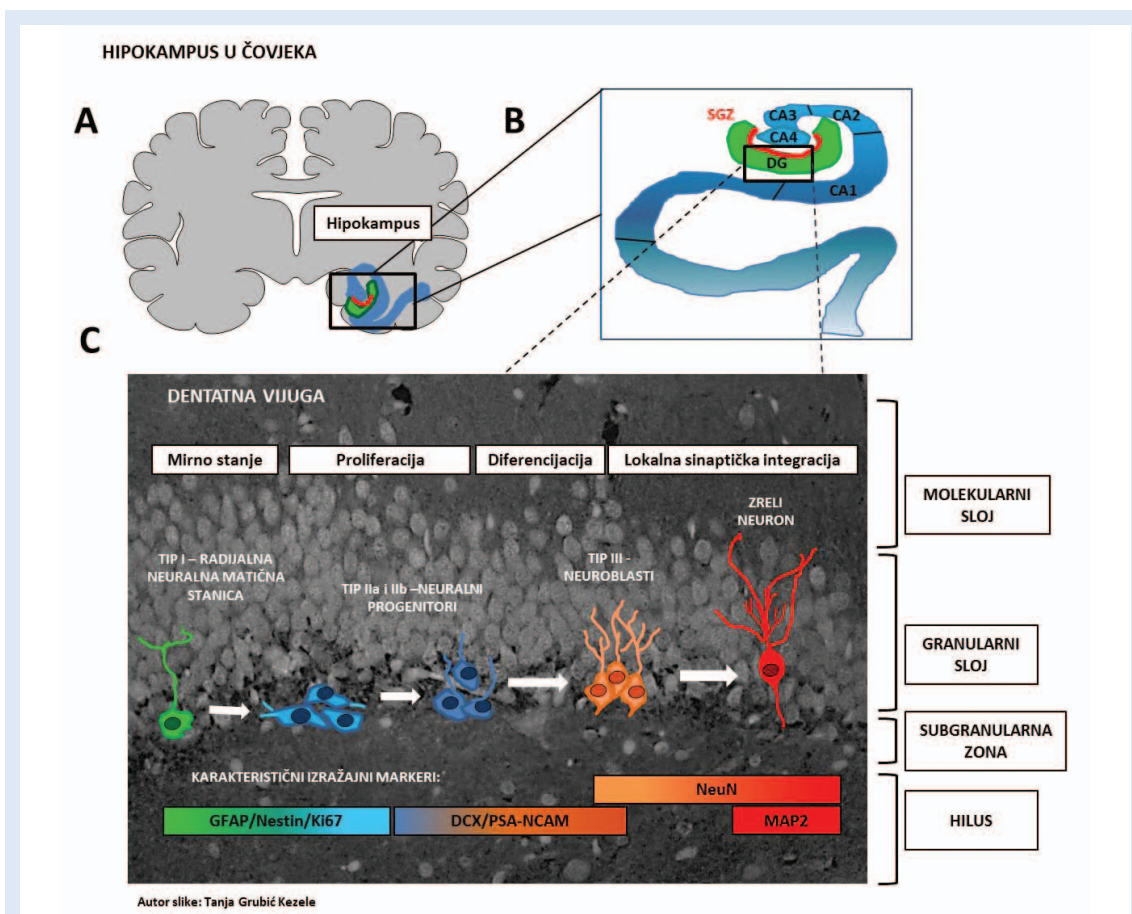
Iako je adultna neurogeneza pretežno ograničena na ova dva područja, NSCs postoje i u drugim područjima središnjeg živčanog sustava (SŽS), poput neokorteksa, striatuma, amigdale, substancije nigre, subkaloznog područja, talamusa, Purkinjeovog sloja maloga mozga te subventrikularne zone duž ostalih ventrikula, uključujući treći i četvrti

Adultna neurogeneza pretežno se odvija u dvjema regijama mozga u većine sisavaca, uključujući čovjeka: u subgranularnoj zoni dentatne vijuge (DG, engl. *dentate gyrus*) hipokampusa i u subventrikularnoj zoni koja okružuje lateralne ventrikule (uglavnom u prednjem dijelu ventrikula).

ventrikul u mozgu i središnji kanal leđne moždine. Iste stanice postoje i unutar perifernog živčanog sustava poput trigeminalnog ganglija, živčanog sustava crijeva itd.^{10,12}

Također, novija istraživanja ukazuju na postojanje i treće germinativne „niše“ u hipotalamusu koja ima važnu ulogu u održavanju homeostaze tjelesnog metabolizma. Budući da hipotalamična adultna neurogeneza može biti stimulirana različitim vanjskim čimbenicima kao što je vrsta prehrane, hormoni i dr., ukazuje na potencijalna lječidbena otkrića za mnoge metaboličke poremećaje. No još uvijek se smatra da NSCs u tom području, kao i u ostalim gore navedenima, posjeduju nizak stupanj spontane proliferacije u fiziološkim uvjetima u odnosu na onaj u SVZ-u i SGZ-u, te uglavnom bivaju potaknute u bolesti^{13,14}. Iz tog razloga, a ujedno i zbog važnosti reguliranja tjelesne homeostaze koja zaslužuje posebnu obradu, u daljnjem tekstu osvrst će biti samo na primarne dvije germinativne regije (SVZ i SGZ).

U SGZ-u nastaju neuroblasti iz kojih sazrijevaju novi glutamatni granularni neuroni te ostaju lokalno u DG-u, odnosno migriraju samo nekoliko mikrometara radialno iz SGZ-a u granularni sloj (slika 1c, slika 2c). Neuroblasti subventrikularne zone migriraju tangencijalno putem rostralne migracijske struje (RMS, engl. *rostral migratory*

