The Role of Astrocytes in the Central Nervous System: Physiological and Pathophysiological Conditions

Samira Ramazi[1], Fatemeh Arani[1], Atlasi Safaei[1], Zeinab abbasi[1], Zahra Heidari[1], Hanieh Ghasemian Nafchi[1], Homa Mohammadsadeghi[2] Fariba Karimzadeh[3*]

1Department of Physiology, Medical School, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[2]Mental Health Research Center, Tehran Institute of Psychiatry, School of Behavioral Science and Mental Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[3]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **18 May 2021** ***Revised:*** **19 May 2021** ***Accepted*****: 3 June 2021**

ABSTRACT

Introduction: Astrocytes are cells with distinct morphological and functional properties in certain areas of the brain and play regulatory roles, such as neurogenesis, synaptogenesis, control of the blood-brain barrier permeability, and maintaining extracellular homeostasis. Moreover, astrocytes play a key role in the development and modulation of neural circuits through communicating with axons, dendrites, and synapses according to the needs of the surrounding cells. Furthermore, astrocytes play an essential role in synaptic plasticity, and memory formation via the modulation of neural function. Mature astrocytes are activated following central nervous system damage and changed to reactive astrocytes type A1 and A2. Supporting roles of reactive astrocytes may shift to toxic functions and finally cause the progression of neurological diseases. Neurotransmitter disorder, abnormal brain development, and regeneration of synaptic structures are observed in the brains of patients with neuropsychological diseases. Extensive studies have pointed to the role of astrocytes in depression, schizophrenia, and drug dependence. On the other hand, astrocytes are an important factor in neuronal damage in neurodegenerative diseases. Neurological and radiological studies have shown that these diseases are associated with severe inflammation and astrocytes are among the most important cells that cause inflammation. Reactive astrocytes play a role in the pathology of various neurological diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, lateral amyotrophic sclerosis, multiple sclerosis, and Huntington's. Alterations in neurotransmitters, cellular connections, receptors, signaling pathways (especially in the field of inflammation), secretion of inflammatory factors, aqueous channels, secretion of growth factors, protein deposition, ionic homeostasis, and finally, changes in the size and number of astrocytes have been considered as the most important pathogenic mechanisms in astrocytes. ***Conclusion:*** Regulation of reactive astrocytes could be an effective clinical strategy for the treatment of neurological and psychological diseases.

Keywords:

1. Astrocytes
2. Neurodegenerative Diseases
3. Mental Disorders

***Corresponding Author:** Fariba Karimzadeh

Email: *karimzade.f@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

نقش آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی: شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک

سمیرا رمضی[۱]، فاطمه آرانی[۱]، اطلسی صفائی[۱]، زینب عباسی[۱]، زهرا حیدری[۱]، حانیه قاسمیان نافچی[۱]، هما محمدصادقی[۲]، فریبا کریم‌زاده[۳*]

[۱]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات بهداشت روان، انستیتوی روانپزشکی تهران، دانشکده علوم رفتاری و بهداشت روان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۳]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۸ اردیبهشت ۱۴۰۰ **اصلاحیه:** ۲۹ اردیبهشت ۱۴۰۰ **پذیرش:** ۱۳ خرداد ۱۴۰۰

چـــــکیده

مقدمـه: آستروسـیت‌ها سـلول‌هایی بـا ویژگی‌هـای عملکـردی و ظاهـری مشـخص، در نواحـی معینـی از مغـز وجـود دارنـد و در نوروژنـز، سـیناپتوژنز، کنتـرل نفـوذ پذیـری سـد خونـی- مغـزی و حفـظ هموسـتاز خـارج سـلولی، نقـش تنظیـم کننـده دارنـد. به‌عـلاوه، آستروسـیت‌ها بـر اسـاس نیـاز سـلول‌های اطـراف و از طریـق ارتبـاط بـا آکسـون هـا، دندریت‌هـا و سـیناپس‌ها، نقـش کلیـدی در تکامـل و تنظیـم مدارهـای عصبـی دارنـد. همچنیـن، آستروسـیت‌ها از طریـق تنظیـم عملکـرد عصبـی، نقـش اساسـی در پلاستیسـیتی سیناپسـی و تشـکیل حافظـه دارد. آستروسـیت‌های بالـغ پـس از آسـیب بـه سیسـتم عصبـی مرکـزی فعـال شـده و بـه آستروسـیت‌های واکنشـی A1 و A2 تبدیـل می‌شـوند. نقش‌هـای حمایتـی آستروسـیت‌های واکنشـی ممکـن اسـت بـه نقش‌هـای سـمی تبدیـل شـده و در نهایـت منجـر بـه پیشـرفت بیماری‌هـای نورولوژیـک گـردد. اختـلالات نوروترانسـمیتر، تکامـل آنورمـال مغـزی و بازسـازی مجـدد سـاختارهای سیناپسـی، در مغـز بیمـاران مبتلا به اختـلالات نوروسـایکولوژیک دیـده شـده اسـت. مطالعـات گسـترده‌ای به نقـش آستروسـیت‌ها در افسـردگی، اسـکیزوفرنی و وابسـتگی بـه دارو اشـاره کرده‌انـد. از طـرف دیگـر، آستروسـیت‌ها فاکتـور مهمـی در آسـیب نورونـی در بیمـاری نورودژنراتیـو هسـتند. مطالعـات نورولوژیـک و رادیولوژیـک نشـان داده‌انـد کـه ایـن بیماری‌هـا بـا التهـاب شـدید در ارتبـاط هسـتند و آستروسـیت‌ها از جملـه مهم‌تریـن سـلول‌های دخیـل در ایجـاد التهـاب هسـتند. آستروسـیت‌های واکنشـی در پاتولـوژی بیماری‌هـای متنـوع نورولوژیـک هـم چـون آلزایمـر، پارکینسـون، اسـکلروزیس جانبـی آمیوتروفیـک، مالتیپـل اسـکلروزیس و هانتینگتـون نقـش دارنـد. تغییـرات در نوروترانسـمیترها، ارتباطـات سـلولی، گیرنده‌هـا، مسـیرهای سـیگنالینگ (خصوصـا در زمینهٔ التهـاب)، ترشـح فاکتورهـای التهابـی، کانال‌هـای آبـی، ترشـح فاکتورهـای رشـد، رسـوب پروتئیـن، هومئوسـتاز یونـی و در نهایـت تغییـرات در سـایز و تعـداد آستروسـیت‌ها، از مهم‌تریـن مکانیسـم‌های پاتوژنیـک در آستروسـیت‌ها درنظـر گرفتـه شـده‌اند. ***نتیجه‌گیـری:*** تنظیـم نمـودن آستروسـیت‌های واکنشـی، می‌توانـد یـک اسـتراتژی بالینـی موثـر جهـت درمـان بیماری‌هـای عصبـی و روانـی باشـد.

واژه‌های کلیدی:
۱- آستروسیت‌ها
۲- بیماری‌های نورودژنراتیو
۳- اختلالات روانی

***نویسنده مسئول:** فریبا کریم‌زاده
پست الکترونیک: *karimzade.f@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

مقدمه

آستروسیت‌ها و انواع آن

آستروسیت‌ها یا همان آستروگلیا، با ظاهری ستاره‌ای شکل، فراوان‌ترین سلول‌های گلیال در سیستم عصبی مرکزی می‌باشند. آستروسیت‌های بالغ، براساس ویژگی‌های عملکردی و ریخت‌شناسی طبقه‌بندی می‌شوند. این سلول‌ها از نظر ریخت‌شناسی به چهار نوع تقسیم می‌شوند (۱):

۱- آستروسیت رشته‌ای (Fibrous Astroglia)
۲- آستروسیت پروتوپلاسمیک (Protoplasmic)
۳- آستروسیت واریکوس (Varicose) یا قطبی (Polarized)
۴- آستروسیت اینترلامینار (Interlaminar)

آستروسیت‌های رشته‌ای از فراوان‌ترین آستروسیت‌ها در ماده سفید سیستم عصبی مرکزی هستند که احتمالاً نقش حمایتی سلول‌های گلیال را بر عهده دارند. آستروسیت‌های پروتوپلاسمیک، شایع‌ترین نوع آستروسیت‌ها در ماده خاکستری سیستم عصبی مرکزی هستند و در لایه‌های عمیق‌تر کورتکس (دو تا شش) قرار دارند. آستروسیت‌های پروتوپلاسمیک، در لایه ۱ کورتکس، در ارتباط نزدیک با قسمت‌های قبل و بعد از سیناپس قرار داشته و به طور فعال در توسعه و عملکرد سیناپسی نقش دارند. آستروسیت‌های قطبی در لایه‌های عمیق و در نزدیکی ماده سفید قرار دارند. تراکم این سلول‌ها تنوع فردی چشمگیری را نشان می‌دهد و ظاهر آن‌ها به نوعی با سن مرتبط است و هرگز در مغز نوزاد انسان دیده نشده است. ظاهرا این سلول‌ها منعکس‌کننده تغییرات انطباقی وابسته به سن و تجربیات زندگی فردی می‌باشند. آستروسیت‌های اینترلامینار نسبت قابل توجهی از کل آستروسیت‌ها در قشر انسان را تشکیل می‌دهند، در حالی که نقش عملکردی آن‌ها هنوز هم مبهم است. زوائد این آستروسیت‌ها از لایه‌های کورتکس عبور می‌کند و در لایه‌های ۳ یا ۴ خاتمه می‌یابد. این زوائد، گاهی اوقات با رگ‌های خونی تماس پیدا می‌کند (۲-۴). علاوه بر این، برخی از سلول‌های آستروسیت تخصصی هم چون تانسیت‌ها، مولرگلیا، برگمان گلیا، ولیت گلیا، گلیای حاشیه‌ای و آستروسیت‌های شعاعی نیز وجود دارند (۵).

وظایف آستروسیت‌ها

در گذشته، آستروسیت‌ها با نقش حمایتی در سیستم عصبی مرکزی شناخته شده بودند، اما بر اساس مطالعات کنونی، وظایف گسترده‌تری برای این سلول‌ها ذکر شده است. این سلول‌ها قادرند عملکردهای خود را متناسب با نیاز سلول‌ها در محیط اطرافشان، تطبیق دهند. آستروسیت‌ها نقش مهمی در تکامل سیستم عصبی مرکزی، هموستاز و پاسخ به آسیب دارند. تنظیم سیناپتوژنز، سیگنالینگ سیناپسی، ایجاد سد خونی مغز، کنترل جریان خون مغزی، تأمین انرژی، متابولیسم، هموستاز یونی و PH، پاسخ‌های آنتی اکسیدانی و التهاب و همچنین توسعه، هموستاز و بازسازی ماده سفید، از مهمترین وظایف آستروسیت‌ها می‌باشند محققان نشان داده‌اند که آستروسیت‌ها در عملکردهای سیناپسی، مداری و رفتاری شرکت می‌کنند، در واقع این سلول‌ها عناصر ارتباطی فعال سیستم عصبی مرکزی هستند که می‌توانند انواع سیگنال‌های تنظیم‌کننده را آزاد کنند (۹-۵). خصوصیات ساختاری و مولکولی پیچیده آستروسیت‌ها، این سلول‌ها را قادر می‌سازد تا نقش اصلی خود از جمله نگه‌داری یون خارج سلولی، بازیابی انتقال دهنده‌های عصبی و تنظیم عروق مغزی را ایفا کنند (۱۰). آستروسیت‌ها از طریق زوائد پیچیده خود با سیناپس‌ها ارتباط نزدیکی داشته و عملکرد و انتقال سیناپسی را کنترل می‌کنند. یک آستروسیت تقریبا با بیش از ۱۰۰۰۰۰ سیناپس در تماس است، این ارتباط ساختاری از طریق انتشار و جذب انتقال دهنده‌های عصبی، در پیام‌رسانی سیناپسی نقش دارد. زوائد آستروسیت‌ها همراه با نواحی قبل و بعد از سیناپس عصبی، سیناپس سه جانبه را تشکیل می‌دهند. آستروسیت‌ها از طریق بیان گیرنده‌های انتقال‌دهنده عصبی و آزاد شدن انتقال دهنده‌های عصبی مختلف مانند گلوتامات، گابا، آدنوزین تری فسفات و سرین D، نقش موثری در اصلاح قدرت و عملکرد سیناپسی دارند. فعالیت عصبی، منجر به آزاد شدن انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌شود. سیگنال‌ها از طریق گیرنده‌های انتقال دهنده عصبی که بر روی آستروسیت‌ها بیان شده است، سبب ایجاد سیگنال‌های کلسیم در این سلول‌ها می‌شود که این همان پدیدهٔ شناخته شدهٔ تحریک‌پذیری آستروسیت‌ها است. درنهایت، این سیگنالینگ، منجر به آزاد شدن انتقال دهنده‌های مختلف مانند پروستاگلاندین‌ها می‌شود و به آن‌ها امکان تغییر عملکرد سیناپسی را می‌دهد (۱۱). آستروسیت‌ها قادرند سیگنال‌های القاء تشکیل سیناپس را نیز ارسال کنند، تعداد آستروسیت‌ها طی سیناپتوژنز، در محیط کشت، افزایش میابد و در حفظ بقای نورونی و تشکیل سیناپس موثر است (۱۴-۱۲). همچنین، این سلول‌ها، آسیب‌های وارد شده به سیناپس را نیز ترمیم می‌کنند (۱۵). در سه دههٔ اخیر، تعدادی از یافته‌ها بر اهمیت آستروسیت‌ها در ایجاد اتصال سیناپسی در سیستم

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

عصبی مرکزی تأکید می‌کنند. آستروسیت‌ها، همچنین، به طور محکم، آکسون‌ها، دندریت‌ها و سیناپس‌های عصبی را غلاف می‌کنند. پاهای پایانی آستروسیت‌ها، با رگ‌های خونی در تماس است و در تشکیل سد خونی-مغزی و همچنین کنترل جریان خون نقش دارند (۱۶، ۷). شواهد حاکی از آن است که آستروسیت‌ها، در ماده سفید، در تکوین و توسعه میلین اثرگذار هستند (۱۸، ۱۷). یکی از کارکردهای مهم آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی، تنظیم هوموستاز انتقال‌دهنده‌های عصبی است. انتقال دهنده‌های عصبی، از جمله گلوتامات، باید به سرعت از فضای خارج سلولی پاکسازی شوند که انجام این پاکسازی، در درجه اول، توسط آستروسیت‌ها انجام می‌شود (۲۰، ۱۹).

نشانگرهای آستروسیت در بافت

آستروسیت‌ها توسط آنتی بادی‌های تعدادی پروتئین، در بافت مغز شناسایی می‌شوند. این نشانگرهای آستروسیتی شامل پروتئین اسید فیبریلاسیون گلیال (GFAP)[1]، پروتئین‌های اتصالات شکاف‌دار مانند کانکسین ۴۰ و ۴۳، کانال آب آکواپورین ۴ (AQP4)[2]، پروتئین S100 و مارکرهای گلوتامارژیک از جمله ناقل‌های اسید آمینه تحریکی ۱ و ۲ (EAAT1[3]، EAAT2) و گلوتامین سنتتاز هستند.

نقش آستروسیت‌ها در حافظه و یادگیری

با توجه به تاثیر آستروسیت‌ها بر سیناپتوژنز، عملکرد سیناپسی، انتقال سیناپسی و هوموستازی نوروترانسمیترها، نقش این سلول‌ها بر حافظه و یادگیری پر رنگ می‌شود. تماس نزدیک بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها، به آستروسیت‌ها این اجازه را می‌دهد تا به طور مستقیم، بر قدرت سیناپس تأثیر بگذارند. آستروسیت‌ها به طور فعال به نورون‌ها سیگنال می‌دهند و این پتانسیل را دارند که در کنترل عملکرد مدارهای عصبی شرکت کنند (۲۲، ۲۱). مطالعات نشان داده است که آستروسیت‌ها از طریق مکانیسم‌های زیر بر عملکردهای عصبی درگیر در تشکیل حافظه نقش دارند (۲۳، ۲۴):

۱- آستروسیت‌ها از طریق نوسانات کلسیم، به انتقال‌دهنده‌های عصبی منتشر شده در سیناپس پاسخ می‌دهند. اخیراً، مطالعات متعددی بیان داشته‌اند که میزان کلسیم در آستروسیت‌ها، در پاسخ به تماس مکانیکی و یا انتقال‌دهنده‌های عصبی هم چون گلوتامات، افزایش میابد. سیگنالینگ آستروسیتی کلسیم، می‌تواند باعث افزایش فرکانس EPSP[4] یا IPSP[5] شود، اما این اثر کوتاه مدت است؛ به طور کلی، آستروسیت‌ها نقش مهمی را در تعدیل فعال عملکرد سیناپس ایفا می‌کنند (۲۶-۲۴).

۲- آستروسیت‌ها از طریق امواج کلسیم هماهنگ می‌شوند و انتقال دهنده‌های خود را، که برای انعطاف‌پذیری سیناپسی ضروری است، آزاد می‌کنند، از جمله این گلیوترنسمیترها گلوتامات، ATP[6] و سرین D می‌باشند که فعالیت‌های عصبی و سیناپسی را تنظیم می‌کنند (۲۵).

۳- آستروسیت‌ها با رگ‌های خونی ارتباط برقرار می‌کنند، بنابراین گردش خون (جریان خون) را به فعالیت‌های محلی مغز متصل می‌کنند.

۴- آستروسیت‌ها متابولیسم انرژی را در حمایت از عملکردهای عصبی، همچون تشکیل حافظه، تنظیم می‌کنند. گلیکولیز آستروسیت‌ها و اکسیداسیون عصبی، نقش هماهنگی در شکل‌گیری حافظهٔ بلند مدت ایفا می‌کنند. آستروسیت‌ها برای باز جذب و چرخه گلوتامات به انرژی نیاز دارند، انشعابات آستروسیت‌ها به طور مستقیم، با لایه‌های رگ خونی حامل گلوکز، تماس برقرار می‌کنند. گلوکز از طریق GLUT1[7] وارد آستروسیت‌ها شده و طی گلیکولیز به لاکتات تبدیل می‌شود. لاکتات تولید شده با کمک MCT1[8] و MCT4 از آستروسیت‌ها خارج می‌شود. تامین انرژی آستروسیت‌ها، در چرخه گلوتاماتی و در نتیجه حافظه و یادگیری نقش دارد (۲۸-۲۶).

۵- با توجه به نقش آستروسیت‌ها در نوروژنز، آنژیوژنز، برون‌دهی آکسون، سیناپتوژنز و بلوغ سیناپسی، به نظر می‌رسد که این سلول‌ها، نقشی پررنگ در حافظه و یادگیری داشته باشند (۲۹). آستروسیت‌ها با مکانیسم‌های متنوعی در تعداد، عملکرد و پلاستیسیتی سیناپسی نقش دارند. ترشح کلسترول همراه با آپولیپوپروتئین E و ترومبوسپوندین‌ها از آستروسیت‌ها، در تشکیل سیناپس نقش دارند، این در حالی است که سیناپس‌های مهارکننده با افزایش وزیکول انتقال دهنده GABA[9] و گیرنده GABAA تاثیر خود را اعمال می‌کنند (۳۰). همچنین آستروسیت‌ها با تنظیم به کارگیری گیرنده AMPA، در پلاستیسیتی سیناپسی نقش دارند (۳۱). طبق دیگر مطالعات انجام شده، به نظر می‌رسد، پلاستیسیتی سیناپسی و یادگیری و حافظه، توسط AQP4[10] درآستروسیت‌ها، تنظیم می‌شوند (۲۱). پژوهش‌های اخیر بیانگر آن است که فعال‌سازی آستروسیت‌های هیپوکامپ، در تقویت قدرت سیناپسی و کسب حافظه نقش بسزایی دارد (۳۲).

نقش آستروسیت‌ها در التهابات عصبی

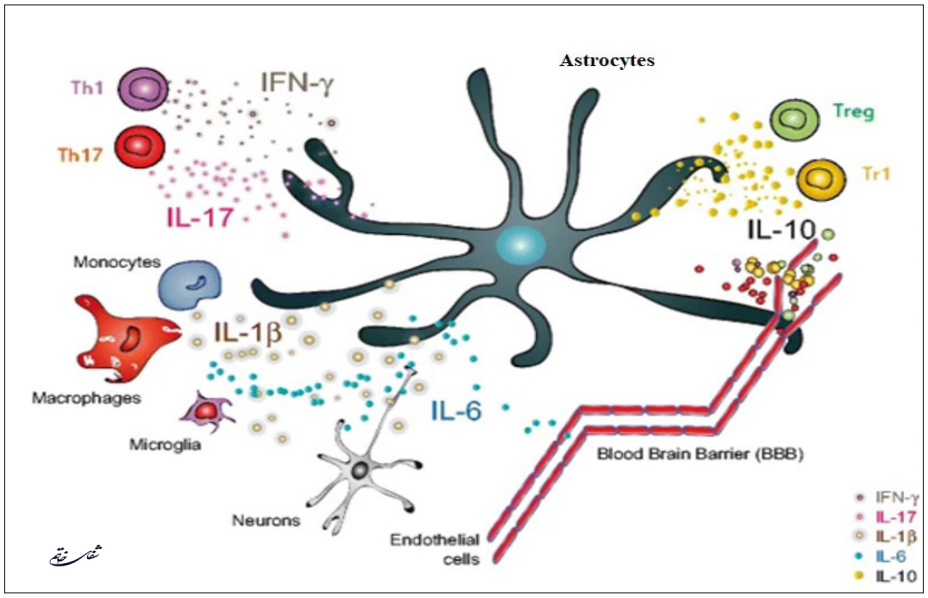
التهاب عصبی، واکنشی است که در آن مغز به عفونت‌ها، بیماری‌ها و آسیب‌های مخرب پاسخ می‌دهد. دو گروه

[1] Glial fibrillary acidic protein
[2] Aquaporin
[3] Excitatory Amino Acid Transporters
[4] Excitatory postsynaptic potential
[5] Inhibitory postsynaptic potential
[6] Adenosine triphosphate
[7] Glucose transporter1
[8] Monocarboxylate transporter
[9] Gamma-Aminobutyric acid
[10] Aquaporin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

از سلول‌های ایمنی در واکنش‌های التهاب عصبی درگیر هستند: گروه اول شامل لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها در سیستم خونی و گروه دوم شامل میکروگلیاها و آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی می‌باشند (۹). آستروسیت‌های بالغ، در التهاب عصبی ناشی از آسیب سیستم عصبی مرکزی، فعال می‌شوند، اعتقاد بر این است که فعالیت آستروسیت‌ها برای پایداری و ادامه پاسخ‌های ایمنی، بازسازی سد خونی- مغزی و تقلیل مرگ نورون‌ها ضروری می‌باشد (۳۴، ۳۳). التهاب عصبی در ابتدا با هیپرتروفی جسم سلولی آستروسیت‌ها همراه است و در ادامه منجر به تولید دو نوع آستروسیت واکنشی به نام A1 و A2 می‌گردد (۳۵). آستروسیت‌ها با مکانیسم‌های متنوعی در ایجاد التهاب در سیستم عصبی مرکزی، نقش دارند. پس از آسیب وارد شده به سیستم عصبی مرکزی، فعال شدن گیرنده‌های TLR3،TLR2 و TLR4[11] واقع بر آستروسیت‌ها، منجر به ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود (۳۶). در بیماری‌های نورودژنراتیو، پروتئین‌هایی تجمع پیدا می‌کنند که قادرند گیرنده‌های RAGE2[12] را فعال کنند، این تحریک، منجر به تولید طیف وسیعی از فاکتورهای پیش برنده التهاب از آستروسیت‌ها می‌گردد (۳۷). سیتوکین‌هایی که بیولوژی و جهت رفتار آستروسیت‌ها را به سمت التهاب تغییر می‌دهند از لنفوسیت‌های T همچون Th1، Th17، Treg، Tr1 و همچنین مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و میکروگلیای ساکن، ترشح می‌شوند و شامل IL-1β[13]، IL-6، IL-10، IL-17 و INF-γ[14] می‌باشند (تصویر شماره ۱) (۳۸).

آستروسیت‌های فعال شده، مواد مختلفی از خود ترشح می‌کنند. آستروسیت‌های فعال، به دنبال وضعیت‌های پاتولوژیکی و التهاب عصبی، فعالیت خود را از یک سلول حامی به یک سلول ایمنی، تغییر می‌دهند و موادی همچون TGF-β3[15]، TGF-β1[16]، MCP1[17]، IL-1 و TNF-α[18] ترشح می‌کنند (۴۰، ۳۹). کموکاین‌های ترشح شده از آستروسیت‌ها، از طرفی به خون ترشح می‌شوند و از طرف دیگر، با بر هم زدن سد خونی- مغزی، گروه‌های متمایز سلول‌های ایمنی بدن را به محل التهاب فرامی‌خوانند (۴۱). علاوه بر کموکاین‌ها، حین التهاب، بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و در نتیجه، تولید NO[19] در آستروسیت‌ها افزایش میابد. NO نیز قادر است با مهار CXCL12[20] موجب ایجاد التهاب در سیستم عصبی مرکزی گردد (۴۲). در آستروسیت‌ها، دو مسیر سیگنالینگ دخیل در التهاب، در پاسخ به سیگنال‌های خارج سلولی فعال می‌شوند. NFKB[21]، یک فاکتور مهم رونویسی در هر نوع واکنش التهابی است. فعال سازی NFKB و رونویسی وابسته به آن، در ایجاد التهاب سیستم عصبی مرکزی، نقش دارد (۴۳). STAT3[22] نیز توسط سلول‌های ساکن در CNS مانند آستروسیت‌ها و سلول‌های عصبی بالغ، بیان می‌شود و فسفوریلاسیون آن پس از آسیب به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۴۴). برخی مطالعات به نقش ضد و نقیض آستروسیت‌ها در التهاب اشاره کرده‌اند. در ابتدای آسیب به CNS، پدیده گلیوزیس (افزایش سایز و تعداد آستروسیت‌ها) در محدود کردن آسیب و التهاب



تصویر ۱- سایتوکاین‌های تاثیرگذار بر آستروسیت‌ها در التهاب (۳۸)

[11] Toll like receptor
[12] Receptor for advanced glycation endproducts
[13] Interleukin-1
[14] Interferon gamma
[15] Transforming growth factor beta3
[16] Transforming growth factor beta1
[17] Monocyte chemoattractant protein-1
[18] Tumor necrosis factor-α (TNFα)
[19] Nitric oxide
[20] C-X-C Motif Chemokine Ligand 12
[21] Nuclear factor-κB (NF-κB)
[22] Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