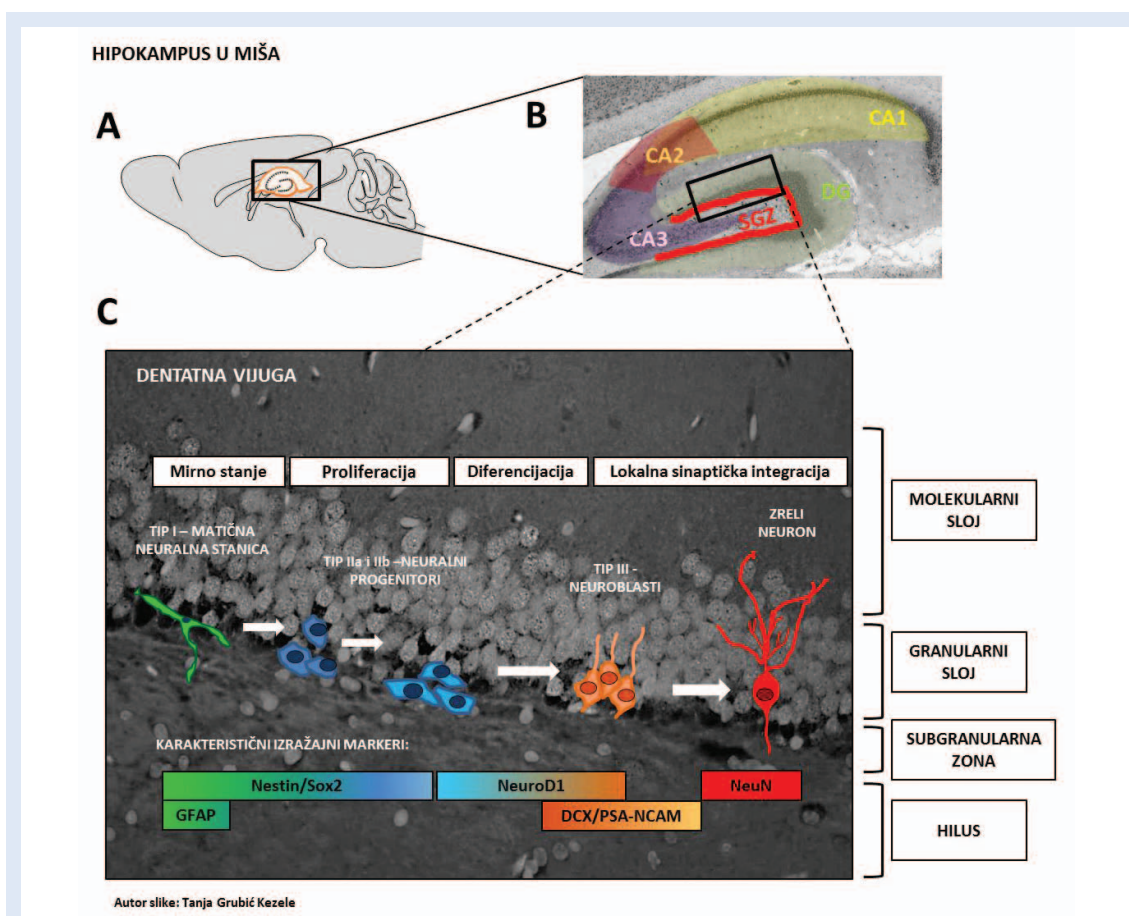


Slika 1. Hipokampus u čovjeka. A) Frontalni presjek mozga s prikazom hipokampusa; B) Dijelovi hipokampusa: CA1 (lat. cornu ammonis 1), CA2, CA4, DG (engl. dentate gyrus), SGZ (engl. subgranular zone); C) Prikaz pojedinih faza adultne neurogeneze u dentatnoj vijugi po slojevima i razvojnim fazama: neuralna matična stanica (tip I) iz mirujućeg stanja u SGZ-u s ispoljenim markerima GFAP (engl. glial fibrillary acidic protein), Nestin (engl. neuroectodermal stem cell marker) i Ki67 prijelazi u neuralne progenitore tipa IIa s istoimenim ispoljenim markerima i tipa IIb s ispoljenim markerima DCX (engl. doublecortin) i PSA-NCAM (engl. polysialylated-neural cell adhesion molecule) koji proliferiraju i diferenciraju se u neuroblaste (tip III). Neuroblaste kao nezreli neuroni s ispoljenim markerima DCX, PSA-NCAM i NeuN (engl. neuronal nuclei) migriraju prema granularnom sloju te u konačnici postanu zreli neuroni s ispoljenim markerima NeuN i MAP2 (engl. microtubule-associated protein 2) koji se integriraju u postojeću neuronsku mrežu.

stream) prema olfaktornom bulbusu (OB) (slika 4a), gdje sazrijevaju u olfaktorne neurone u većine sisavaca¹⁰. Istraživanja adultne neurogeneze daleko su opsežnija u sisavaca, ponajviše glodavaca, u

odnosu na ona u čovjeka, no unatoč tome ipak postoji dovoljno dokaza o stvaranju novih neurona u ljudskom mozgu, posebice u hipokampusu^{15,16}. Razlog malom broju istraživanja na ljudskom mozgu je etičke prirode te su iz tog razloga laboratorijske životinje daleko pristupačnije za istraživanje. U novije vrijeme istraživanja su usmjerena u pravcu razvoja metoda mjerenja razine neurogenetske aktivnosti u ljudskom mozgu *in vivo*, npr. koristeći neinvazivnu magnetsku rezonanciju¹⁷. Istraživanja u čovjeka pokazuju razlike u intenzitetu stvaranja novih neurona u germinativnim regijama mozga u usporedbi s drugim sisavcima. Naime, neurogeneza u ljudskom hipokampusu in-

Poremećaji koji koreliraju sa smanjenom adultnom neurogenezom su bolesti ovisnosti, poremećaji raspoloženja, kao što su kronični sindrom stresa, depresija i shizofrenija, zatim epileptični poremećaji te neurodegenerativne bolesti poput Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, multiple skleroze, Huntingtonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze.