نقش دارد (۴۵)، این در حالی است که برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که کاهش آستروسیت‌ها در مرحلهٔ مزمن بیماری MS[۲۳] اثرات بهبود دهنده دارد، چراکه از نفوذ لکوسیت‌ها به بافت عصبی می‌کاهد (۴۶، ۴۷). در مطالعه‌ای دیگر نیز، آستروسیت‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی قادر به کاهش سطح التهاب و آسیب در بیماری صرع بودند (۴۸). در انسفالوپاتی کبدی نیز آستروسیت‌ها با جمع‌آوری آمونیاک، اثرات محافظتی دارد (۴۹). آن گونه که از نتایج بر می‌آید، آستروگلیوز، به شیوه‌ای خاص و وابسته به زمان تنظیم می‌شود و در هنگام التهاب عصبی، محرک‌هایی، عمل آستروسیت‌ها را از سودمند به مضر تغییر می‌دهد. از بین رفتن پروتئین‌های ساختاری نیز در سیگنالینگ التهابی گلیال، تاثیر مستقیم دارد. بنابراین، شناسایی و هدف‌گیری انتخابی عملکردهای آستروسیتی، در توسعه روش‌های درمانی اختلالات عصبی التهابی، مطرح است (۵۰). بدین منظور، پروموتر GFAP، به‌عنوان ابزاری برای فعال کردن یا لغو بیان ژن در آستروگلیا، مورد توجه قرار گرفته‌است (۴۳). در ادامه نقش ضد و نقیض آستروسیت‌ها در التهاب، قابل ذکر است که مهار مسیر سیگنالینگ TGF-β در آستروسیت‌ها، موجب عملکردهای حرکتی معیوب و التهاب پراکنده پس از سکتهٔ مغزی می‌شوند. بنابراین محققان نتیجه گرفتند که سیگنالینگ آستروسیتی TGF-β و فعال‌کننده آن (ترومبوسپوندین)، جهت بهبود در طول دوره تحت حاد پس از سکته مغزی، مورد نیاز است (۵۱). بنابراین، از آنچه گفته شد در میابیم که آستروسیت‌ها، به نوعی، تنظیم‌کننده‌های التهاب بافتی هستند، زیرا بسته به نوع محرک‌های موجود در محیط التهابی، می‌توانند آسیب عصبی، دمیلینه شدن و التهاب را تقویت یا کاهش دهند.

نقش آستروسیت‌ها در اختلالات روانی

نظر به نقش آستروسیت‌ها در حفظ تعادل اسمزی و شرایط یونی بهینه برای نورون‌ها، پاکسازی پتاسیم از فضای خارج سلولی، متابولیزه کردن گلوکز و لاکتات، بازیافت دو انتقال دهندهٔ عصبی گلوتامات و گابا، تشکیل سیناپس، نوروژنز و تعدیل مدارهای عصبی، این طور به نظر می‌رسد که این سلول‌ها قادرند بر رفتار تاثیر بگذارند مضاف بر اینکه آستروسیت‌ها تعداد زیادی گیرنده غشایی را برای تقریباً همهٔ انتقال‌دهنده‌ها و تنظیم‌کننده‌های عصبی بیان می‌کنند (۵۲). از جمله آن‌ها می‌توان به گیرنده‌های AMPA[۲۴]، NMDA[۲۵]، متابوتروپیک گلوتامات، دوپامین ۲D، آدرنرژیک آلفا و بتا، P2X1، P2X2، P2X5، زیرگروه‌های P2Y1R و P2Y2R و کانال‌های یونی کاربردی TRPV2[۲۶] اشاره کرد (۶۱-۵۳). شواهد انسانی نشان می‌دهد که ناهنجاری‌های سلول‌های گلیال ممکن است عملکرد طبیعی مغز را تغییر داده و در ایجاد اختلالات خلقی نقش داشته باشند (۶۲).

نقش آستروسیت‌ها در افسردگی ماژور یا Major Depressive Disorder

افسردگی ماژور عبارت است از یک اختلال خلقی که مشخصه آن کاهش تمایل و بی علاقگی است. در این بیماران، تغییرات مورفولوژیکی و عملکردی آستروسیت‌ها مشهود است (۶۳) معاینه مغزی، پس از مرگ مغز بیماران مبتلا به MDD[۲۷]،کاهش تعداد سلول‌های آستروسیت و پروتئین GFAP در هیپوکامپ، قشر پیشانی و آمیگدال را نشان می‌دهد (۶۴-۶۷). همچنین، گزارش شده است که تجویز آستروگلیوتوکسین L-α-aminoadipate در قشر پره‌فرونتال موش صحرایی، رفتارهای شبه افسردگی ایجاد می‌کند (۶۸). در کنار این یافته‌ها، محققان نشان دادند که تجویز فلوکستین و یا تحریکات الکتریکی مغز، از طریق افزایش تعداد آستروسیت‌ها در بهبود افسردگی موثر هستند (۷۱-۶۹). براساس این یافته‌ها، درگیری احتمالی اختلال عملکرد آستروسیت‌ها در پاتوژنز افسردگی بررسی شده است و مکانیسم‌هایی در این زمینه مطرح است. مطالعات پیشین نشان داده است که استفاده از مهارکننده‌های انتقال گلوتامات، منجر به ایجاد رفتارهای شبه افسردگی می‌شود (۷۲, ۷۳) که نشان می‌دهد اختلال در گردش گلوتامات، بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها باعث افسردگی می‌شود (همچنین، در MDD، بیان مولکول‌های خاص هم چون EAAT-۱ و EAAT-۲ در آستروسیت‌ها کاهش می‌یابد (۷۴). از آنجا که EAAT-۱ و EAAT-۲، مسیرهای اصلی بازجذب گلوتامات خارج سلولی به درون آستروسیت‌ها هستند، کاهش بیان EAAT-۱ و EAAT-۲، ممکن است باعث اختلال در گردش گلوتامات و در نتیجه افسردگی شود. نقش اختلال عملکرد گلوتامات در پاتوژنز افسردگی با تأثیر مفید ریلوزول در مدل‌های حیوانی افسردگی پشتیبانی می‌شود. ریلوزول، به‌عنوان یک فعال‌کننده انتقال دهنده‌های گلوتامات، قادر است با تعدیل گردش گلوتامات، در درمان افسردگی موثر باشد (۷۵، ۷۶). اخیراً، Kong و همکارانش گزارش کردند که حذف AQP4 در آستروسیت‌ها، رفتار افسردگی را تشدید می‌کند و با کاهش بیشتر تعداد سلول‌های آستروسیت و نوروژنز هیپوکامپ، همراه است (۷۷). این یافته نشان می‌دهد که AQP4 آستروسیتیک، ممکن است یک هدف جدید برای داروهای ضد افسردگی باشد (۷۶). پیش‌بینی می‌شود که افزایش تولید فاکتورهای نوروتروفیک، یک استراتژی

[23] Multiple sclerosis
[24] α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
[25] N-methyl-D-aspartate receptor
[26] Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 2
[27] Major Depressive Disorder

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

درمانی مؤثر برای اختلالات خلقی باشد، زیرا آن‌ها باعث ترمیم نوروژنز، گلیوژنز و بازسازی ساختار سیناپسی می‌شوند. علاوه بر این، سطح فاکتورهای رشد مغزی همچون BDNF[28]، GDNF[29] و bFGF[30] در بیماران مبتلا به افسردگی کاهش می‌یابد (۸۱-۷۸). آستروسیت‌ها، منبع اصلی فاکتورهای رشد در شرایط پاتولوژیک مغز هستند و تجویز داروهای ضد افسردگی نیز تولید این فاکتورها را در هیپوکامپ موش صحرایی افزایش می‌دهد (۸۶-۸۲). در مطالعات آزمایشگاهی بر روی آستروسیت‌های کشت داده شده نیز، داروهای ضد افسردگی، تولید این فاکتورهای عصبی را افزایش می‌دهند (۸۹-۸۷)، بنابراین، تنظیم مقادیر تولید فاکتورهای آستروسیتیک، تا حدی ممکن است زمینه‌ساز اقدامات درمانی داروهای ضد افسردگی در حال حاضر باشد (۷۶). در میان مکانیسم‌های مطرح شده، رابطه‌ای میان کانکسین ۴۳، مؤلفهٔ اصلی اتصالات شکاف‌دار آستروسیتی و MDD نیز پیشنهاد شده است. پژوهش‌ها کاهش بیان کانکسین ۴۳ در مغز بیماران مبتلا به MDD را نشان داده است و همچنین مهار ارتباط به واسطه کانکسین ۴۳، منجر به ایجاد رفتارهای افسردگی در جوندگان شده است (۹۲-۹۰). بنابراین، افزایش بیان کانکسین ۴۳، به‌عنوان یک مکانیسم جدید برای داروهای ضد افسردگی بالینی در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر گلوتامات، نوروترنسمیتر دیگری به نام سرین D نیز در افسردگی مورد مطالعه قرار گرفته است. این مطالعات نشان دادند که به دنبال کاهش آستروسیت‌ها در مدل افسردگی در جوندگان، میزان سرین D نیز کاهش میابد و تجویز آن اثرات ضد افسردگی را ایجاد می‌کند به عبارت دیگر، اختلال در ترشح این انتقال‌دهنده عصبی، در MDD دخیل بوده است (۹۳). همانطورکه پیش‌تر اشاره شد، گیرنده NMDA بر روی آستروسیت‌ها نیز وجود دارد و تزریق داخل وریدی کتامین (آنتاگونیست NMDA)، اثرات ضد افسردگی سریع را در بیماران مبتلا به MDD و افسردگی دو قطبی ایجاد می‌کند، بنابراین این گیرنده نیز، در پاتوژنز بیماری MDD، در راس توجه قرار گرفته است (۹۵، ۹۴، ۵۴). با توجه به مکانیسم‌های مذکور، ارتباط میان آستروسیت‌ها و افسردگی مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است و دستیابی به دارویی کارآمدتر، هدف نهایی این تحقیقات خواهد بود.

نقش آستروسیت‌ها در اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی یک بیماری روانی است که با علائمی همچون توهم، هذیان، اختلال در تفکر و اختلال شناختی همراه است. اگر چه مکانیسم‌های دقیق آن کاملاً شناخته نشده است، اما از آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامین ۲D به طور گسترده برای درمان اسکیزوفرنی استفاده می‌شود. پژوهش‌های اندکی در رابطه با نقش آستروسیت‌ها در پاتوژنز بیماری اسکیزوفرنی انجام شده است. برخی تحقیقات انجام شده، بیان غیر طبیعی GFAP در مغز بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی را گزارش می‌کنند (۹۷، ۹۶). جدیدترین مطالعات نشان‌دهنده دخالت انتقال تحریکی با واسطه گلوتامات در پاتوژنز اسکیزوفرنی است (۹۹، ۹۸). در مطالعات حیوانی، آنتاگونیست گیرنده NMDA باعث ناهنجاری‌های رفتاری اسکیزوفرنیک، همراه با بیش فعالی سیستم دوپامین می‌شوند (۱۰۳-۱۰۰). علاوه بر این، تجویز آنتاگونیست‌های NMDA در بیماران اسکیزوفرنی، علائم آن‌ها را تشدید می‌کند (۱۰۵، ۱۰۴). سرین D، یک کوفاکتور ضروری برای باز شدن و تحریک گیرنده NMDA است که توسط آنزیم سرین راسماز تولید می‌شود (۱۰۷-۱۰۶). مشاهدات ایمونوهیستوشیمی نیز نشان می‌دهد که سرین راسماز، در آستروسیت‌ها قرار دارد، با توجه به این شواهد می‌توان گفت که گیرنده NMDA و گلیوترانسمیتر سرین D، قادرند در ایجاد علائم منفی اسکیزوفرنی نقش داشته باشند، بنابراین ممکن است در نهایت برای درمان این بیماری، مورد هدف قرار بگیرند (۱۰۹-۱۰۸).

نقش آستروسیت‌ها در وابستگی به مواد مخدر

سوء استفاده مکرر از مواد مخدر، با ایجاد تغییر در سیستم‌های پاداش، یعنی سیستم دوپامین مزوکورتیکولیمبیک و مدارهای عصبی گلوتاماتورژیک، موجب وابستگی به مواد مخدر می‌گردد (۱۱۰). مطالعات در مورد مکانیسم‌های وابسته به مواد مخدر، نقش احتمالی آستروسیت‌ها را در تعدیل انتقال عصبی در سیستم پاداش مغز نشان می‌دهد (۱۱۱). تجویز آمفتامین، متامفتامین، کوکائین و مورفین، باعث فعال شدن آستروسیت‌ها و افزایش بیان GFAP در مغز جوندگان می‌شود (۱۱۵-۱۱۲). همانطور که بیان شد، مدار عصبی با واسطه گلوتامات از قشر پره‌فرونتال مغز به هسته آکومبنس، نقش نظارتی مهمی در سیستم پاداش مغز ایفا می‌کند (۱۱۰). Nakagawa و همکارانش نقش ناقل‌های گلوتامات آستروسیتیک را در مدل اعتیاد به مورفین، کوکائین یا متامفتامین در موش، مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها دریافتند که ضعیف‌کننده‌های ناقل گلوتامات در آستروسیت‌ها، باعث ترجیح مکان[31] (معیار نشان دهندهٔ وابستگی به مواد مخدر) در موش‌ها می‌شود. از طرف دیگر، تجویز یک وکتور آدنوویرال حامل ژن ناقل گلوتامات ۱ در هسته آکومبنس، القاء ترجیح مکان توسط مرفین و متامفتامین را کاهش

[28] Brain-derived neurotrophic factor
[29] Glial cell-derived neurotrophic factor
[30] Basic fibroblast growth factor
[31] Conditioned place preference

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

می‌دهد (۱۱۶). مطالعات نشان داده‌اند که فاکتورهای محلول مشتق از آستروسیت‌ها نقش مهمی در تنظیم قدرت سیناپسی و پلاستیسیته دارند، بدین منظور، اثر عوامل مشتق از آستروسیت‌ها بر حساسیت به وابستگی به مواد مخدر با استفاده از محیط کشت آستروسیت‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه حاصل نشان داد که تجویز کاندیشند مدیوم آستروسیتیک در هسته آکومبنس، موش باعث ایجاد حساسیت در رفتار پاداش ناشی از متامفتامین و مورفین می‌شود، یعنی آستروسیت‌ها با تولید عواملی، وابستگی به دارو را تقویت می‌کند (۱۱۸-۱۱۷).

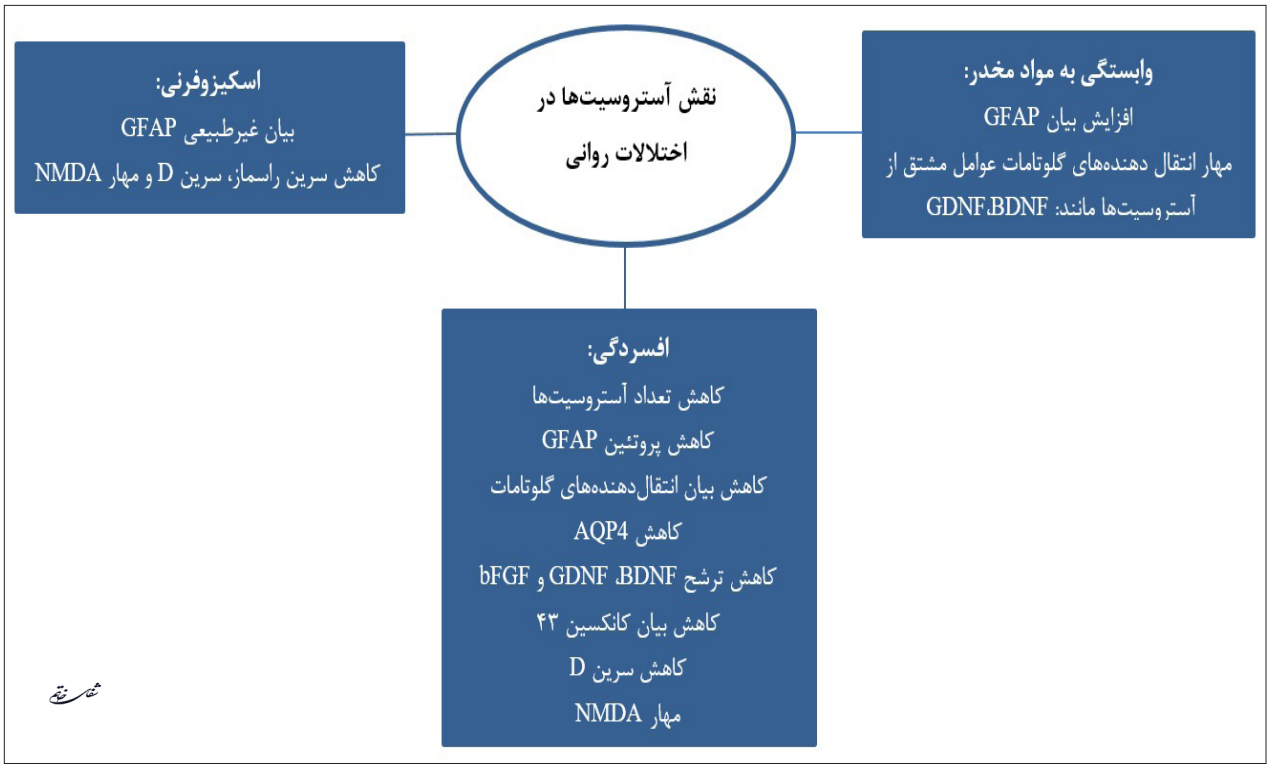
از آنجایی که عوامل مشتق از آستروسیت‌ها بر حساسیت وابستگی به مواد مخدر تأثیر می‌گذارند، نقش تعدیل کننده BDNF و GDNF بر اثرات پاداشی روانگردان‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱۹). براساس این یافته‌ها، بسیاری از مطالعات سعی در شفاف‌سازی نقش آستروسیت‌ها در اختلالات روانی دارند. بنابراین، آستروسیت‌ها به‌عنوان یک هدف دارویی جدید برای اسکیزوفرنی، اختلالات خلقی و وابستگی به مواد مخدر معرفی شده اند (۷۶).

نقش آستروسیت‌ها در بیماری‌های نورودژنراتیو

مطالعات حیوانی انجام شده نشان می‌دهند که آستروسیت‌ها نقش مهمی در پاتوژنز بیماری‌های عصبی دارند و اختلال عملکرد آستروسیت‌ها ممکن است در مرگ عصبی یا روند اختلالات عصبی نقش داشته باشد (۳۵). آستروسیت‌های واکنشی، پس از فعال شدن، نقش حمایتی خود را از دست می‌دهند و عملکرد سمی را در پیشرفت بیماری‌های عصبی پیدا می‌کنند (تصویر ۳) (۱۲۱، ۱۲۰). تا کنون نقش آستروسیت‌ها در بیماری‌های نورودژنراتیو، صرع و حتی آسیب مغزی بررسی شده‌است (۱۲۶ _۱۲۲، ۹). در این قسمت، به طور خلاصه، نقش آستروسیت‌های واکنشی را در بیماری‌های مختلف عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون، اسکلروز آمیوتروفیک جانبی ، مولتیپل اسکلروز و بیماری هانتینگتو بیان می‌کنیم.

نقش آستروسیت‌ها در آلزایمر

بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی است که مشخصه آن اختلال حافظه و عملکرد شناختی است (۱۲۷). از نظر پاتولوژیک، تجمع پروتئین آمیلوئید بتا و پروتئین تاو با فسفریلاسیون غیرطبیعی، در بافت مغزی افراد آلزایمری مشهود است (۱۲۹، ۱۲۸). تصور می‌شود علت بیماری آلزایمر، اختلال در رابطه بین عملکردهای عصبی و آستروسیتیک در نواحی از مغز، به خصوص هیپوکمپ، است (۱۲۹). آمیلوئید بتا در مغز طبیعی، توسط آستروسیت‌ها پاکسازی می‌شود، اما در آلزایمر، کاهش پاکسازی آمیلوئید بتا می‌تواند



تصویر ۲- خلاصهٔ نقش آستروسیت‌ها در اختلالات روانی

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

تشکیل پلاک آمیلوئیدی را تشدید کند (۱۳۰). یک مطالعهٔ دیگر همچنین بیان قوی آنزیم ۱ برش‌دهنده پپتید آمیلوئید از ناحیه بتا[۳۲]، در آستروسیت‌های واکنشی بیماران مبتلا به آلزایمر را تأیید کرد، که می‌تواند در تولید آمیلوییید بتا، نقش داشته باشد (۱۳۱). از طرف دیگر، تنظیم غیرطبیعی هموستاز کلسیم و گلوتامات، در آستروسیت‌های واکنش‌پذیر نیز، ممکن است به پاتوژنز آلزایمر منجر شود (۱۳۲). در مدل ماوس مغز آلزایمری، سیگنالینگ کلسیم آستروسیتی و ترشحات گلیوترانسمیتر، می‌تواند توسط پلاک آمیلوییدی مختل شود، که نشان می‌دهد اختلال عملکرد آستروسیت‌ها، ممکن است در اولین نقص عصبی آلزایمر، نقش داشته باشد (۱۳۳). تولید بیش از حد GABA توسط آستروسیت‌های واکنش‌پذیر، در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری، می‌تواند منجر به مهار تونیک سلول‌های گرانولی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ شود. شگفت‌آور است که مهار سنتز GABA، باعث ترمیم انعطاف‌پذیر سیناپسی و نقص حافظه در این موش‌ها می‌شود (۱۳۴). تنظیم افزایشی GFAP، مشخصه‌ای از واکنش آستروسیت‌ها در مغز آلزایمری است (۱۳۵). علاوه بر این، میزان افزایش تعداد آستروسیت‌های واکنشی، اغلب با کاهش شناختی ارتباط دارد (۱۳۶). در شرایط عادی، آستروسیت‌های واکنشی، مهم‌ترین تنظیم‌کننده واکنش التهابی مغز هستند، اما در شرایط پاتولوژیک، آستروسیت‌های واکنشی ممکن است هنگام تولید سیتوکین‌های التهابی و گونه‌های فعال اکسیژن، سمیت عصبی ایجاد کنند (۱۳۷). افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی و تولید التهاب فعال، در بافت مغزی بیماران مبتلا به آلزایمر نیز مشاهده شده است که میزان آن در آستروسیت‌ها نسبت به میکروگلیا بسیار بیشتر بود (۱۳۸، ۱۳۹). اینتر لوکین یک بتا و اینترلوکین ۶، موجب افزایش پلاک‌های آمیلوئیدی در مدل حیوانی آلزایمر می‌شوند (۱۴۰)، از طرف دیگر، ترکیبات سیتوکینی، به طور قابل توجهی، بیان آمیلوئید بتا را در آستروسیت‌های کشت داده شده نیز، افزایش می‌دهند (۱۴۱). علاوه بر این، متابولیسم انرژی نابجا در آستروسیت‌های واکنشی بیماران آلزایمری نیز مشاهده شده‌است. با مسدود کردن متابولیسم انرژی و استرس اکسیداتیو در این آستروسیت‌ها، می‌توان رسوب آمیلوییید بتا را کاهش داد و در نتیجه موجب بهبود حافظه و به تاخیر افتادن پیشرفت بیماری شد (۱۴۲). جالب اینجا است که از مدت‌ها قبل، آسیب دیدگی مغزی با خطر ابتلا به بیماری آلزایمر همراه بوده است (۱۴۳). مطالعات نشان داده‌اند که آسیب حاد مغز می‌تواند بیان آمیلوئید بتا و پرسینیلین ۱ (پروتئینی با نقش در پاتولوژی آلزایمر) را در آستروسیت‌های واکنشی القا کند . (۱۴۵، ۱۴۴). به طور کلی، مطالعات نشان می‌دهند که آستروسیت‌های واکنشی، در تولید آمیلوئید بتا در بیماری آلزایمر نقش دارند. با این وجود، این سوال که آیا نقش محافظت نورونی آستروسیت‌های واکنشی در مراحل مختلف بیماری آلزایمر وجود دارد، نیاز به بررسی بیشتر دارد.

نقش آستروسیت‌ها در پارکینسون

بیماری پارکینسون، یک اختلال پیشرونده عصبی است که به دلیل اختلال در انتقال عصبی دوپامین در گانگلیون پایه و همچنین مرگ و میر عصبی در جسم سیاه ایجاد می‌شود. مشخصه پاتولوژیک بیماری پارکینسون وجود رسوب α- سینوکلین[۳۳] و ترکیبات پروتئینی است که در سیتوپلاسم سلول‌های عصبی نیز به‌عنوان اجسام لوئی[۳۴] شناخته می‌شوند (۱۴۶، ۱۴۷). مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که تزریق داخل وریدی 1-methyl-4-phe-nyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) می‌تواند منجر به بیماری پارکینسون در موش شود چراکه MPTP توسط آنزیم مونوآمین اکسیداز[۳۵]، در سیتوپلاسم آستروسیت‌ها، به 1-methyl-4-Phenylpyridinium MPP تبدیل شده و سلول‌های دوپامینرژیک را از بین می‌برد (۱۴۸، ۱۴۹). نکته جالب دیگر آن است که در زمان شروع پارکینسون، α- سینوکلین، در آستروسیت‌ها تجمع میابد که منجر به جذب میکروگلیاهای فاگوسیتیک می‌شود. با حملهٔ این فاگوسیت‌ها به نورون‌های مغز، علائم بالینی پارکینسون ایجاد می‌شود (۱۵۰). مطالعات پاتولوژیک نشان داده است که در مراحل اولیهٔ بیماری پارکینسون، تجمع α- سینوکلین غیر فیبریزه، منجر به فعال شدن و تجمع آستروسیت‌ها می‌شود، لذا افزایش تعداد آستروسیت‌ها و افزایش بیان GFAP نیز از دیگر علائم در بافت مغزی افراد پارکینسونی می‌باشد (۱۵۳-۱۵۱). جالب است بدانید، تجمع روزافزون مجموعه‌های α- سینوکلین قبل از بروز علائم پارکینسون نیز مشاهده می‌شود و با گسترش آستروسیت‌های واکنشی ارتباط مستقیم دارد. همچنین قابل ذکر است که تجمع پروتئین‌های داخل سلولی ممکن است توانایی آستروسیت‌ها را در هموستازی و تنظیم سد خونی- مغزی مختل کرده و منجر به آسیب نورونی شود. یافته‌های فوق حاکی از آن است که ارتباط متقابل بین آستروسیت‌ها و سلول‌های عصبی اهمیت زیادی برای سلامت نورون‌های دوپامینرژیک دارد (۱۵۴). یکی از مسیرهای بیماری‌زایی در آستروسیت‌ها، مسیر JAK/STAT3[۳۶] می‌باشد و مهار این مسیر، شدت واکنش آستروسیتی در مدل بیماری پارکینسون را کاهش می‌دهد (۱۵۵). از طرف دیگر، مسیر سیگنالینگ β-catenin/Fzd1[۳۸]/Wnt1[۳۷] در نورون‌ها نیز نقش مهمی در تعامل بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها

[32] β-site APP Cleaving Enzyme 1 (BACE1)
[33] α-synuclein
[34] Lewy Bodies
[35] Monoamine Oxidase enzyme
[36] Janus kinases/signal transducer and activator of transcription proteins
[37] Wingless-type MMTV integration site
[38] Frizzled1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

دارد و برای حفظ سلامت سلول‌های عصبی در بیماری پارکینسون، از اهمیت حیاتی برخوردار است؛ به نحوی که مهار این مسیر اثرات نوروپروتکتیو آستروسیت‌ها را کاهش می‌دهد (۱۵۶).