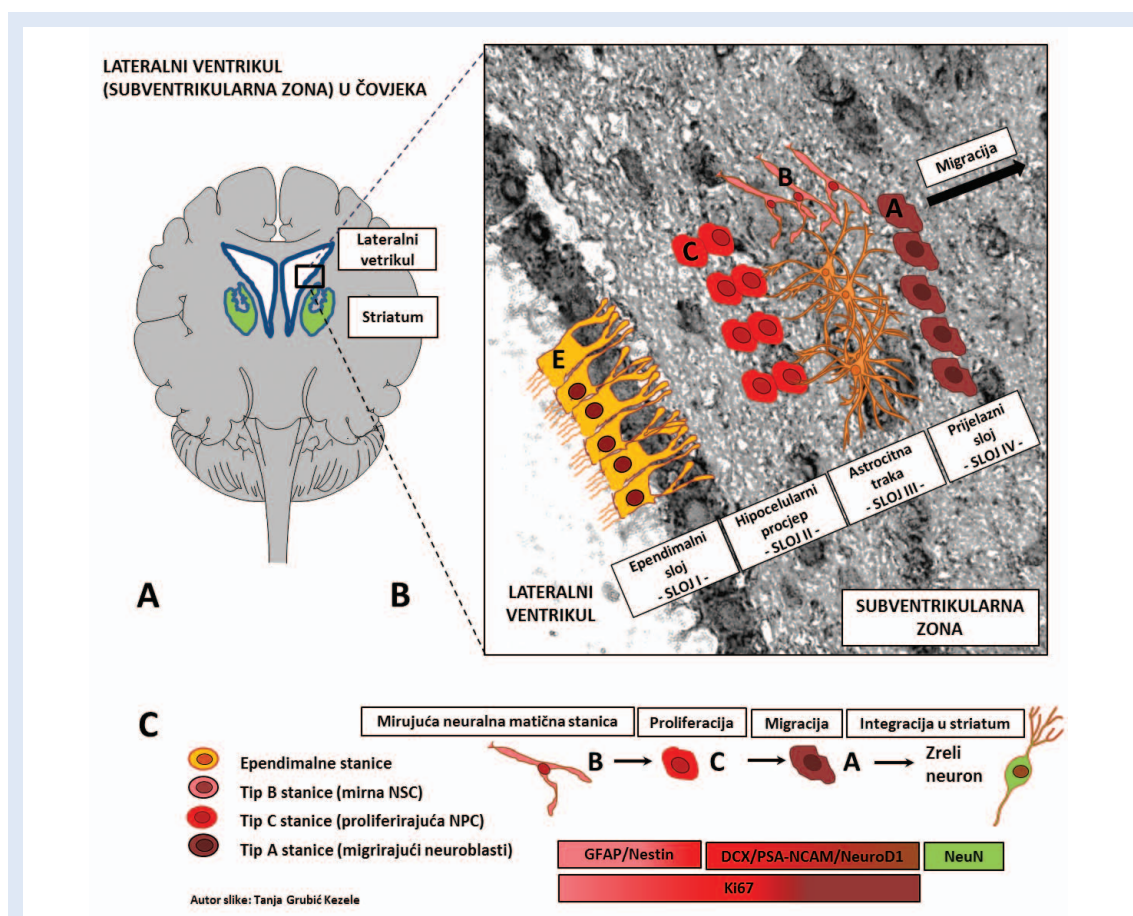
Slika 2. Hipokampus u miša. A) Sagitalni presjek mozga s prikazom hipokampusa; B) Dijelovi hipokampusa: CA1 (lat. *cornu ammonis 1*), CA2, CA3, DG (engl. *dentate gyrus*), SGZ (engl. *subgranular zone*); C) Prikaz pojedinih faza adultne neurogeneze u dentatnoj vijugi po slojevima i razvojnim fazama: neuralna matična stanica (tip I) iz mirujućeg stanja u SGZ-u s ispoljenim markerima GFAP (engl. *glial fibrillary acidic protein*), Nestin (engl. *neuroectodermal stem cell marker*) i Sox2 (engl. *SRY (sex determining region Y)-box 2*) prijelazi u neuralne progenitore tipa IIa s ispoljenim markerima Nestin i Sox2 i tipa IIb s ispoljenim markerima Nestin, Sox2 i NeuroD1 (engl. *neurogenic differentiation 1*) koji proliferiraju i diferenciraju se u neuroblaste (tip III). Neuroblasti kao nezreli neuroni s ispoljenim markerima DCX (engl. *doublecortin*) i PSA-NCAM (engl. *polysialylated-neural cell adhesion molecule*) i NeuroD1 migriraju prema granularnom sloju te u konačnici postanu zreli neuroni s ispoljenim markerom NeuN (engl. *neuronal nuclei*) koji se integriraju u postojeću neuronsku mrežu.

tenzivnija je nego u glodavaca. Razlog tome je najvjerojatnije vrlo važna uloga hipokampusa u ljudi u funkciji pamćenja, učenja novoga i kontroli emocija i ponašanja. Uz to ljudi pokazuju manje izražen dobno ovisan pad intenziteta neurogeneze u odnosu na glodavce^{18,19}.

Neurogeneza u SVZ-u, koja je također dokazana u ljudskom mozgu²⁰⁻²², razlikuje se u čovjeka u odnosu na ostale sisavce s obzirom na migraciju novostvorenih neuroblasta. Naime, migrirajući neuroblasti iz SVZ-a u sisavaca putuju prema OB-u^{10,23,24}, moždanoj strukturi smještenoj iznad nazalne šupljine važnoj za osjet mirisa (slika 4a), dok u ljudi uglavnom putuju prema striatumu (sli-

ka 3a) u kojem sazrijevaju većinom u striatne interneurone^{21,24,25}. To je struktura prozencefalona ispod moždane kore u neposrednoj blizini SVZ-a, a ima ulogu u kontroli motoričkih kretnji.

Istražuju se mogućnosti transplantacije stanica s obilježjima neuralnih matičnih stanica dobivenih iz pluripotentne matične stanice na mjesto oštećenja u mozgu, ali ne samo kao nadomjestak neuronima, već i u slučaju glijalnog oštećenja koje nalazimo, primjerice, u kroničnoj demijelinizirajućoj bolesti multiploj sklerozi.