نقش آستروسیت‌ها در سندروم جانبی آمیو تر و فیک

سندروم جانبی آمیوتروفیک، یک بیماری عصبی حرکتی پیشرونده و برگشت ناپذیر است که با تخریب نورون‌های حرکتی در سیستم عصبی مرکزی، مشخص می‌شود و در نهایت منجر به آتروفی عضلات یا حتی مرگ ناشی از نارسایی تنفسی می‌گردد (۱۵۷). مبنای آسیب شناسی سندروم جانبی آمیوتروفیک، همچنان مورد بررسی است و شواهدی نشان‌دهنده تجمع آنزیم سوپراکسیددیسموتاز در نورون‌ها و آستروسیت‌ها می‌باشد (۱۵۸)، نتایج به دست آمده از یک مطالعهٔ حیوانی نشان داد که پیوند آستروسیت‌های جهش یافته سوپراکسیددیسموتاز ۱ به طناب نخاعی می‌تواند منجر به تخریب نورون‌های حرکتی شود (۱۵۹-۱۵۸). بررسی‌ها نشان داده‌اند که آستروسیت‌های واکنشی، در مناطق آسیب‌پذیر مشاهده می‌شوند و میزان واکنش پذیری آن، با سطح تخریب عصبی در این بیماران ارتباط دارد، از طرف دیگر، این آستروسیت‌ها، مستقیماً در مرگ نورون‌های حرکتی در بدن نقش دارند. آستروسیت‌های واکنشی، با ناهنجاری‌های مختلفی در مسیرهای سیگنالینگ همراه هستند، از جمله تغییر در بیان عصبی زیر واحد GluR2 گیرنده‌هایAMPA ، نقص حمل و نقل لاکتات، فعال شدن سیگنالینگ گیرنده P75 در نورون‌های حرکتی، کاهش بیان GLT-1[39]، انتشار پایدار Ca^{+2} و آپوپتوز ناشی از سیگنالینگ گلوتامات با واسطه mGluR5[40]، آن گونه که از شواهد پیداست، نقص جذب گلوتامات در آستروسیت‌ها و در نتیجه تجمع خارج سلولی گلوتامات، برای نورون‌های حرکتی، به شدت سمی است (۱۶۲-۱۵۸). پیوند پیش‌سازهای آستروسیتیک مهاجم به مدل ماوس سندروم جانبی آمیوتروفیک، منجر به کاهش مرگ نورون‌های حرکتی می‌شود، اما با افزایش فعال شدن آستروسیت‌ها و بیان نشانگرهای ایمنی یا التهابی در داخل بدن، شرایط شدیدا پاتولوژیک می‌شود (۱۶۴-۱۶۳). از جمله فاکتورهای التهابی ترشح شده از آستروسیت‌ها میتوان به IL-6، TGFβ و اینترفرون گاما اشاره کرد (۱۶۷-۱۶۵). احتمال می‌رود که مسیر التهابی STAT3 در آستروسیت‌ها در این فرایند پاتولوژیک نقش داشته باشد، چرا که سمیت عصبی آستروسیت‌های واکنشی، در سندروم جانبی آمیوتروفیک، توسط مهارکننده‌های STAT3 مهار می‌شود (۱۶۹، ۱۶۸).

نقش آستروسیت‌ها در مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس یا ام اس، نوعی اختلال التهابی است که منجر به دمیلینه شدن و آسیب آکسونی در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. اگرچه علت آن متغیراست، اما شواهد و مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد خود ایمنی نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری دارد (۱۷۰). مطالعات انسانی نشان داده‌است که فعالیت آستروسیت‌ها، در اطراف ضایعات التهابی حاد، در مغز افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس، شدیدا گسترش یافته است که توسط مطالعات حیوانی نیز تایید شد. پس از فعال شدن آستروسیت‌های واکنشی، با از بین رفتن پاهای انتهایی در اطراف رگ‌های خونی کوچک، عملکرد سد خونی- مغزی مختل شده و به دنبال آن، التهاب و ورم خارج عروقی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود (۱۷۱). همچنین محققان دریافتند، در مایس‌هایی که آستروسیت‌های واکنشی آن‌ها فاقد فعال‌کننده کلاس MHC[41] هستند، احتمال ابتلا به مالتیپل اسکلروزیس، کاهش میابد، چرا که از فعالیت سلول‌های CD4$^+$ T helperجلوگیری می‌شود (۱۷۲). آستروسیت‌های واکنشی، منبع اصلی سیتوکین‌های التهابی از جمله IL-10، IL-17A، IL-22 و MIP-1α[42] هستند که از طریق ایجاد واکنش‌های التهابی کنترل نشده و تخریب سد خونی- مغزی، آسیب رسان هستند (۱۷۳،۱۷۴).

نقش آستروسیت‌ها در هانتینگتون

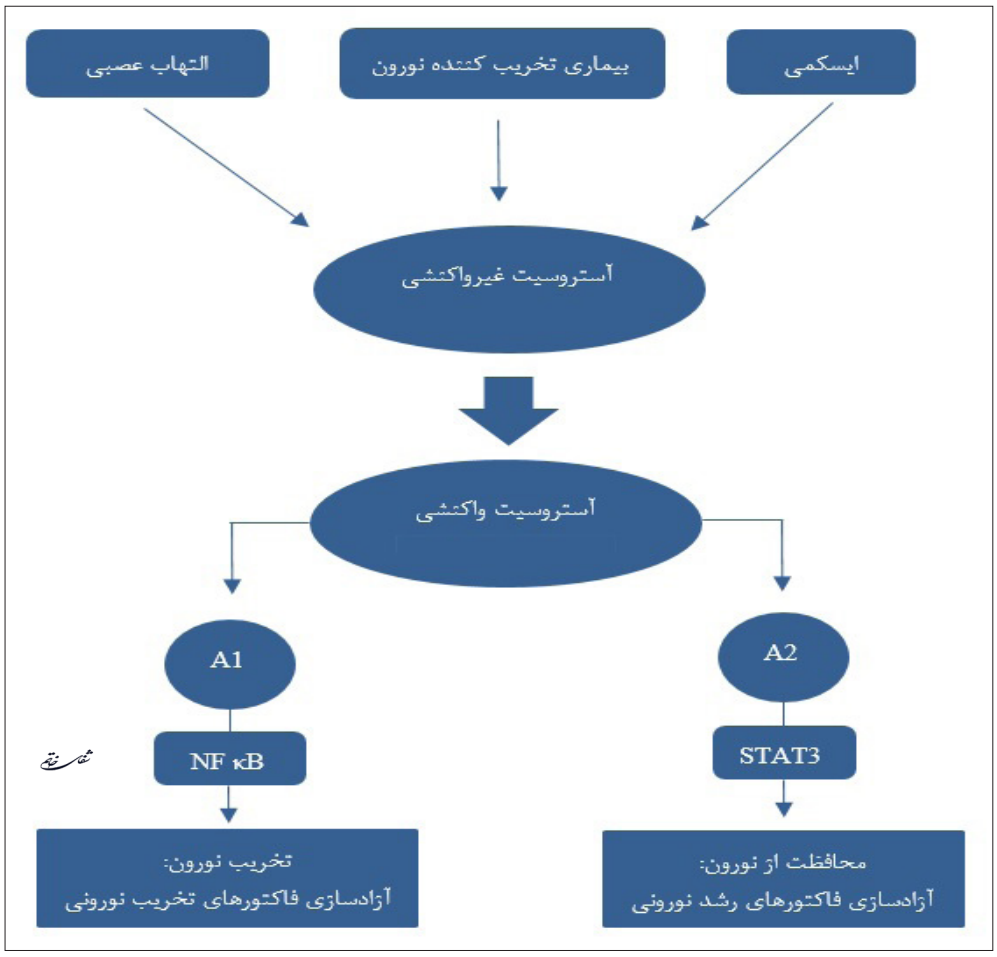
هانتینگتون، نوعی اختلال عصبی پیشرونده و کشنده است که در اثر جهش در ژن هانتینگتون و تکرارتوالی CAG ایجاد می‌شود. نتیجه این جهش، وجود یک مجموعه گسترش یافته از اسیدآمینه گلوتامین در انتهای آمینی پروتئین است (۱۷۵). وجود هانتینگتون جهش یافته در آستروسیت‌ها، برای سلامتی آستروسیتی و در نتیجه سلامت عصبی مضر است. مطالعات نشان داده است که بیان ژن هانتینگتون جهش یافته در آستروسیت‌ها، منجر به افزایش تحریک‌پذیری و مرگ نورونی می‌گردد؛ چرا که توانایی آستروسیت‌ها را در هوموستازی گلوتامات مختل می‌کند (۱۷۷، ۱۷۶). همچنین، بیماری هانتینگتون، ظرفیت آستروسیت‌ها را برای بافر پتاسیم خارج سلولی، کاهش می‌دهد که احتمالاً در اثر کاهش بیان کانال های Kir4.1 باشد. این اختلال همراه با آشفتگی هموستاز گلوتامات، تحریک‌پذیری سیستم عصبی را تشدید می‌کند (۱۷۸). جالب است بدانید که موتاسیون در ژن هانتینگتین آستروسیت‌ها، اختلالات نورولوژیک وابسته به سن به وجود می‌آورد. این حیوانات تراریخته کاهش وزن بدن را همراه با نقص در

[39] Glutamate transporter-1
[40] Metabotropic glutamate receptor 5
[41] Major histocompatibility complex
[42] Human macrophage inflammatory protein alpha

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

عملکرد حرکتی نشان دادند و اندکی پس از شروع علائم درگذشتند. بنابراین، اگر چه ژن هانتینگتین جهش یافته تمایل فراوانی به سلول‌های عصبی و نه سلول‌های گلیال دارد، حضور ژن هانتینگتین در آستروسیت‌ها به تنهایی می‌تواند برای ایجاد نقص عصبی کافی باشد. تغییرات همزمان ناشی از ژن هانتینگتین در هر دوی نورون‌ها و آستروسیت‌ها نیز، موجب علائم عصبی شدیدتر و مرگ زودرس می‌گردد (۱۸۰، ۱۷۹). حمل و نقل سایر انتقال‌دهنده‌های عصبی نیز، در بیماری هانتینگتون، ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد. از بین رفتن آزاد شدن گابا آستروسیتی از طریق GAT-3[43]، در کاهش مهار تونیک در نورون‌های خروجی جسم مخطط نقش دارد (۱۸۱). همچنین، نشانه‌هایی وجود دارد که به نقش اتصال آستروسیت‌ها در بیماری هانتینگتون اشاره دارد، زیرا در مغز این بیماران، افزایش بیان کانکسین مشاهده شده است (۱۸۲). همانند سایر بیماری‌های عصبی، مسیرهای سیگنالینگ التهابی آستروسیتی نیز ممکن است در پاتوژنز بیماری هانتینگتون نقش داشته باشند. تصور می‌شود NF-κB مشتق از آستروسیت‌ها، در پیشرفت بیماری در مدل موش بیماری هانتینگتون نقش دارد، همچنین ترشح کنترل نشده کموکاین CCL5/RANTES[44] از آستروسیت‌ها در این حیوانات دیده‌شده است (۱۸۴-۱۸۳). به‌علاوه، نقش گیرنده‌های کانابینوئیدی آستروسیت‌ها، در تعدیل التهاب بیماری هانتینگتون بررسی شده است. نتایج نشان داد که افزایش سیگنالینگ از طریق این گیرنده، با کاهش TNF a، موجب بهبود التهاب در این بیماری می‌گردد (۱۸۶، ۱۸۵). همچنین، اختلال عملکرد و همچنین دینامیک میتوکندری آستروسیت‌ها نیز در پاتوفیزیولوژی بیماری هانتینگتون، تایید شده‌است (۱۸۷). در بیماری هانتینگتون ممکن است توانایی آستروسیت‌ها در آزادسازی فاکتورهای تروفیک نیز کاهش یابد و افزایش تولید BDNF توسط آستروسیت‌ها، شروع مشکلات حرکتی در موش‌های ترانس ژنیک را به تأخیر می اندازد (۱۸۹، ۱۸۸). در بیماری هانتینگتون، آستروسیت‌ها ممکن است تولید ناهنجار کلسترول نیز داشته باشند و این نقص کلسترول در مدل‌های مختلف، بیماری درمیان جوندگان، مشاهده شده است (۱۹۱، ۱۹۰).

آستروسیت‌های واکنشی، مانند شمشیر دو لبه عمل می‌کنند. آستروسیت‌های واکنشی نوع۲، از طریق مسیر STAT3، نقش محافظتی دارند. این در حالی است که، آستروسیت‌های واکنشی نوع ۱، از طریق مسیر NF κB،



تصویر ۳- نقش آستروسیت‌های واکنشی در محافظت یا تخریب نورون

[43] GABA transporter type 3
[44] A chemokine [chemokine (C-C motif) ligand 5/regulated on activation normal T cell expressed and secreted

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]
[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

در تخریب نورونی نقش دارند.

نتیجه‌گیری

بررسی مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که فعالیت آستروسیت‌ها می‌تواند با مکانیسم‌های مختلفی اثرات مفید و یا مخربی داشته باشد. یکی از مهم‌ترین نقش‌های آستروسیت‌ها، برقراری و بهبود حافظه است که از طریق سیگنالینگ داخل سلولی کلسیم، آزاد کردن نوروترنسمیترها، برقراری جریان خون، تامین انرژی، بازجذب گلوتامات و ایجاد پلاستیسیتی سیناپسی آن را اجرا می‌کند. در مقابل، رخداد شرایط پاتولوژیک، با ایجاد آستروسیت‌های واکنشی نوع A1 یا A2، کم کم اثرات مفید را به اثرات مخرب تبدیل کرده و در ایجاد انواع بیماری‌های روانی و جسمی نقش خواهد داشت. التهاب، مهم‌ترین مکانسیم در بیماری‌زایی آستروسیت‌ها ذکر شده است. آستروسیت‌ها به واسطه TLRها تحریک شده و پس از فعال شدن مسیر سیگنالینگ NFκB و STAT3، انواع سایتوکاین‌ها و یا کموکاین‌ها را ترشح می‌کنند که از جمله آن‌ها می‌توان به TGF-β3، TGF-β1، MCP1، IL-1 و TNF-α اشاره کرد. تعداد آستروسیت‌ها و همچنین میزان بیان انتقال‌دهنده‌های گلوتامات، نوروترانسمیتر سرین D، کانکسین ۴۳، آکوآپورین۴ و فاکتورهای نوروتروفیک در افسردگی ماژور کاهش میابد. در بیماران اسکیزوفرنیک نیز، احتمالا کاهش سرین D و در نتیجه مهار NMDA در آستروسیت‌ها، در پاتوژنز این بیماری نقش داشته باشد. حتی نقش آستروسیت‌ها در وابستگی به مواد مخدر نیز ذکر شده است، در این بیماران، انتقال‌دهنده‌های گلوتامات آستروسیتیک، در سیستم پاداش مغز، کاهش میابد. نقش آستروسیت‌ها در بیماری‌های نورودژنراتیو نیز بررسی شده است. این سلول‌ها، از طریق افزایش رسوب آمیلوئید بتا، مهار ترشح گلوتامات، افزایش ترشح GABA، متابولیسم نابجای انرژی و ترشح گونه‌های فعال اکسیژن و فاکتورهای التهابی می‌توانند در ایجاد آلزایمر، نقش داشته باشند. در پارکینسون، تجمع پروتئین α- سینوکلین در آستروسیت‌ها، از طرفی توانایی این سلول‌ها را در برقراری هموستاز و حفظ سد خونی- مغزی مختل کرده و از طرف دیگر، با فراخوانی فاگوسیت‌ها، موجب تخریب نورون‌های دوپامینرژیک می‌گردد. فعال شدن مسیر JAK/STAT3 در آستروسیت‌ها، در پاتوژنز بیماری پارکینسون، نقش مهمی دارد. تجمع آستروسیتی سوپراکسید دیسموتاز، اختلال در گیرنده AMPA، نقص حمل لاکتات، تجمع گلوتامات، کلسیم و آپوپتوز ناشی از آن و التهاب فعال شده از طریق مسیر STAT3 در آستروسیت‌ها، با القای مرگ در نورون‌های حرکتی، موجب ایجاد سندروم جانبی آمیوتروفیک می‌شوند. واکنش‌های التهابی ناشی از آستروسیت‌ها، نقش بزرگی در پاتولوژی بیماری ام اس، دارند چراکه مهار سلول‌های $CD4^{+}$ T helper و یا مهار ترشح سایتوکاین‌های التهابی، احتمال ابتلا به ام اس را کاهش می‌دهد. از طرف دیگر، وجود ژن جهش یافته هانتینگتون در آستروسیت‌ها، از طریق کاهش توانایی هموستازی گلوتامات، کاهش بیان کانال پتاسیمی، مهار رهایش GABA و مهار ترشح BDNF، اثرات مخربی را به دنبال خواهد داشت. ضمن اینکه تولید ناهنجار کلسترول، اختلال عملکرد میتوکندری و فعال شدن مسیرهای التهابی به واسطه NFκB در آستروسیت‌ها، در ایجاد هانتینگتون نقش دارند. همانطور که بیان شد، انحراف آستروسیت‌ها به سمت مسیر پاتولوژیک، میتواند هم بر جسم و هم بر روان اثرگذار باشد. نظر به نقش دوگانه آستروسیت‌ها در بهبود و یا بیماری‌زایی، مورد هدف قرار دادن آستروسیت‌ها می‌تواند گامی بزرگ در زمینهٔ پیشگیری و درمان بیماری‌ها باشد.

منابع

1. Siracusa R, Fusco R, Cuzzocrea SJFip. Astrocytes: role and functions in brain pathologies. 2019; 10:1114.

2. Zhou B, Zuo YX, Jiang RTJCn, therapeutics. Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. 2019; 25(6): 665-73.

3. Ricci G, Volpi L, Pasquali L, Petrozzi L, Siciliano GJJobp. Astrocyte-neuron interactions in neurological disorders. 2009; 35(4): 317-36.

4. Verkhratsky A, Bush NAO, Nedergaard M, Butt AJN. The special case of human astrocytes. 2018; 1(1): 21-9.

5. Hu X, Yuan Y, Wang D, Su ZJBrb. Heterogeneous astrocytes: active players in CNS. 2016; 125: 1-18.

6. Liu B, Teschemacher A, Kasparov SJJonr. Neuroprotective potential of astroglia. 2017; 95(11): 2126-39.

7. Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, Oliet SH, Robitaille R, Volterra AJN. Gliotransmitters travel in time and space. 2014; 81(4): 728-39.

8. Molina-Gonzalez I, Miron VEJNl. Astrocytes in myelination and remyelination. 2019; 713: 134532.

9. Lotfinia M, Lotfinia AA, Khodaie B, Ahmadi M, Asaadi S, Jafarian M. Propagation of Spreading Depression: A Review of Different Hypothesis The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2014; 2(3): 53-64.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

10. Farmer WT, Murai KJFicn. Resolving astrocyte heterogeneity in the CNS. 2017; 11: 300.

11. Filous AR, Silver JJPin. Targeting astrocytes in CNS injury and disease: a translational research approach. 2016; 144: 173-87.

12. Bolton MM, Eroglu CJCoin. Look who is weaving the neural web: glial control of synapse formation. 2009; 19(5): 491-7.

13. Van den Pol A, Spencer DJN. Differential neurite growth on astrocyte substrates: interspecies facilitation in green fluorescent protein-transfected rat and human neurons. 1999; 95(2): 603-16.

14. Slezak M, Pfrieger FWJTin. New roles for astrocytes: regulation of CNS synaptogenesis. 2003; 26(10): 531-5.

15. Emirandetti A, Zanon RG, Sabha Jr M, de Oliveira ALRJBr. Astrocyte reactivity influences the number of presynaptic terminals apposed to spinal motoneurons after axotomy. 2006; 1095(1): 35-42.

16. Chung W-S, Allen NJ, Eroglu CJCSHpib. Astrocytes control synapse formation, function, and elimination. 2015; 7(9): a020370.

17. Varela-Echevarría A, Vargas-Barroso V, Lozano-Flores C, Larriva-Sahd JJFin. Is there evidence for myelin modeling by astrocytes in the normal adult brain. 2017; 11: 75.

18. Dutta DJ, Woo DH, Lee PR, Pajevic S, Bukalo O, Huffman WC, et al. Regulation of myelin structure and conduction velocity by perinodal astrocytes. 2018; 115(46): 11832-7.

19. Sofroniew MV, Vinters HVJAn. Astrocytes: biology and pathology. 2010; 119(1): 7-35.

20. Anderson CM, Swanson RAJG. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. 2000; 32(1): 1-14.

21. Szu JI, Binder DKJFiin. The role of astrocytic aquaporin-4 in synaptic plasticity and learning and memory. 2016; 10: 8.

22. Parpura V, Basarsky TA, Liu F, Jeftinija K, Jeftinija S, Haydon PGJN. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. 1994; 369(6483): 744-7.

23. Moraga-Amaro R, Jerez-Baraona J, Simon F, Stehberg JJJoP-P. Role of astrocytes in memory and psychiatric disorders. 2014; 108(4-6): 240-51.

24. Bazargani N, Attwell DJNn. Astrocyte calcium signaling: the third wave. 2016; 19(2): 182-9.

25. Perea G, Navarrete M, Araque AJTin. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. 2009; 32(8): 421-31.

26. Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Nowacki P, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka IJIjoms. Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. 2015; 16(11): 25959-81.

27. Halestrap APJMaom. The SLC16 gene family-structure, role and regulation in health and disease. 2013; 34(2-3): 337-49.

28. Miller RHJPin. Regulation of oligodendrocyte development in the vertebrate CNS. 2002; 67(6): 451-67.

29. Orentas DM, Miller RHJMn. Regulation of oligodendrocyte development. 1998; 18(3): 247-59.

30. Elmariah SB, Oh EJ, Hughes EG, Balice-Gordon RJJoN. Astrocytes regulate inhibitory synapse formation via Trk-mediated modulation of postsynaptic GABAA receptors. 2005; 25(14): 3638-50.

31. Ota Y, Zanetti AT, Hallock RMJNp. The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. 2013; 2013.

32. Adamsky A, Kol A, Kreisel T, Doron A, Ozeri-Engelhard N, Melcer T, et al. Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. 2018; 174(1): 59-71. e14.

33. Eddleston M, Mucke LJN. Molecular profile of reactive astrocytes-implications for their role in neurologic disease. 1993; 54(1): 15-36.

34. Hanisch UKJG. Microglia as a source and target of cytokines. 2002; 40(2): 140-55.

35. Vasile F, Dossi E, Rouach NJBS, Function. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. 2017; 222(5).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

36. Kanaan NM, Kordower JH, Collier TJJG. Age and region-specific responses of microglia, but not astrocytes, suggest a role in selective vulnerability of dopamine neurons after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine exposure in monkeys. 2008; 56(11): 1199-214.

37. Molofsky AV, Krenick R, Ullian E, Tsai H-h, Deneen B, Richardson WD, et al. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. 2012; 26(9): 891-907.

38. Rothhammer V, Quintana FJ, editors. Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes. Seminars in immunopathology; 2015: Springer.

39. Wang Z, Li D-D, Liang Y-Y, Wang D-S, Cai N-SJAPS. Activation of astrocytes by advanced glycation end products: cytokines induction and nitric oxide release. 2002; 23(11): 974-80.

40. Yan SD, Bierhaus A, Nawroth PP, Stern DMJJoAsD. RAGE and Alzheimer's disease: a progression factor for amyloid-β-induced cellular perturbation? 2009; 16(4): 833-43.

41. Cheng W, Chen GJMoi. Chemokines and chemokine receptors in multiple sclerosis. 2014; 2014.

42. Petković F, Blaževski J, Momčilović M, Mostarica Stojkovic M, Miljković DJI, biology c. Nitric oxide inhibits CXCL12 expression in neuroinflammation. 2013; 91(6): 427-34.

43. Colombo E, Farina CJTii. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation. 2016; 37(9): 608-20.

44. Nicolas CS, Amici M, Bortolotto ZA, Doherty A, Csaba Z, Fafouri A, et al. The role of JAK-STAT signaling within the CNS. 2013; 2(1): e22925.

45. Katebi A, Katebi Y, Golab F. Effects of Ecstasy on the Nervous System. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 124-9.

46. Götz M, Huttner WBJNrMcb. The cell biology of neurogenesis. 2005; 6(10): 777-88.

47. Behroozi Z, Atefimanesh P, Karimzadeh F. Structural and Metabolic Biomarkers in Multiple Sclerosis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 94-108.

48. Sajadian A, Jafarian M, Khodaie B, Mohammad Sadeghi S, Ghaemi A. Reduction of Neuroinflammation in Epilepsy by Using Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells-Derived Astrocytes. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2014; 2(2): 56-64.

49. Khaledi S, Ahmadi S. Hepatic Encephalopathy: Pathogenesis and Treatment Strategies .The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019; 7(1): 77-90.

50. Lotfi R, Yari K. The Role of Semaphorins and their Receptors in the Immune System and their Relation to Multiple Sclerosis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(4): 75-92.

51. Cekanaviciute E, Fathali N, Doyle KP, Williams AM, Han J, Buckwalter MSJG. Astrocytic transforming growth factor-beta signaling reduces subacute neuroinflammation after stroke in mice. 2014; 62(8): 1227-40.

52. Yun-peng S, Xu-dong X, Xing-xiang W, Jun-zhu C, Jian-hua Z, Qian-min T, et al. A novel splice mutation of HERG in a Chinese family with long QT syndrome. 2005; 6(7): 626.

53. Shelton MK, McCarthy KD. Mature hippocampal astrocytes exhibit functional metabotropic and ionotropic glutamate receptors in situ. Glia. 1999; 26(1): 1-11.

54. Lalo U, Pankratov Y, Kirchhoff F, North RA, Verkhratsky A. NMDA receptors mediate neuron-to-glia signaling in mouse cortical astrocytes. Journal of Neuroscience. 2006; 26(10): 2673-83.

55. Khan ZU, Koulen P, Rubinstein M, Grandy DK, Goldman-Rakic PS. An astroglia-linked dopamine D2-receptor action in prefrontal cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001; 98(4): 1964-9.

56. Lerea LS, McCarthy KD. Astroglial cells in vitro are heterogeneous with respect to expression of the α1-adrenergic receptor. Glia. 1989; 2(3): 135-47.