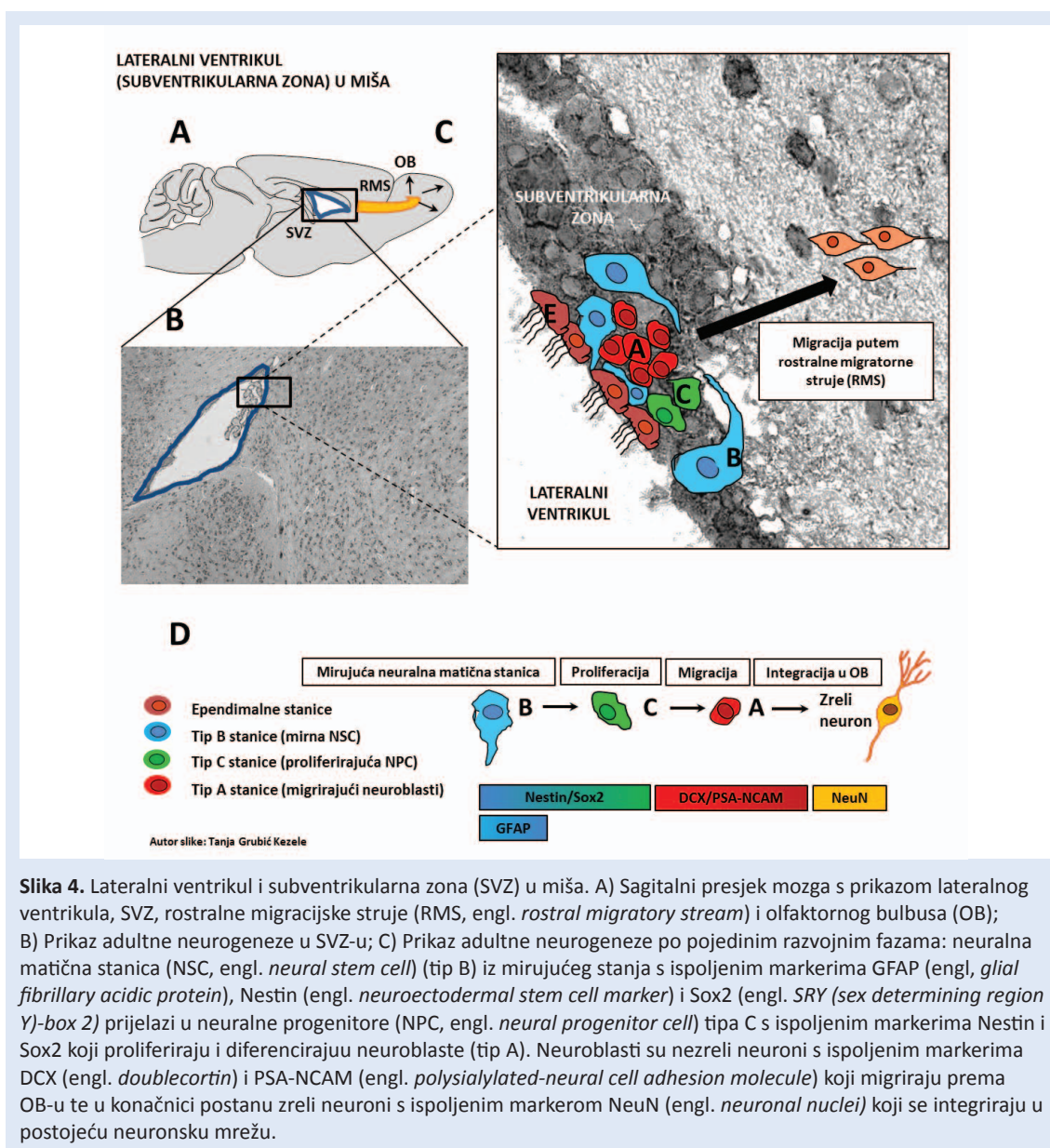
Slika 3. Lateralni ventrikul i subventrikularna zona (SVZ) u čovjeka. A) Frontalni presjek mozga s prikazom lateralnih ventrikula, SVZ i striatuma; B) Prikaz adultne neurogeneze u SVZ-u po slojevima; C) Prikaz adultne neurogeneze po pojedinim razvojnim fazama: neuralna matična stanica (NSC, engl. neural stem cell) (tip B) iz mirujućeg stanja iz trećeg sloja SVZ-a s ispoljenim markerima GFAP (engl. glial fibrillary acidic protein), Nestin (engl. neuroectodermal stem cell marker) i Ki67 prijelazi u neuralne progenitore (NSC, engl. neural stem cell) tipa C s istoimenim ispoljenim markerima te dodatnim markerima DCX (engl. doublecortin) i PSA-NCAM (engl. polysialylated-neural cell adhesion molecule) i NeuroD1 (engl. neurogenic differentiation 1) koji proliferiraju i diferenciraju se u neuroblaste (tip A). Neuroblaste su nezreli neuroni s ispoljenim markerima DCX (engl. doublecortin), PSA-NCAM (engl. polysialylated-neural cell adhesion molecule) i NeuroD1 (engl. neurogenic differentiation 1) koji migriraju prema striatumu te u konačnici postanu zreli neuroni s ispoljenim markerom NeuN (engl. neuronal nuclei) koji se integriju u postojeću neuronsku mrežu.

DENTATNA VIJUGA

Dentatna vijuga, kao sastavni dio hipokampusa u odraslom mozgu, uglavnom je sastavljena od granularnih neurona, manjeg broja košarastih stanica i glija stanica. Granularni neuroni u DG-u potječu od embrionalnog neuroepitela koji oblaže lateralni ventrikul²⁶, a dospjeli su u hipokampus radialnim tipom migracije²⁷ te ostali u DG-u gdje su stvorili sekundarno germinativno područje u SGZ-u. To je tanki pojas tkiva između granularnog sloja stanica i udubljenja hipokampusa, odnosno hilusa (slika 1b,c, slika 2b,c). SGZ u užem smislu čine dva tipa stanica^{28,29}: stanice tipa 1 –

mirujuće neuralne matične stanice te stanice tipa 2-proliferativno aktivne neuralne matične stanice koje stvaraju glioblaste i neuroblaste.

Iz stanica tipa 2 nastaju neuronski prekursori, koji imaju obilježja nezrelih neurona ili neuroblasta. Izražavaju vrlo važne molekule s migracijskim obilježjima, kao što su DCX (engl. doublecortin)^{30,31} i PSA-NCAM (engl. polysialylated neural cell adhesion molecule)³² te migriraju na kratku udaljenost. Neuroblaste u periodu od otprilike 3 tjedna ulaze u bazu granularnog sloja stanica gdje sazrijevaju u ekscitacijske granularne neurone³³⁻³⁶ te stvaraju sinaptičke veze s piramidnim neuronima hilusa i CA3 (lat. cornu ammonis 3) regije hipokampusa³⁷.



Slika 4. Lateralni ventrikul i subventrikularna zona (SVZ) u miša. A) Sagitalni presjek mozga s prikazom lateralnog ventrikula, SVZ, rostralne migracijske struje (RMS, engl. *rostral migratory stream*) i olfaktornog bulbosa (OB); B) Prikaz adultne neurogeneze u SVZ-u; C) Prikaz adultne neurogeneze po pojedinim razvojnim fazama: neuralna matična stanica (NSC, engl. *neural stem cell*) (tip B) iz mirujućeg stanja s ispoljenim markerima GFAP (engl. *glial fibrillary acidic protein*), Nestin (engl. *neuroectodermal stem cell marker*) i Sox2 (engl. *SRY (sex determining region Y)-box 2*) prijelazi u neuralne progenitore (NPC, engl. *neural progenitor cell*) tipa C s ispoljenim markerima Nestin i Sox2 koji proliferiraju i diferenciraju neuroblaste (tip A). Neuroblasti su nezreli neuroni s ispoljenim markerima DCX (engl. *doublecortin*) i PSA-NCAM (engl. *polysialylated-neural cell adhesion molecule*) koji migriraju prema OB-u te u konačnici postanu zreli neuroni s ispoljenim markerom NeuN (engl. *neuronal nuclei*) koji se integiraju u postojeću neuronsku mrežu.

Tada se očituju markerom NeuN (engl. *neuronal nuclei*) (slika 1c, slika 2c)³⁸ te im je broj u samom početku velik, no unutar nekoliko dana opada zbog apoptotičke eliminacije^{39,40}.

U procesu apoptotičke eliminacije i preživljenja sudjeluje nekoliko važnih čimbenika kao što je BDNF (engl. *brain-derived neurotrophic factor*)⁴¹, p63 (engl. *protein 63*)⁴², Hsp8 (engl. *heat shock protein beta-8*)⁴³ i NF-kB (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)⁴⁴.

SUBVENTRIKULARNA ZONA

U odraslom mozgu SVZ nalazi se u lateralnom zidu lateralnih ventrikula (slika 3a, slika 4a, b), a stanična

struktura se razlikuje između ljudi i ostalih sisavaca. U ljudi obuhvaća četiri odvojena sloja s različitim stanicama^{45,46}. Prvi sloj čine endodimske stanice koje oblažu šupljinu ventrikula te se svojim bazalnim izdancima vežu s astrocitima koji se nalaze u drugom sloju, čineći tzv. hipocelularni procjep. Zatim slijedi treći sloj, tzv. astrocitna traka, s tri podvrste astrocита te četvrti sloj, tzv. prijelazni sloj prema parenhimu mozga (slika 3b). Smatra se da interakcija endodimskih i astrocitnih nastavaka u hipocelularnom procjepu osigurava metaboličku homeostazu⁴⁷ za razvoj novih neuroblasta te vrše kontrolu same proliferacije i diferencijacije NSC-a⁴⁵. Za razliku od ljudskog mozga, SVZ u glodavca nema odvojene slojeve.

I u čovjeka i u drugih sisavaca jedan sloj ependimalnih stanica (stanice tipa E) odvaja SVZ od šupljine ventrikula, B stanice stvaraju prijelazne tipove stanica (stanice tipa C), koje dijeljenjem stvaraju migrirajuće neuroblaste (tip A stanice) (slika 3b,c, slika 4c,d).

U drugih sisavaca astrociti u SVZ-u, poznati i kao stanice tipa B ili primarni progenitori novonastalih neurona⁴⁸, stvaraju glijalne cijevi kroz koje migriraju neuroblasti (tip A stanica) (slika 4c)^{49,50}. Astrociti iz glijalne cijevi daju prehrambenu potporu migrirajućim stanicama i osiguravaju izolaciju od električnih i kemijskih signala iz okoline⁵¹. Postoje dva subtipa tih stanica, B1 i B2. Astrociti tipa B1 nalaze se subependimalno i imaju kontakt s ventrikularnom šupljinom, za razliku od B2 stanica. Imaju apikalni produžetak citoplazme, tzv. ciliju, koja strši u ventrikularnu šupljinu, te dugi bazalni nastavak koji završava na kapilarama i često omotava lance neuroblasta⁵². Oba nastavka sudjeluju u kontroli stanične proliferacije, diferencijacije i migracije integriranjem signala iz krvi i cerebrospinalnog likvora te fizičkim vođenjem neuroblasta prilikom njihove migracije.

Stanice tipa A ili neuroblasti putuju kroz bogatu mrežu isprepletenih neuronskih putova povezanih s RMS-om do OB-a, gdje se mladi neuroni diferenciraju u lokalne neurone⁵³⁻⁵⁷. RMS, kao i SVZ, predstavljaju mjesta za dijeljenje i migraciju neuronskih progenitora⁴⁹. Smatra se da u stražnjem dijelu SVZ-a migrirajući neuroblasti koriste krvne žile kao vodiče prema svom putu u OB⁵⁸. Vrijeme potrebno da se nezreli neuroni ili neuroblasti integriraju u OB je slično kao i u dentatnoj vijugi hipokampusa od otprilike 3 tjedna⁵⁹. Neuroblasti u OB-u sazrijevaju u perigranularne ili granularne neurone⁶⁰ te mijenjaju svoj migracijski fenotip iz tangencijalnog u radijalni⁵¹.

OB je u ljudi za razliku od drugih sisavaca više rudimentaran, što potvrđuje i činjenica da je manji po veličini. Neovisno o tome, teško je procijeniti koliko će migrirajućih neuroblasta iz SVZ-a stići do OB-a te koliko se njih točno integrira u postojeću mrežu. Također postoje dokazi da neuroni u OB-u nemaju podrijetlo samo iz SVZ-a već i iz rezidentnih progenitora smještenih u samom OB-u⁶¹. Analiza koncentracije C14 iz DNK-a neuronalnog izvora unutar OB-a odraslih ljudi odgovara otprilike

ke vremenskom periodu rođenja individue, što ukazuje na to da nije bilo značajne postnatalne neurogeneze u OB-u³⁹. Također, matematičkim modeliranjem i izračunom došlo se do zaključka da se u 100 godina izmijeni svega 1 % novih neurona u OB-u, što svakako potvrđuje nalaz da je u ljudi, u odnosu na onaj kod životinja, neurogeneza u OB-u odsutna.

Kao što je već rečeno, migrirajući neuroblasti putuju u susjedni striatum, slično kao što se odvija i u hipokampusu²⁴. Također se ne može isključiti podrijetlo striatnih neurona iz drugih lokalnih stanica u parenhimu, uz one koji dolaze iz SVZ-a⁶². Zanimljivo je saznanje da su striatni neuroni selektivno smanjeni u Huntingtonovoj bolesti, što ukazuje na važnost neurogenetskog procesa u normalnom funkcioniranju striatuma, odnosno kontroli mišićnih kretanja koje su zahvaćene ovom bolešću. U novije vrijeme naglašava se važnost i uloga striatuma u kognitivnoj fleksibilnosti čovjeka, tipu plastičnosti u kojoj neurogeneza ima važnu ulogu²⁴.