57. Lerea LS, McCarthy KD. Neuron-associated astroglial cells express β-andα1-adrenergic receptors in vitro. Brain Research. 1990; 521(1-2): 7-14.

58. Lalo U, Pankratov Y, Wichert SP, Rossner MJ, North RA, Kirchhoff F, et al. P2X1 and P2X5 subunits form the functional P2X receptor in mouse cortical astrocytes. Journal of Neuroscience. 2008; 28(21): 5473-80.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

59. Gallagher CJ, Salter MW. Differential properties of astrocyte calcium waves mediated by P2Y1 and P2Y2 receptors. Journal of Neuroscience. 2003; 23(17): 6728-39.

60. Zhu Y, Kimelberg HK. Cellular expression of P2Y and β-AR receptor mRNAs and proteins in freshly isolated astrocytes and tissue sections from the CA1 region of P8-12 rat hippocampus. Developmental brain research. 2004; 148(1): 77-87.

61. Shibasaki K, Ishizaki Y, Mandadi S. Astrocytes express functional TRPV2 ion channels. Biochemical and biophysical research communications. 2013; 441(2): 327-32.

62. Rajkowska G, A Stockmeier C. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. Current drug targets. 2013; 14(11): 1225-36.

63. Flores-Barrera E, Thomases DR, Heng L-J, Cass DK, Caballero A, Tseng KY. Late adolescent expression of GluN2B transmission in the prefrontal cortex is input-specific and requires postsynaptic protein kinase A and D1 dopamine receptor signaling. Biological psychiatry. 2014; 75(6): 508-16.

64. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-α. Biological psychiatry. 2004; 56(11): 819-24.

65. Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998; 95(22): 13290-5.

66. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. Cerebral cortex. 2002; 12(4): 386-94.

67. Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. Biological psychiatry. 2004; 55(6): 563-9.

68. Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? Current biology. 2017; 27(14): R713-R5.

69. Vickers NJJCb. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? 2017; 27(14): R713-R5.

70. Czéh B, Simon M, Schmelting B, Hiemke C, Fuchs EJN. Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. 2006; 31(8): 1616-26.

71. Öngür D, Pohlman J, Dow AL, Eisch AJ, Edwin F, Heckers S, et al. Electroconvulsive seizures stimulate glial proliferation and reduce expression of Sprouty2 within the prefrontal cortex of rats. 2007; 62(5): 505-12.

72. Lee Y, Gaskins D, Anand A, Shekhar A. Glia mechanisms in mood regulation: a novel model of mood disorders. Psychopharmacology. 2007; 191(1): 55-65.

73. John CS, Smith KL, Veer AVT, Gompf HS, Carlezon WA, Cohen BM, et al. Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. Neuropsychopharmacology. 2012; 37(11): 2467-75.

74. Choudary PV, Molnar M, Evans S, Tomita H, Li J, Vawter M, et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005; 102(43): 15653-8.

75. Fumagalli E, Funicello M, Rauen T, Gobbi M, Mennini T. Riluzole enhances the activity of glutamate transporters GLAST, GLT1 and EAAC1. European journal of pharmacology. 2008; 578(2-3): 171-6.

76. Koyama Y. Functional alterations of astrocytes in mental disorders: pharmacological significance as a drug target. Frontiers in cellular neuroscience. 2015; 9: 261.

77. Kong H, Zeng XN, Fan Y, Yuan ST, Ge S, Xie WP, et al. Aquaporin-4 knockout exacerbates corticosterone-induced depression by inhibiting astrocyte function and hippocampal neurogenesis. CNS neuroscience & therapeutics. 2014; 20(5): 391-402.

78. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Dwivedi YJIjon. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. 2008; 11(8): 1047-61.

79. Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Fujimoto M, Matsubara T, et al. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

Journal of psychiatric research. 2008; 42(14): 1145-53.

80. Zhang X, Zhang Z, Xie C, Xi G, Zhou H, Zhang Y, et al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2008; 32(3): 886-90.

81. Evans S, Choudary PV, Neal C, Li J, Vawter M, Tomita H, et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004; 101(43): 15506-11.

82. Koyama Y, Tsujikawa K, Matsuda T, Baba A. Intracerebroventricular administration of an endothelin ETB receptor agonist increases expressions of GDNF and BDNF in rat brain. European Journal of Neuroscience. 2003; 18(4): 887-94.

83. Mallei A, Shi B, Mocchetti I. Antidepressant treatments induce the expression of basic fibroblas t growth factor in cortical and hippocampal neurons. Molecular pharmacology. 2002; 61(5): 1017-24.

84. Martínez-Turrillas R, Del Río J, Frechilla D. Sequential changes in BDNF mRNA expression and synaptic levels of AMPA receptor subunits in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment. Neuropharmacology. 2005; 49(8): 1178-88.

85. Bachis A, Mallei A, Cruz MI, Wellstein A, Mocchetti I. Chronic antidepressant treatments increase basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor-binding protein in neurons. Neuropharmacology. 2008; 55(7): 1114-20.

86. Liu Q, Zhu H-Y, Li B, Wang Y-Q, Yu J, Wu G-C. Chronic clomipramine treatment restores hippocampal expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of depression. Journal of affective disorders. 2012; 141(2-3): 367-72.

87. Hisaoka K, Nishida A, Koda T, Miyata M, Zensho H, Morinobu S, et al. Antidepressant drug treatments induce glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) synthesis and release in rat C6 glioblastoma cells. Journal of neurochemistry. 2001; 79(1): 25-34.

88. Allaman I, Fiumelli H, Magistretti PJ, Martin J-L. Fluoxetine regulates the expression of neurotrophic/ growth factors and glucose metabolism in astrocytes. Psychopharmacology. 2011; 216(1): 75-84.

89. Kittel-Schneider S, Kenis G, Schek J, van den Hove D, Prickaerts J, Lesch KP, et al. Expression of monoamine transporters, nitric oxide synthase 3, and neurotrophin genes in antidepressant-stimulated astrocytes. Frontiers in psychiatry. 2012; 3: 33.

90. Bernard R, Kerman IA, Thompson RC, Jones EG, Bunney WE, Barchas JD, et al. Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. Molecular psychiatry. 2011; 16(6): 634-46.

91. Miguel-Hidalgo JJ, Wilson BA, Hussain S, Meshram A, Rajkowska G, Stockmeier CA. Reduced connexin 43 immunolabeling in the orbitofrontal cortex in alcohol dependence and depression. Journal of psychiatric research. 2014; 55: 101-9.

92. Sun J-D, Liu Y, Yuan Y-H, Li J, Chen N-H. Gap junction dysfunction in the prefrontal cortex induces depressive-like behaviors in rats. Neuropsychopharmacology. 2012; 37(5): 1305-20.

93. Malkesman O, Austin DR, Tragon T, Wang G, Rompala G, Hamidi AB, et al. Acute D-serine treatment produces antidepressant-like effects in rodents. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2012; 15(8): 1135-48.

94. DiazGranados N, Ibrahim L, Brutsche N, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an NMDA antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. The Journal of clinical psychiatry. 2010; 71(12): 1605.

95. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Archives of general psychiatry. 2006; 63(8): 856-64.

96. Toro CT, Hallak JE, Dunham JS, Deakin JF. Glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase in subregions of prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorder. Neuroscience letters. 2006; 404(3): 276-81.

97. Feresten AH, Barakauskas V, Ypsilanti A, Barr AM, Beasley CL. Increased expression of glial fibrillary acidic protein in prefrontal cortex in psychotic

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

illness. Schizophrenia research. 2013; 150(1): 252-7.

98. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cellular and molecular neurobiology. 2006; 26(4-6): 363-82.

99. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. Current opinion in pharmacology. 2014; 14: 97-102.

100. Lipina T, Labrie V, Weiner I, Roder J. Modulators of the glycine site on NMDA receptors, D-serine and ALX 5407, display similar beneficial effects to clozapine in mouse models of schizophrenia. Psychopharmacology. 2005; 179(1): 54-67.

101. Karasawa J-i, Hashimoto K, Chaki S. D-Serine and a glycine transporter inhibitor improve MK-801-induced cognitive deficits in a novel object recognition test in rats. Behavioural brain research. 2008; 186(1): 78-83.

102. Bado P, Madeira C, Vargas-Lopes C, Moulin TC, Wasilewska-Sampaio AP, Maretti L, et al. Effects of low-dose D-serine on recognition and working memory in mice. Psychopharmacology. 2011; 218(3): 461-70.

103. Kawaura K, Koike H, Kinoshita K, Kambe D, Kaku A, Karasawa J-i, et al. Effects of a glycine transporter-1 inhibitor and D-serine on MK-801-induced immobility in the forced swimming test in rats. Behavioural brain research. 2015; 278: 186-92.

104. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. The American journal of psychiatry. 1991.

105. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Archives of general psychiatry. 1994; 51(3): 199-214.

106. Balu DT, Basu AC, Corradi JP, Cacace AM, Coyle JT. The NMDA receptor co-agonists, D-serine and glycine, regulate neuronal dendritic architecture in the somatosensory cortex. Neurobiology of disease. 2012; 45(2): 671-82.

107. Van Horn MR, Sild M, Ruthazer ES. D-serine as a gliotransmitter and its roles in brain development and disease. Frontiers in cellular neuroscience. 2013; 7: 39.

108. Wolosker H, Blackshaw S, Snyder SH. Serine racemase: a glial enzyme synthesizing D-serine to regulate glutamate-N-methyl-D-aspartate neurotransmission. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999; 96(23): 13409-14.

109. Panatier A. Theodosis DT, Mothet JP, Toquet B, Pollegioni L, Poulain DA, and Oliet SHR. Glia-derived d-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory Cell. 2006.

110. van Huijstee AN, Mansvelder HD. Glutamatergic synaptic plasticity in the mesocorticolimbic system in addiction. Frontiers in cellular neuroscience. 2015; 8: 466.

111. Beardsley PM, Hauser KF. Glial modulators as potential treatments of psychostimulant abuse. Advances in pharmacology. 69: Elsevier; 2014. p. 1-69.

112. Hebert MA, O'CALLAGHAN JP. Protein phosphorylation cascades associated with methamphetamine-induced glial activation. Annals of the New York Academy of Sciences. 2000; 914(1): 238-62.

113. Fattore L, Puddu M, Picciau S, Cappai A, Fratta W, Serra G, et al. Astroglial in vivo response to cocaine in mouse dentate gyrus: a quantitative and qualitative analysis by confocal microscopy. Neuroscience. 2002; 110(1): 1-6.

114. Pubill D, Canudas AM, Pallàs M, Camins A, Camarasa J, Escubedo E. Different glial response to methamphetamine-and methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2003; 367(5): 490-9.

115. Alonso E, Garrido E, Díez-Fernández C, Pérez-García C, Herradón G, Ezquerra L, et al. Yohimbine prevents morphine-induced changes of glial fibrillary acidic protein in brainstem and α2-adrenoceptor gene expression in hippocampus. Neuroscience letters. 2007; 412(2): 163-7.

116. Fujio M, Nakagawa T, Sekiya Y, Ozawa T, Suzuki Y, Minami M, et al. Gene transfer of GLT-1, a glutamate transporter, into the nucleus accumbens shell attenuates methamphetamine-and morphine-induced conditioned place preference in rats. European Journal of Neuroscience. 2005; 22(11): 2744-54.

117. Narita M, Miyatake M, Shibasaki M, Tsuda M, Koizumi S, Narita M, et al. Long-lasting change

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

in brain dynamics induced by methamphetamine: enhancement of protein kinase C-dependent astrocytic response and behavioral sensitization. Journal of neurochemistry. 2005; 93(6): 1383-92.

118. Narita M, Miyatake M, Narita M, Shibasaki M, Shindo K, Nakamura A, et al. Direct evidence of astrocytic modulation in the development of rewarding effects induced by drugs of abuse. Neuropsychopharmacology. 2006; 31(11): 2476-88.

119. Ghitza UE, Zhai H, Wu P, Airavaara M, Shaham Y, Lu L. Role of BDNF and GDNF in drug reward and relapse: a review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2010; 35(2): 157-71.

120. Liddelow SA, Barres BAJI. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. 2017; 46(6): 957-67.

121. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. 2017; 541(7638): 481-7.

122. Sahab Negah S, Khaksar Z, Modarres Mousavi M, Jahanbazi Jahan-Abad A, Eshaghabadi A, Hossini Ravandi H. P16: The Role of Astrocyte in Traumatic Brain Injury The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(4): 43.

123. Borhani-Haghighi M, Alipour F, Shiri E, Shiri A. P15: Astrocyte Dysfunction in Epilepsy The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(3): 42.

124. Adel Rastkhiz A. P 89: Reduction of Neuroinflammation in Epilepsy by Using Stem Cells Derived Astrocytes The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 120.

125. Sahab Negah S, Khaksar Z, Mohammad Zadeh E, Modarres Mousavi M, Jahanbazi Jahan-Abad A. P10: Reactive Glial Cells for Brain Injury The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(4)37.

126. Lotfinia AA, Khodaie B, Lotfinia M, Ahmadi M, Jafarian M. Roles of Excitatory and Inhibitory Receptors in Spreading Depression The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2013; 1(3): 38-48.

127. Vakalopoulos CJJoAsD. Alzheimer's disease: the alternative serotonergic hypothesis of cognitive decline. 2017; 60(3): 859-66.

128. McGeer PL, McGeer EGJJon. Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. 2002; 8(6): 529-38.

129. Phillips EC, Croft CL, Kurbatskaya K, O'Neill MJ, Hutton ML, Hanger DP, et al. Astrocytes and neuroinflammation in Alzheimer's disease. Portland Press Ltd.; 2014.