UNUTARNJA (MOLEKULARNA) REGULACIJA ADULTNE NEUROGENEZE

Neuralne matične stanice prebivaju unutar DG-a i SVZ-a u mirujućem stanju^{48,63}. Aktiviraju se putem okolne „niše“ i/ili endogenih signala te nakon procesa proliferacije diferenciraju u nove neurone prije nego sazriju i integriraju se kroz nekoliko tjedana u postojeću mrežu živčanih puteva⁵. „Nišom“ se označava specifični tkivni mikrookoliš, koji usko surađuje s matičnim stanicama određujući njihovu sudbinu⁶⁴. Uz niz unutarnjih proneurogenetskih čimbenika i odgovarajućih rezidentnih stanica te krvožilja stvara se odgovarajuća mikrookolina za proliferaciju, diferencijaciju i migraciju novih neuroblasta⁶⁵. Lokalni astrociti imaju važnu ulogu u promoviranju neurogeneze sintezom tih važnih proneurogenetskih čimbenika⁶⁶. Unutarnji proneurogenetski mehanizmi uključuju niz transkripcijskih čimbenika kao što su Sox2 (engl. *SRY(sex determining region Y)-box 2*), NeuroD1 (engl. *neurogenic differentiation 1*) i dr⁵. Uz te regulatore važnu ulogu u stvaranju povoljnog mikrookoliša svakako čine u niši sintetizirani neurotransmiteri (GABA (engl. *gamma aminobutyric acid*), glutamat), čimbenici rasta (BDNF),

citokini (IL-6 (engl. *interleukin 6*), TNF- α (engl. *tumor necrosis factor alpha*))⁵, stresne bjelančevine (MTs I/II (engl. *metallothioneins I/II*), Gp96 (engl. *glycoprotein 96*))⁶⁷ i još mnogi drugi.

VANJSKA (OKOLIŠNA) REGULACIJA ADULTNE NEUROGENEZE

Novostvoreni neuroni u odraslom mozgu su u stalnom dinamičkom međudnosu s ostatkom organizma kao i vanjskim, odnosno okolišnim čimbenicima. Čimbenik koji potiče proces neurogeneze svakako je fizička aktivnost, što je izuzetno važna spoznaja za rehabilitacijski postupak koji se provodi kod osoba, npr. s preboljelim cerebrovaskularni inzulatom ili kod osoba koje boluju od degenerativnih i demijelinizacijskih bolesti. Nadalje, obogaćivanje okoliša u kojem obitavamo te učenje novoga također potiče proces adultne neurogeneze, učenje posredovano olfaktornom i hipokampalnom aktivnošću, mirisnim podražajima i sl.⁶⁸⁻⁷¹ U novije vrijeme naglašava se važnost načina prehrane na hipotalamusnu adultnu neurogenezu.

Osim toga, stvaranje i migracija neurona mogu biti potaknuti epileptičkim napadajem te je takva vrsta neurogeneze patološka, a može biti uzrok kroničnim epilepsijama⁷².

Čimbenici koji potiskuju proces neurogeneze i smanjuju broj neurona su pretjerani akutni ili kronični stres, upalne bolesti, osobito neurološke, pretjerana konzumacija alkohola, starenje i sl. (slika 5)^{5,73,74}.

PSIHONEUROLOŠKI POREMEĆAJI I ADULTNA NEUROGENEZA

Porast broja mentalnih i neuroloških bolesti s promjenama u stupnju adultne neurogeneze pobudio je velik interes za njezino proučavanje⁷⁵. Poremećaji koji koreliraju sa smanjenom adultnom neurogenozom su bolesti ovisnosti, poremećaji raspoloženja, kao što su kronični sindrom stresa, depresija i shizofrenija, zatim epileptični poremećaji te neurodegenerativne bolesti poput Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, multiple skleroze, Huntingtonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze^{15,76-82}. Neurološki poremećaji u podlozi imaju promjene kemokina i citokina, metaboličkih čimbenika te signalnog prijenosa u

NEUROGENEZA



Slika 5. Vanjski čimbenici koji reguliraju adultnu neurogenezu. Čimbenici koji potiskuju adultnu neurogenezu navedeni su u crvenom polju, a čimbenici koji potiču adultnu neurogenezu u zelenom polju.

živčanim stanicama, što u konačnici remeti obnavljanje i diferencijaciju neuronalnih stanica te tvorbu neurobasta.

Svaka neurodegenerativna bolest različito utječe na ishod neuralnih matičnih stanica tijekom adultne neurogeneze. Također promjene u nekoliko gena PSEN1 (engl. *presenilin-1*), MAPT (engl. *microtubule associated protein tau*), SOD-1 (engl. *superoxide dismutase 1*) i dr., koji imaju važnu ulogu u plastičnosti i morfologiji mozga, mogu utjecati na neurogenezu u hipokampusu i SVZ u ranim stadijima neurodegenerativnih bolesti.

Saznanja o tim genetskim mehanizmima koji definiraju adultnu neurogenezu te o tome na koji način neurodegenerativne bolesti utječu na stvaranje novih neurona, moglo bi biti od velikog značaja u ranom otkrivanju i lječidbenom pristupu ovim bolestima. Osim na neurodegenerativne bolesti moglo bi se utjecati i na kontrolu poremećaja raspoloženja, imajući na umu činjenicu da je hipokampalna tvorba važna ne samo za kognitivno održavanje već i za normalno emocionalno funkcioniranje^{83,84}.

Cilj istraživanja koja se provode je pronaći način da se potakne neuronalna plastičnost i omogući preživljenje novonastalih neurona u ranim stadijima psihoneuroloških bolesti te tako kontrolira simptomatologija koja pogađa kogniciju i emocije.

ULOGA MATIČNIH NEURONALNIH STANICA U LIJEČENJU NEUROLOŠKIH POREMEĆAJA

Postavlja se pitanje kako postići da neuralne matične stanice migriraju na mjesto oštećenja unutar SŽS-a. Postoji znanstvena ideja o migraciji uvjetovanoj kemokinima⁸⁵, zatim usmjerenoj diferencijaciji neuralnih matičnih stanica u gljalne

stanice²² ili reprogramiranju npr. glijalnih stanica u neuronske⁸⁶. Također se istražuju mogućnosti transplantacije stanica s obilježjima neuralnih matičnih stanica dobivenih iz pluripotentne matične stanice na mjesto oštećenja u mozgu⁸⁷, ali ne samo kao nadomjestak neuronima, već i u slučaju glijalnog oštećenja koje nalazimo, primjerice, u kroničnoj demijelinizirajućoj bolesti multiploj sklerozi⁸⁸.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Alenzi FQB, Bahkali AH. Stem cells: Biology and clinical potential. *Afr J Biotechnol* 2011;10:19929–40.
- Robey PG. Stem cells near the century mark. *J Clin Invest* 2000;105:1489–91.
- Temple S. The development of neural stem cells. *Nature* 2001;414:112–7.
- Shihabuddin LS, Palmer TD, Gage FH. The search for neural progenitor cells: prospects for the therapy of neurodegenerative disease. *Mol Med Today* 1999;5:474–80.
- Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008;132:645–60.
- Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1969;137:433–57.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313–7.
- Altman J. Are new Neurons Formed in the Brains of Adult Mammals? *Science* 1962;135:1127–8.
- Gage FH, Temples S. Neural stem cells: generating and regenerating the brain. *Neuron* 2013;80:588–601.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 2011;70:687–702.
- Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:179–93.
- Kim HJ, Sun W. Adult neurogenesis in the central and peripheral nervous systems. *Int Neurol* 2012;16:57–61.
- Lee DA, Yoo S, Pak T, Salvatierra J, Velarde E, Aja S et al. Dietary and sex-specific factors regulate hypothalamic neurogenesis in young adult mice. *Front Neurosci* 2014;8:157.
- Ryu JR, Hong CJ, Kim JY, Kim EK, Sun W, Yu SW. Control of adult neurogenesis by programmed cell death in the mammalian brain. *Mol Brain* 2016;9:43.
- Ernst A, Frisén J. Adult neurogenesis in humans- common and unique traits in mammals. *PLoS Biol* 2015;13:e1002045.
- Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:a018812.
- Ho NF, Hooker JM, Sahay A, Holt DJ, Roffman JL. In vivo imaging of adult human hippocampal neurogenesis: progress, pitfalls and promise. *Mol Psychiatry* 2013;18:404–16.
- Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153:1219–27.
- Snyder JS, Choe JS, Clifford MA, Jeurling SI, Hurley P, Brown A et al. Adult-born hippocampal neurons are more numerous, faster maturing, and more involved in behavior in rats than in mice. *J Neurosci* 2009;29:14484–95.
- Sanai N, Tramontin AD, Quiñones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 2004;427:740–4.
- Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai HH, Wong M et al. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature* 2011;478:382–6.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 2007;315:1243–9.
- Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science* 1996;271:978–81.
- Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* 2014;156:1072–83.
- Bergmann O, Liebl J, Bernard S, Alkass K, Yeung MS, Steier P et al. The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron* 2012;74:634–9.
- Altman J, Bayer SA. Prolonged sojourn of developing pyramidal cells in the intermediate zone of the hippocampus and their settling in the stratum pyramidale. *J Comp Neurol* 1990;301:343–64.
- Rickmann M, Amaral DG, Cowan WM. Organization of radial glial cells during the development of the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol* 1987;264:449–79.
- Seri B, Garcia-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci* 2001;21:7153–60.
- Llorens-Martín M, Trejo JL. Multiple birth dating analyses in adult neurogenesis: a line-up of the usual suspects. *Front Neurosci* 2011;5:76.
- Rao MS, Shetty AK. Efficacy of doublecortin as a marker to analyse the absolute number and dendritic growth of newly generated neurons in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2004;19:234–46.
- Couillard-Despres S, Winner B, Schaubeck S, Aigner R, Vroemen M, Weidner N et al. Doublecortin expression levels in adult brain reflect neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2005;21:1–14.
- Knöth R, Singec I, Ditter M, Pantazis G, Capetian P, Meyer RP et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One* 2010;5:e88092010.
- Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2011;6:85.
- Ambrogini P, Lattanzi D, Ciuffoli S, Agostini D, Bertini L, Stocchi V et al. Morpho-functional characterization of neuronal cells at different stages of maturation in granu-