130. Pihlaja R, Koistinaho J, Kauppinen R, Sandholm J, Tanila H, Koistinaho MJG. Multiple cellular and molecular mechanisms are involved in human Aβ clearance by transplanted adult astrocytes. 2011; 59(11): 1643-57.

131. Cole SL, Vassar RJMn. The Alzheimer's disease β-secretase enzyme, BACE1. 2007; 2(1): 1-25.

132. Acosta C, Anderson HD, Anderson CMJJonr. Astrocyte dysfunction in Alzheimer disease. 2017; 95(12): 2430-47.

133. Vincent AJ, Gasperini R, Foa L, Small DHJJoAsD. Astrocytes in Alzheimer's disease: emerging roles in calcium dysregulation and synaptic plasticity. 2010; 22(3): 699-714.

134. Jo S, Yarishkin O, Hwang YJ, Chun YE, Park M, Woo DH, et al. GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease. 2014; 20(8): 886-96.

135. Kamphuis W, Kooijman L, Orre M, Stassen O, Pekny M, Hol EMJG. GFAP and vimentin deficiency alters gene expression in astrocytes and microglia in wild-type mice and changes the transcriptional response of reactive glia in mouse model for A lzheimer's disease. 2015; 63(6): 1036-56.

136. Kashon ML, Ross GW, O'Callaghan JP, Miller DB, Petrovitch H, Burchfiel CM, et al. Associations of cortical astrogliosis with cognitive performance and dementia status. 2004; 6(6): 595-604.

137. Farina C, Aloisi F, Meinl EJTii. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. 2007; 28(3): 138-45.

138. Salminen A, Ojala J, Suuronen T, Kaarniranta K, Kauppinen AJJoc, medicine m. Amyloid-β oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology. 2008; 12(6a): 2255-62.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

139. Orre M, Kamphuis W, Osborn LM, Jansen AH, Kooijman L, Bossers K, et al. Isolation of glia from Alzheimer's mice reveals inflammation and dysfunction. 2014; 35(12): 2746-60.

140. Brugg B, Dubreuil YL, Huber G, Wollman EE, Delhaye-Bouchaud N, Mariani JJPotNAoS. Inflammatory processes induce beta-amyloid precursor protein changes in mouse brain. 1995; 92(7): 3032-5.

141. Zhao J, O'Connor T, Vassar RJJon. The contribution of activated astrocytes to Aβ production: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. 2011; 8(1): 1-17.

142. Allaman I, Gavillet M, Bélanger M, Laroche T, Viertl D, Lashuel HA, et al. Amyloid-β aggregates cause alterations of astrocytic metabolic phenotype: impact on neuronal viability. 2010; 30(9): 3326-38.

143. Guo Z, Cupples L, Kurz A, Auerbach S, Volicer L, Chui H, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. 2000; 54(6): 1316-23.

144. Siman R, Card JP, Nelson RB, Davis LGJN. Expression of β-amyloid precursor protein in reactive astrocytes following neuronal damage. 1989; 3(3): 275-85.

145. Nadler Y, Alexandrovich A, Grigoriadis N, Hartmann T, Rao KSJ, Shohami E, et al. Increased expression of the γ-secretase components presenilin-1 and nicastrin in activated astrocytes and microglia following traumatic brain injury. 2008; 56(5): 552-67.

146. Kao AW, Racine CA, Quitania LC, Kramer JH, Christine CW, Miller BLJAd, et al. Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy. 2009; 23(4): 365.

147. Albin RLJCigm. Parkinson's disease: background, diagnosis, and initial management. 2006; 22(4): 735-51.

148. Lieu CA, Chinta SJ, Rane A, Andersen JKJPo. Age-related behavioral phenotype of an astrocytic monoamine oxidase-B transgenic mouse model of Parkinson's disease. 2013; 8(1): e54200.

149. Ko C, Eriksson L, Okuno E, Schwarcz RJN. Localization of quinolinic acid metabolizing enzymes in the rat brain. Immunohis tochemical studies using antibodies to 3-hydroxyanthranilic acid oxygenase and quinolinic acid phosphoribosyltransferase. 1988; 27(1): 49-76.

150. Halliday GM, Stevens CHJMD. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. 2011; 26(1): 6-17.

151. Ciesielska A, Joniec I, Kurkowska-Jastrzębska I, Cudna A, Przybyłkowski A, Członkowska A, et al. The impact of age and gender on the striatal astrocytes activation in murine model of Parkinson's disease. 2009; 58(11): 747-53.

152. Lee H-J, Suk J-E, Patrick C, Bae E-J, Cho J-H, Rho S, et al. Direct transfer of α-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies. 2010; 285(12): 9262-72.

153. Barcia C, Ros C, Annese V, Gomez A, Ros-Bernal F, Aguado-Llera D, et al. IFN-γ signaling, with the synergistic contribution of TNF-α, mediates cell specific microglial and astroglial activation in experimental models of Parkinson's disease. 2012; 3(8): e379.

154. Gu X-L, Long C-X, Sun L, Xie C, Lin X, Cai HJMb. Astrocytic expression of Parkinson's disease-related A53T α-synuclein causes neurodegeneration in mice. 2010; 3(1): 1-16.

155. Sriram K, Benkovic SA, Hebert MA, Miller DB, O'Callaghan JPJJobc. Induction of gp130-related cytokines and activation of JAK2/STAT3 pathway in astrocytes precedes up-regulation of glial fibrillary acidic protein in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine model of neurodegeneration: key signaling pathway for as trogliosis in vivo? 2004; 279(19): 19936-47.

156. L'episcopo F, Serapide MF, Tirolo C, Testa N, Caniglia S, Morale MC, et al. A Wnt1 regulated Frizzled-1/β-Catenin signaling pathway as a candidate regulatory circuit controlling mesencephalic dopaminergic neuron-astrocyte crosstalk: Therapeutical relevance for neuron survival and neuroprotection. 2011; 6(1): 1-29.

157. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. 2011; 377(9769): 942-55.

158. Ferraiuolo L, Higginbottom A, Heath PR, Barber S, Greenald D, Kirby J, et al. Dysregulation

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

of astrocyte-motoneuron cross-talk in mutant superoxide dismutase 1-related amyotrophic lateral sclerosis. 2011; 134(9): 2627-41.

159. Papadeas ST, Kraig SE, O'Banion C, Lepore AC, Maragakis NJJPotNAoS. Astrocytes carrying the superoxide dismutase 1 (SOD1G93A) mutation induce wild-type motor neuron degeneration in vivo. 2011; 108(43): 17803-8.

160. Van Damme P, Bogaert E, Dewil M, Hersmus N, Kiraly D, Scheveneels W, et al. Astrocytes regulate GluR2 expression in motor neurons and their vulnerability to excitotoxicity. 2007; 104(37): 14825-30.

161. Martorana F, Brambilla L, Valori CF, Bergamaschi C, Roncoroni C, Aronica E, et al. The BH4 domain of Bcl-XL rescues astrocyte degeneration in amyotrophic lateral sclerosis by modulating intracellular calcium signals. 2012; 21(4): 826-40.

162. Pardo AC, Wong V, Benson LM, Dykes M, Tanaka K, Rothstein JD, et al. Loss of the astrocyte glutamate transporter GLT1 modifies disease in SOD1G93A mice. 2006; 201(1): 120-30.

163. Lepore AC, Rauck B, Dejea C, Pardo AC, Rao MS, Rothstein JD, et al. Focal transplantation-based astrocyte replacement is neuroprotective in a model of motor neuron disease. 2008; 11(11): 1294-301.

164. Chiu IM, Phatnani H, Kuligowski M, Tapia JC, Carrasco MA, Zhang M, et al. Activation of innate and humoral immunity in the peripheral nervous system of ALS transgenic mice. 2009; 106(49): 20960-5.

165. Phatnani HP, Guarnieri P, Friedman BA, Carrasco MA, Muratet M, O'Keeffe S, et al. Intricate interplay between astrocytes and motor neurons in ALS. 2013; 110(8): E756-E65.

166. Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJJTin. Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. 2011; 34(2): 76-87.

167. Hashioka S, Klegeris A, Schwab C, McGeer PLJNoa. Interferon-γ-dependent cytotoxic activation of human astrocytes and astrocytoma cells. 2009; 30(12): 1924-35.

168. Hashioka S, Klegeris A, Qing H, McGeer PLJNod. STAT3 inhibitors attenuate interferon-γ-induced neurotoxicity and inflammatory molecule production by human astrocytes. 2011; 41(2): 299-307.

169. Shibata N, Yamamoto T, Hiroi A, Omi Y, Kato Y, Kobayashi MJN. Activation of STAT3 and inhibitory effects of pioglitazone on STAT3 activity in a mouse model of SOD1-mutated amyotrophic lateral sclerosis. 2010; 30(4): 353-60.

170. McFarland HF, Martin RJNi. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. 2007; 8(9): 913-9.

171. Brosnan CF, Raine CSJG. The astrocyte in multiple sclerosis revisited. 2013; 61(4): 453-65.

172. Stüve O, Youssef S, Slavin AJ, King CL, Patarroyo JC, Hirschberg DL, et al. The role of the MHC class II transactivator in class II expression and antigen presentation by astrocytes and in susceptibility to central nervous system autoimmune disease. 2002; 169(12): 6720-32.

173. Perriard G, Mathias A, Enz L, Canales M, Schluep M, Gentner M, et al. Interleukin-22 is increased in multiple sclerosis patients and targets astrocytes. 2015; 12(1): 1-18.

174. Blaževski J, Petković F, Momčilović M, Jevtic B, Miljković D, Stojković MMJI. High interleukin-10 expression within the central nervous system may be important for initiation of recovery of Dark Agouti rats from experimental autoimmune encephalomyelitis. 2013; 218(9): 1192-9.

175. Ross CA, Tabrizi SJJTLN. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. 2011; 10(1): 83-98.

176. Shin J-Y, Fang Z-H, Yu Z-X, Wang C-E, Li S-H, Li X-JJTJocb. Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. 2005; 171(6): 1001-12.

177. Faideau M, Kim J, Cormier K, Gilmore R, Welch M, Auregan G, et al. In vivo expression of polyglutamine-expanded huntingtin by mouse striatal astrocytes impairs glutamate transport: a correlation with Huntington's disease subjects. 2010; 19(15): 3053-67.

178. Tong X, Ao Y, Faas GC, Nwaobi SE, Xu J, Haustein MD, et al. As trocyte Kir4. 1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]

Huntington's disease model mice. 2014; 17(5): 694-703.

179. Bradford J, Shin J-Y, Roberts M, Wang C-E, Li X-J, Li SJPotNAoS. Expression of mutant huntingtin in mouse brain astrocytes causes age-dependent neurological symptoms. 2009; 106(52): 22480-5.

180. Bradford J, Shin J-Y, Roberts M, Wang C-E, Sheng G, Li S, et al. Mutant huntingtin in glial cells exacerbates neurological symptoms of Huntington disease mice. 2010; 285(14): 10653-61.

181. Wójtowicz AM, Dvorzhak A, Semtner M, Grantyn RJFinc. Reduced tonic inhibition in striatal output neurons from Huntington mice due to loss of astrocytic GABA release through GAT-3. 2013; 7: 188.

182. Vis J, Nicholson L, Faull R, Evans WH, Severs N, Green CJCbi. Connexin expression in Huntington's diseased human brain. 1998; 22(11-12): 837-47.

183. Hsiao H-Y, Chen Y-C, Chen H-M, Tu P-H, Chern YJHmg. A critical role of astrocyte-mediated nuclear factor-κB-dependent inflammation in Huntington's disease. 2013; 22(9): 1826-42.

184. Chou S-Y, Weng J-Y, Lai H-L, Liao F, Sun SH, Tu P-H, et al. Expanded-polyglutamine huntingtin protein suppresses the secretion and production of a chemokine (CCL5/RANTES) by astrocytes. 2008; 28(13): 3277-90.

185. M Saito V, M Rezende R, L Teixeira AJCn. Cannabinoid modulation of neuroinflammatory disorders. 2012; 10(2): 159-66.

186. Sagredo O, González S, Aroyo I, Pazos MR, Benito C, Las tres-Becker I, et al. Cannabinoid CB2 receptor agonists protect the striatum against malonate toxicity: relevanceforHuntington'sdisease.2009;57(11):1154-67.

187. Schon EA, Przedborski SJN. Mitochondria: the next (neurode) generation. 2011; 70(6): 1033-53.

188. Wang L, Lin F, Wang J, Wu J, Han R, Zhu L, et al. Truncated N-terminal huntingtin fragment with expanded-polyglutamine (htt552-100Q) suppresses brain-derived neurotrophic factor transcription in astrocytes. 2012; 44(3): 249-58.

189. Arregui L, Benítez JA, Razgado LF, Vergara P, Segovia JJC, neurobiology m. Adenoviral astrocyte-specific expression of BDNF in the striata of mice transgenic for Huntington's disease delays the onset of the motor phenotype. 2011; 31(8): 1229-43.

190. Valenza M, Cattaneo EJTin. Emerging roles for cholesterol in Huntington's disease. 2011; 34(9): 474-86.

191. Valenza M, Leoni V, Karasinska JM, Petricca L, Fan J, Carroll J, et al. Cholesterol defect is marked across multiple rodent models of Huntington's disease and is manifest in astrocytes. 2010; 30(32): 10844-50.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-25]

[DOI: 10.52547/shefa.9.2.119]