- le cell layer of adult rat dentate gyrus. *Brain Res* 2004; 1017:21–31
35. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 2004;429:184–7.
 36. Toni N, Laplagne DA, Zhao C, Lombardi G, Ribak CE, Gage FH et al. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci* 2008;11:901–7.
 37. Sun GJ, Sailor KA, Mahmood QA, Chavali N, Christian KM, Song H et al. Seamless reconstruction of intact adult-born neurons by serial end-block imaging reveals complex axonal guidance and development in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2013;33:11400–11.
 38. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313–7.
 39. Biebl M, Cooper CM, Winkler J, Kuhn HG. Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci Lett* 2000;291:17–20.
 40. Kuhn HG, Biebl M, Wilhelm D, Li M, Friedlander RM, Winkler J. Increased generation of granule cells in adult Bcl-2-overexpressing mice: A role for cell death during continued hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2005;22:1907–15.
 41. Tashiro A, Sandler VM, Toni N, Zhao C, Gage FH. NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature* 2006;442:929–33.
 42. Cancino GI, Yiu AP, Fatt MP, Dugani CB, Flores ER, Frankland PW et al. p63 Regulates adult neural precursor and newly born neuron survival to control hippocampal-dependent Behavior. *J Neurosci* 2013;33:12569–85.
 43. Ramírez-Rodríguez G, Babu H, Klempin F, Krylyshkina O, Baekelandt V, Gijssbers R et al. The α crystallin domain of small heat shock protein b8 (Hspb8) acts as survival and differentiation factor in adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 2013;33:5785–96.
 44. Imielski Y, Schwamborn JC, Lüningschrör P, Heimann P, Holzberg M, Werner H et al. Regrowing the adult brain: NF- κ B controls functional circuit formation and tissue homeostasis in the dentate gyrus. *PLoS One* 2012;7: e30838.
 45. Quiñones-Hinojosa A, Sanai N, Soriano-Navarro M, Gonzalez-Perez O, Mirzadeh Z, Gil-Perotin S et al. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: a niche of neural stem cells. *J Comp Neurol* 2006;494:415–34.
 46. Bergmann O, Spalding KL, Frisén J. Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7: a018994.
 47. Gee JR, Keller JN. Astrocytes: regulation of brain homeostasis via apolipoprotein E *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1145–50.
 48. Doetsch F, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999a;6:11619–24.
 49. Pencea V, Bingaman KD, Freedman LJ, Luskin MB. Neurogenesis in the subventricular zone and rostral migratory stream of the neonatal and adult primate forebrain. *Exp Neurol* 2001;172:1–16.
 50. Quiñones-Hinojosa A, Chaichana K. The human subventricular zone: a source of new cells and a potential source of brain tumors. *Exp Neurol* 2007;205:313–24.
 51. Tarnowski M, Sieron AL. Adult stem cells and their ability to differentiate. *Med Sci Monit* 2006;12:RA154–63.
 52. Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell* 2008;3(3):265–78.
 53. Gonzalez-Perez O, Quiñones-Hinojosa A, Garcia-Verdugo JM. Immunological control of adult neural stem cells. *J Stem Cells* 2010;5:23–31.
 54. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *J Neurosci* 2002;22(3): 629–34.
 55. Doetsch F, Alvarez-Buylla A. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14895–900.
 56. Sanai N, Berger MS, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Comment on “Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension.” *Science* 2007;318:93.
 57. Wang C, Liu F, Liu YY, Zhao CH, You Y, Wang L et al. Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res* 2011;21:1534–50.
 58. Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N et al. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science* 2004;304:1338–40.
 59. Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo PM. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2003;6:507–18.
 60. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol* 1966;126: 337–89.
 61. Pagano SF, Impagnatiello F, Girelli M, Cova L, Grioni E, Onofri M et al. Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells* 2000;18:295–300.
 62. Bonaguidi MA, Wheeler MA, Shapiro JS, Stadel RP, Sun GJ, Ming GL et al. In vivo clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics. *Cell* 2011;145:1142–55.
 63. Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature*. 2006;441:1075–9.
 64. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000;425: 479–94.
 65. Shapiro LA, Korn MJ, Shan Z, Ribak CE. GFAP-expressing radial glia-like cell bodies are involved in a one-to-one relationship with doublecortin-immunolabeled newborn neurons in the adult dentate gyrus. *Brain Res* 2005; 1040:81–9.
 66. Barkho BZ, Song H, Aimone JB, Smrt RD, Kuwabara T, Nakashima K et al. Identification of astrocyte-expressed factors that modulate neural stem/progenitor cell differentiation. *Stem Cells Dev* 2006;15:407–21.
 67. Grubić Kezele T, Blagojević Zagorac G, Jakovac H, Domitrović R, Radošević-Stašić B. Hippocampal expressions of metallothionein I/II and glycoprotein 96 in EAE-pro-

- ne and EAE-resistant strains of rats. *Histol Histopathol* 2017;32:137–51.
68. Curlik DM 2nd, Maeng LY, Agarwal PR, Shors TJ. Physical skill training increases the number of surviving new cells in the adult hippocampus. *PLoS One* 2013;8:e55850.
 69. Alonso M, Viollet C, Gabellec MM, Meas-Yedid V, Olivier-Marín JC, Lledo PM. Olfactory discrimination learning increases the survival of adult-born neurons in the olfactory bulb. *J Neurosci* 2006;26:10508–13.
 70. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999;2:260–5.
 71. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386:493–5.
 72. Scharfman HE, Hen R. Neuroscience. Is more neurogenesis always better? *Science* 2007;315:336–8.
 73. Herrera DG, Yague AG, Johnsen-Soriano S, Bosch-Morell F, Collado-Morente L, Muriach M et al. Selective impairment of hippocampal neurogenesis by chronic alcoholism: protective effects of an antioxidant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7919–24.
 74. Mueller FJ, Mc Kercher SR, Imitola J, Loring JF, Yip S, Khoury SJ et al. At the interface of the immune system and the nervous system: how neuroinflammation modulates the fate of neural progenitors in vivo. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2005;53:83–114.
 75. Jessberger S, Clark RE, Broadbent NJ, Clemenson GD Jr, Consiglio A, Lie DC et al. Dentate gyrus-specific knock-down of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learn Mem* 2009;16:147–54.
 76. Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, Takemoto K, Fujimaki K, Wati H et al. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2619–26.
 77. van den Berge SA, van Strien ME, Korecka JA, Dijkstra AA, Sluijs JA, Kooijman L et al. The proliferative capacity of the subventricular zone is maintained in the parkinsonian brain. *Brain* 2011;134:3249–63.
 78. DeCarolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology* 2010;58:884–93.
 79. Danzer SC. Depression, stress, epilepsy and adult neurogenesis. *Exp Neurol* 2012;233:22–32.
 80. Ruan L, Lau BW, Wang J, Huang L, Zhuge Q, Wang B et al. Neurogenesis in neurological and psychiatric diseases and brain injury: from bench to bedside. *Prog Neurobiol* 2014;115:116–37.
 81. Lee JC, Jin Y, Jin J, Kang BG, Nam DH, Joo KM et al. Functional neural stem cell isolation from brains of adult mutant SOD1 (SOD1 (G93A)) transgenic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mice. *Neurol Res* 2011;33:33–7.
 82. Lee H, Kang E, GoodSmith D, Yoon do Y, Song H, Knierim JJ et al. DISC1-mediated dysregulation of adult hippocampal neurogenesis in rats. *Front Syst Neurosci* 2015;9:93.
 83. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153:1219–27.
 84. Li M, Hale JS, Rich JN, Ransohoff RM, Lathia JD. Chemokine CXCL12 in neurodegenerative diseases: an SOS signal for stem cell-based repair. *Trends Neurosci* 2012;35:619–28.
 85. Jessberger S, Toni N, Clemenson GD, Jr Ray J, Gage FH. Directed differentiation of hippocampal stem/progenitor cells in the adult brain. *Nat Neurosci* 2008;11:888–93.
 86. Niu W, Zang T, Zou Y, Fang S, Smith DK, Bachoo R et al. In vivo reprogramming of astrocytes to neuroblasts in the adult brain. *Nat Cell Biol* 2013;15:1164–75.
 87. Yang N, Wernig M. Harnessing the stem cell potential: a case for neural stem cell therapy. *Nat Med* 2013;19:1580–1.
 88. Franklin RJM, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:839–55.